



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114126595 A

(43) 申请公布日 2022. 03. 01

(21) 申请号 202080034094.8

(22) 申请日 2020.02.18

(30) 优先权数据

62/813767 2019.03.05 US

62/814274 2019.03.05 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.11.05

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2020/051344 2020.02.18

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/178653 EN 2020.09.10

(71) 申请人 杨森制药有限公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 J·辛格 E·戴利

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 黄登高 彭昶

(51) Int.Cl.

A61K 31/135 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

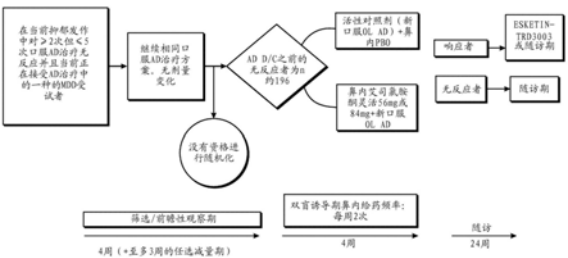
权利要求书3页 说明书348页 附图72页

(54) 发明名称

用于治疗抑郁症的艾司氯胺酮

(57) 摘要

本发明提供了用于治疗患者的抑郁症的方法,该方法包括向需要该治疗的患者施用治疗有效量的艾司氯胺酮。在一些实施方案中,抑郁症是重性抑郁障碍或难治性抑郁症。在其他实施方案中,该治疗有效量为临床证明安全和/或有效的。本发明还提供了降低艾司氯胺酮的风险或者误用或滥用的方法、艾司氯胺酮产品的使用说明,以及销售含有艾司氯胺酮的药物产品的方法。



1. 一种治疗抑郁症的方法,包括:
将含有艾司氯胺酮的经批准药物产品以所述经批准药物产品的药物产品标签中描述的量施用给患有抑郁症的受试者。
2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述抑郁症为难治性抑郁症。
3. 根据权利要求1或2所述的方法,其中将治疗有效量的口服抗抑郁药与所述艾司氯胺酮共同施用。
4. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述艾司氯胺酮鼻内递送。
5. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中在至少4周的诱导期期间至少每周两次将所述艾司氯胺酮施用给所述受试者。
6. 根据权利要求5所述的方法,其中在所述诱导期之后对所述受试者进行评价以确定继续治疗的需要。
7. 根据权利要求5或6所述的方法,其中在后续维持期期间每周至多一次将所述艾司氯胺酮施用给所述受试者。
8. 根据权利要求7所述的方法,其中在所述后续维持期期间所述艾司氯胺酮每两周一次施用。
9. 根据权利要求5至8中任一项所述的方法,其中能够在所述诱导期和/或所述维持期期间调整施用频率。
10. 根据权利要求5至9中任一项所述的方法,其中在所述诱导期期间施用的艾司氯胺酮的所述量为约28mg至约84mg。
11. 根据权利要求10所述的方法,其中艾司氯胺酮的所述量为约28mg。
12. 根据权利要求10所述的方法,其中艾司氯胺酮的所述量为约56mg。
13. 根据权利要求10所述的方法,其中艾司氯胺酮的所述量为约84mg。
14. 根据权利要求10所述的方法,其中艾司氯胺酮的所述量在所述诱导期开始时为约56mg,并且在所述诱导期期间调整至约84mg。
15. 根据权利要求11所述的方法,其中患者为65岁或超过65岁。
16. 根据权利要求7至15中任一项所述的方法,其中在所述维持期期间施用的艾司氯胺酮的所述量为约56mg或约84mg。
17. 根据权利要求1至16中任一项所述的方法,其中艾司氯胺酮的所述量以2次或更多次喷雾从鼻内施用装置递送。
18. 根据权利要求17所述的方法,其中所述鼻内装置为单次使用装置。
19. 根据权利要求18所述的方法,其中所述单次使用装置包含约28mg的所述艾司氯胺酮。
20. 根据权利要求1至19中任一项所述的方法,其中在治疗约16周并改善抑郁症状之后,继续所述治疗以降低复发的风险。
21. 根据权利要求1至19中任一项所述的方法,其中在抑郁症状改善之后,所述治疗继续至少六个月。
22. 根据权利要求1至19中任一项所述的方法,其中所述治疗继续至多一年。
23. 根据权利要求1至19中任一项所述的方法,其中所述治疗继续至多两年。
24. 一种销售包含艾司氯胺酮的经批准药物产品的方法,所述方法包括销售此类药物

产品,其中此类药物产品的参考列出的药物的药物产品标签包括用于治疗抑郁症的说明。

25.一种许诺销售包含艾司氯胺酮的药物产品的方法,所述方法包括许诺销售此类药物产品,其中此类药物产品的参考列出的药物的药物产品标签包括用于治疗抑郁症的说明。

26.根据权利要求24或25所述的方法,其中所述药物产品为ANDA药物产品、补充新药申请药物产品或505 (b) (2) 药物产品。

27.根据权利要求24至26中任一项所述的方法,其中所述抑郁症为难治性抑郁症。

28.根据权利要求24至27中任一项所述的方法,其中所述药物产品标签包括将所述艾司氯胺酮与口服抗抑郁药共同施用的说明。

29.根据权利要求24至28中任一项所述的方法,其中所述药物产品标签包括涉及相对于安慰剂改善抑郁症状的数据。

30.一种具有至少一种经批准适应症的经批准药物产品,其中所述经批准药物产品包含艾司氯胺酮。

31.根据权利要求30所述的经批准药物产品,其中所述经批准药物产品为NDA药物产品、ANDA药物产品、补充新药申请药物产品或505 (b) (2) 药物产品。

32.根据权利要求31所述的经批准药物产品,其中所述经批准药物产品的参考列出的药物包括药物产品标签。

33.根据权利要求32所述的经批准药物产品,其中所述药物产品标签包括涉及相对于安慰剂改善抑郁症状的数据。

34.根据权利要求30至33中任一项所述的经批准药物产品,其中所述药物产品标签包括给药频率和持续时间说明。

35.根据权利要求30至34中任一项所述的经批准药物产品,其中所述艾司氯胺酮实现45ng/mL至约165ng/mL的最大血浆浓度($C_{\max}$),以及约125ng*h/mL至约490ng*h/mL的从时间0到最后可定量浓度时间的血浆浓度-时间曲线下的面积(AUC_{last}),或它们的组合。

36.根据权利要求35所述的经批准药物产品,其中所述经批准药物产品包含约28mg的艾司氯胺酮,所述艾司氯胺酮实现约45ng/mL至约75ng/mL的艾司氯胺酮的最大血浆浓度($C_{\max}$),约125ng*h/mL至约185ng*h/mL的从时间0到最后可定量浓度时间的血浆浓度-时间曲线下的面积(AUC_{last}),或它们的组合。

37.根据权利要求35所述的经批准药物产品,其中所述经批准药物产品包含约56mg的艾司氯胺酮,并且其中将所述艾司氯胺酮施用给受试者实现约65ng/mL至约120ng/mL的艾司氯胺酮的最大血浆浓度($C_{\max}$),约210ng*h/mL至约320ng*h/mL的从时间0到最后可定量浓度时间的血浆浓度-时间曲线下的面积(AUC_{last}),或它们的组合。

38.根据权利要求35所述的经批准药物产品,其中所述经批准药物产品包含约84mg的艾司氯胺酮,并且其中将所述艾司氯胺酮施用给患者实现约90ng/mL至约165ng/mL的最大血浆浓度($C_{\max}$),约305ng*h/mL至约490ng*h/mL的从时间0到最后可定量浓度时间的血浆浓度-时间曲线下的面积(AUC_{last}),或它们的组合。

39.根据权利要求30至38中任一项所述的经批准药物产品,其中所述适应症为难治性抑郁症。

40.一种使用根据权利要求30至39中任一项所述的经批准产品的方法,其中所述经批

准产品包括一个或多个鼻内喷雾装置,所述一个或多个装置包括所述艾司氯胺酮,并且所述一个或多个装置被构造成施用约28mg至约84mg的艾司氯胺酮。

41. 根据权利要求40所述的方法,其中所述一个或多个装置被构造成以两次或更多次喷雾施用所述艾司氯胺酮。

42. 根据权利要求40或41所述的方法,其中所述一个或多个装置包括约28mg的艾司氯胺酮。

43. 根据权利要求40至42中任一项所述的方法,其中所述一个或多个装置中的每一个包括约28mg的艾司氯胺酮。

44. 根据权利要求40至43中任一项所述的方法,其中所述一个或多个装置中的每一个为单次使用装置。

45. 根据权利要求40至44中任一项所述的方法,其中所述产品包括三个装置。

46. 根据权利要求40至45中任一项所述的方法,其中将所述艾司氯胺酮施用给患者。

47. 根据权利要求46所述的方法,其中将所述艾司氯胺酮施用给受医疗保健专业人员监督的患者。

48. 根据权利要求47所述的方法,其中所述艾司氯胺酮以单个装置的两次喷雾施用。

49. 根据权利要求48所述的方法,其中向患者的每个鼻孔施用一次喷雾。

50. 根据权利要求49所述的方法,其中所述单个装置在第二次喷雾之后被丢弃。

51. 根据权利要求50所述的方法,其中在使用所述一个或多个装置中的任两个之间经过约5分钟。

52. 一种用于降低误用或滥用艾司氯胺酮风险的方法,所述方法包括限制经批准艾司氯胺酮药物产品向选定分销商的分销,其中所述分销商为在美国药物执行管理局注册的并且将所述经批准艾司氯胺酮药物产品仅递送到预先批准的护理地点。

53. 根据权利要求52所述的方法,其中所述预先批准的护理地点为医院、心理健康诊所、医师办公室或门诊药房。

54. 根据权利要求52或53所述的方法,其中所述护理地点根据由美国食品药品监督管理局批准的艾司氯胺酮的风险评估缓解策略(REMS)进行认证。

55. 根据权利要求54所述的方法,其中所述REMS要求在医疗保健专业人员的监督下由患者自施用艾司氯胺酮。

56. 根据权利要求52至55中任一项所述的方法,其中所述经批准艾司氯胺酮药物产品包括鼻腔喷雾装置。

57. 根据权利要求56所述的方法,其中所述鼻腔喷雾装置是单次使用的一次性装置,所述装置仅在两次喷雾中递送28mg的艾司氯胺酮,并且在第二次喷雾之后剩余最小残留艾司氯胺酮。

58. 根据权利要求57所述的方法,其中所述最小残留剩余艾司氯胺酮小于约4mg。

用于治疗抑郁症的艾司氯胺酮

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本专利申请要求2019年3月5日提交的美国临时专利申请62/813,767和2019年3月5日提交的美国临时专利申请62/814,274的权益,这些临时专利申请的内容据此以引用方式并入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及药物产品,并且涉及用于治疗抑郁症(例如,重性抑郁障碍)的方法。在一些实施方案中,该方法可用于治疗顽固性或难治性抑郁症。在其他实施方案中,该方法可用于治疗自杀意念。本发明包括以单一疗法或与至少一种抗抑郁药的联合疗法的形式,向对其有需要的患者施用临床证明安全 and 治疗有效量的艾司氯胺酮。

背景技术

[0004] 重性抑郁障碍(MDD)影响约7%-15%的一般人群。MDD的发病率和死亡率很高,并且是全世界致残的主要原因。尽管用多种抗抑郁药治疗,约三分之一的患者未能实现缓解,并且被认为患有难治性抑郁症(TRD)。受益于口服AD的此类患者即使在继续治疗的情况下也具有高复发率。

[0005] TRD对患者生活的影响很难充分描述。许多患者有持续数年的抑郁发作。严重抑郁的患者失去了继续生活的意愿,自杀企图增加了7倍。预期寿命降低了10年。在极端情况下,他们甚至不能从事基本的自我护理活动诸如洗澡或吃饭,或照顾自己,更没办法作为父母、配偶等来照顾那些需要由他们照顾的人了。这不仅影响患者本身,而且影响家庭和那些依赖他们的人。他们也失去了在做过去喜欢的事情时体验愉悦的能力,这剥夺了人们对生活本质和生活动力的理解。实际上,TRD夺走了他们的生活。这些效应理论上与谷氨酸途径的调节异常有关。

[0006] 谷氨酸是哺乳动物脑中主要的兴奋性神经递质,并且在突触可塑性、学习和记忆中具有明显作用。谷氨酸在升高的水平下,是可引起快速或延迟的神经毒性的强效神经元兴奋性毒素。多年来,人们越来越关注谷氨酸在抑郁症病理生理学中的作用,因为谷氨酸能系统的异常活性可能会导致在抑郁症患者中观察到的突触可塑性受损。氯胺酮是一种经典麻醉药,不仅在抑郁症动物模型中表现出活性,而且在包括患有难治性抑郁症的受试者在内的重性抑郁障碍患者的小规模临床研究中也表现出活性。在通过静脉内输注施用的低的亚麻醉剂量下,单剂量后,氯胺酮在患者中表现出持续数天的强大抗抑郁效果,并且可经由重复输注维持数周。

[0007] 氯胺酮(对应的S-对映体和R-对映体的外消旋混合物)是在谷氨酸N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体的苯环利定结合位点处的非选择性拮抗剂,但这可能不会主要介导抗抑郁效果。对映体S-氯胺酮(艾司氯胺酮)对谷氨酸NMDA受体表现出的体外亲和力和为R-氯胺酮的大约3至4倍。与氯胺酮和艾司氯胺酮相关的主要问题是长期使用可能产生神经毒性,以及长期重复剂量的氯胺酮/艾司氯胺酮是否可维持显著的抗抑郁效果(Molero等人,

“Antidepressant Efficacy and Tolerability of Ketamine and Esketamine: A Critical Review”, *CNS Drugs*, (2018年), 第32卷, 第411-420页)。具体地讲, 先前的研究表明, 与R-氯胺酮相比, 艾司氯胺酮不能在啮齿动物模型中引起持续的抗抑郁效果 (C Yang等人, “R-Ketamine: a rapid onset and sustained antidepressant without psychotomimetic side effects”, *Transl. Psychiatry*, (2015年), 第5卷, 第1-11页)。此外, 与R-氯胺酮相比, 艾司氯胺酮表现出更大的不良拟精神病副作用, 包括与精神异常和认知损害相关的脑中PV阳性细胞的显著减少 (同上)。文献没有提供关于艾司氯胺酮长期给药的累积效应或耐受性的指导。

[0008] 仍然需要提供有效、长期和安全的抑郁症治疗, 特别是在被诊断为患有顽固性或难治性抑郁症的患者中。

发明内容

[0009] 本发明涉及用于治疗抑郁症 (例如, 重性抑郁障碍) 的方法, 该方法包括向对其有需要的患者施用临床证明安全 and 治疗有效量的艾司氯胺酮。

[0010] 本发明还涉及用于治疗抑郁症 (例如, 重性抑郁障碍) 的方法, 该方法包括向对其有需要的患者施用与临床证明安全 and 治疗有效量的艾司氯胺酮和至少一种抗抑郁药的联合疗法, 如本文所定义。

[0011] 本发明还涉及在初始施用期期间, 在施用治疗有效量的艾司氯胺酮后, 维持由患有抑郁症的患者实现的稳定缓解或稳定反应的方法, 该方法包括在后续施用期期间继续施用治疗有效量的艾司氯胺酮至少五个月。在一些实施方案中, 抑郁症是重性抑郁障碍或难治性抑郁症。

[0012] 本发明还涉及用于长期治疗患者的抑郁症的方法, 该方法包括向需要治疗的患者施用临床证明安全 and/或临床证明有效的治疗有效量的艾司氯胺酮至少六个月。在一些实施方案中, 抑郁症是重性抑郁障碍或难治性抑郁症。

[0013] 治疗方法包括长期治疗, 包括至少约六个月的持续时间。在一些实施方案中, 治疗可持续至少约一年、至少约18个月或至少约两年。例如, 长期治疗可包括约六个月至约两年的持续时间范围。治疗可延长更长的时间段, 直至患者受益于疗法。

[0014] 在一些实施方案中, 至少一种抗抑郁药独立地选自单胺氧化酶抑制剂、三环药、5-羟色胺再摄取抑制剂、5-羟色胺去甲肾上腺素能再摄取抑制剂、去甲肾上腺素能和特异性5-羟色胺能药物、去甲肾上腺素再摄取抑制剂、天然药物、膳食补充剂、神经肽、靶向神经肽受体和激素的化合物。

[0015] 在其他实施方案中, 提供了用于治疗抑郁症 (例如, 重性抑郁障碍) 的方法, 并且该方法包括向对其有需要的患者施用临床证明安全 and 治疗有效量的艾司氯胺酮与一种或多种选自以下的化合物的组合: 单胺氧化酶抑制剂 (MAOI), 诸如不可逆MAOI (苯乙肼、反苯环丙胺)、可逆 (MOAI) 吗氯贝胺等; 三环药, 诸如丙咪嗪、阿米替林、地昔帕明、去甲替林、多塞平、普罗替林、曲米帕明、氯米帕明、阿莫沙平等; 四环药, 诸如马普替林等; 非环状化合物, 诸如诺米芬辛等; 三唑并吡啶, 诸如曲唑酮等; 抗胆碱能剂, 例如东莨菪碱; 5-羟色胺再摄取抑制剂, 诸如氟西汀、舍曲林、帕罗西汀、西酞普兰、氟伏沙明等; 5-羟色胺受体拮抗剂, 诸如奈法唑酮、噻奈普汀等; 5-羟色胺去甲肾上腺素能再摄取抑制剂, 诸如文拉法辛、去甲文拉

法辛、米那普仑、左旋米那普仑等；去甲肾上腺素能和特异性5-羟色胺能药物，诸如米氮平等；去甲肾上腺素再摄取抑制剂，诸如瑞波西汀等；非典型抗精神病药，诸如安非他酮等；锂、三重再摄取抑制剂、天然药物诸如卡瓦胡椒、圣约翰草等；膳食补充剂，诸如s-腺苷甲硫氨酸等；以及神经肽，诸如促甲状腺素释放激素等；靶向神经肽受体的化合物，诸如神经激肽受体拮抗剂等；以及激素，诸如三碘甲状腺原氨酸等。

[0016] 在其他实施方案中，提供了用于治疗抑郁症（例如，重性抑郁障碍）的方法，并且该方法包括向对其有需要的患者施用临床证明安全 and 治疗有效量的艾司氯胺酮与一种或多种选自以下的化合物的组合：单胺氧化酶抑制剂；三环药；四环药；非环状化合物；三唑并吡啶；5-羟色胺再摄取抑制剂；5-羟色胺受体拮抗剂；5-羟色胺去甲肾上腺素能再摄取抑制剂；5-羟色胺去甲肾上腺素能再摄取抑制剂；去甲肾上腺素能和特异性5-羟色胺能药物；去甲肾上腺素再摄取抑制剂；非典型抗精神病药；天然药物；膳食补充剂；神经肽；靶向神经肽受体的化合物；以及激素。优选地，艾司氯胺酮与一种或多种选自以下的化合物组合施用：单胺氧化酶抑制剂、三环药、5-羟色胺再摄取抑制剂、5-羟色胺去甲肾上腺素能再摄取抑制剂、去甲肾上腺素能和特异性5-羟色胺能药物、非典型抗精神病药和/或用抗精神病药物（例如，利培酮、奥氮平、喹硫平、阿立哌唑和齐拉西酮）的辅助疗法。更优选地，艾司氯胺酮与一种或多种选自以下的化合物组合施用：单胺氧化酶抑制剂、三环药、5-羟色胺再摄取抑制剂和5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂。更优选地，艾司氯胺酮与一种或多种选自以下的化合物组合施用：5-羟色胺再摄取抑制剂和5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂。

[0017] 在另外的实施方案中，提供了用于治疗抑郁症（例如，重性抑郁障碍）的方法，并且该方法包括向对其有需要的患者施用临床证明安全 and 治疗有效量的艾司氯胺酮与一种或多种选自以下的化合物的组合：苯乙肼、反苯环丙胺、吗氯贝胺、丙咪嗪、阿米替林、地昔帕明、去甲替林、多塞平、普罗替林、曲米帕明、氯米帕明、阿莫沙平、氟西汀、舍曲林、帕罗西汀、西酞普兰、氟伏沙明、文拉法辛、米那普仑、米氮平、安非他酮、促甲状腺素释放激素和三碘甲状腺原氨酸。

[0018] 优选地，艾司氯胺酮与一种或多种选自以下的化合物组合施用：锂、利鲁唑、苯乙肼、反苯环丙胺、吗氯贝胺、丙咪嗪、阿米替林、地昔帕明、去甲替林、多塞平、普罗替林、曲米帕明、氯米帕明、阿莫沙平、氟西汀、舍曲林、帕罗西汀、西酞普兰、氟伏沙明、文拉法辛、米那普仑、左旋米那普仑、米氮平和安非他酮。更优选地，艾司氯胺酮与一种或多种选自以下的化合物组合施用：苯乙肼、反苯环丙胺、吗氯贝胺、丙咪嗪、阿米替林、地昔帕明、去甲替林、多塞平、普罗替林、曲米帕明、氯米帕明、阿莫沙平、氟西汀、舍曲林、帕罗西汀、西酞普兰和氟伏沙明。更优选地，艾司氯胺酮与一种或多种选自以下的化合物组合施用：氟西汀、舍曲林、帕罗西汀、西酞普兰、艾司西酞普兰和氟伏沙明。

[0019] 在另外的实施方案中，提供了用于治疗抑郁症（例如，重性抑郁障碍）的方法，并且该方法包括向对其有需要的患者施用临床证明安全 and 治疗有效量的艾司氯胺酮与一种或多种选自以下的化合物的组合：神经肽，诸如促甲状腺素释放激素等；靶向神经肽受体的化合物，诸如神经激肽受体拮抗剂等；以及激素，诸如三碘甲状腺原氨酸等。

[0020] 在其他实施方案中，提供了用于治疗抑郁症（例如，重性抑郁障碍）的方法，并且该方法包括向对其有需要的患者施用与临床证明安全 and 治疗有效量的艾司氯胺酮、至少一种抗抑郁药和至少一种非典型抗精神病药的联合疗法，如本文所定义。

[0021] 在另外的实施方案中,提供了用于治疗抑郁症(例如,重性抑郁障碍)的方法,并且该方法包括向对其有需要的患者施用与临床证明安全和治疗有效量的艾司氯胺酮、至少一种抗抑郁药和至少一种非典型抗精神病药的联合疗法,该至少一种非典型抗精神病药选自喹硫平、阿立哌唑、依匹哌唑、奥氮平、鲁拉西酮、利培酮和帕潘立酮。

[0022] 在其他实施方案中,用于治疗抑郁症的方法可与辅助疗法组合,诸如抗精神病疗法、电惊厥疗法(ECT)、经颅磁刺激(TMS)、或它们的组合。

[0023] 本发明还涉及艾司氯胺酮在制备用于治疗对其有需要的患者的抑郁症(例如,重性抑郁障碍)的药物中的用途。在一些实施方案中,该药物用于治疗顽固性或难治性抑郁症。在其他实施方案中,该药物用于治疗自杀意念。

[0024] 本发明还涉及用于在对其有需要的受试者中治疗抑郁症(例如,重性抑郁障碍),优选地顽固性或难治性抑郁症的方法中使用的艾司氯胺酮。

[0025] 在另一个实施方案中,提供了用于治疗抑郁症(例如,重性抑郁障碍)的包含艾司氯胺酮的组合物。在一些实施方案中,该组合物用于治疗顽固性或难治性抑郁症。在其他实施方案中,该药物用于治疗自杀行为和/或自杀意念。

[0026] 本发明还涉及治疗抑郁症的方法,该方法包括将含有艾司氯胺酮的经批准药物产品以该经批准药物产品的药物产品标签中描述的量施用给患有抑郁症的受试者。

[0027] 本发明还涉及销售包含艾司氯胺酮的经批准药物产品的方法,所述方法包括销售此类药物产品,其中此类药物产品的参考列出的药物的药物产品标签包括用于治疗抑郁症的说明。

[0028] 本发明还涉及许诺销售包含艾司氯胺酮的药物产品的方法,所述方法包括许诺销售此类药物产品,其中此类药物产品的参考列出的药物的药物产品标签包括用于治疗抑郁症的说明。

[0029] 本发明还涉及具有至少一种经批准适应症的经批准药物产品,其中所述经批准药物产品包含艾司氯胺酮。

[0030] 本发明还涉及使用本文所述的经批准产品的方法,其中该经批准产品包括一个或多个鼻内喷雾装置,该一个或多个装置包括艾司氯胺酮,并且该一个或多个装置被构造成施用约28mg至约84mg的艾司氯胺酮。

[0031] 本发明还涉及用于降低误用或滥用艾司氯胺酮风险的方法,该方法包括限制经批准艾司氯胺酮药物产品向选定分销商的分销,其中分销商为在美国药物执行管理局注册的并且将经批准艾司氯胺酮药物产品仅递送到预先批准的护理地点。

附图说明

[0032] 图1示出了ESKETINTRD3002第3期临床试验的研究设计示意图。

[0033] 图2示出了对于在双盲诱导期期间观察到的病例MMRM, MADRS总分随时间推移的最小二乘平均值变化($\pm$ SE)。LS平均值和SE均基于MMRM,其中以自基线的变化作为反应变量,并以治疗的固定效应模型项(鼻内艾司氯胺酮+口服AD,口服AD+鼻内安慰剂)、天数、国家、类别或口服抗抑郁药(SNRI或SSRI)、每日治疗量和基线值作为协变量。评分的负向变化表明得到了改善。*单侧 $p < 0.025$ 。

[0034] 图3是第2天的反应率的柱状图;对于服用艾司氯胺酮和口服抗抑郁药的患者,反

应为MADRS自基线的改善 $\geq 50\%$ 。

[0035] 图4是第28天的反应率的柱状图;对于服用艾司氯胺酮和口服抗抑郁药的患者,反应为MADRS自基线的改善 $\geq 50\%$ 。

[0036] 图5是第28天的缓解率的柱状图;缓解为MADRS总分 ≤ 12 。

[0037] 图6是柱状图,示出了报告有移动性、自我护理、活动、疼痛和焦虑/抑郁问题(2级至5级)的受试者的百分比。

[0038] 图7示出了在使用安全性分析集的双盲诱导期期间收缩压随时间推移的算术平均值($\pm$ SE)。

[0039] 图8示出了舒张压随时间推移的算术平均值($\pm$ SE);使用安全性分析集的双盲诱导期。

[0040] 图9示出了临床医生主持的解离状态量表(CADSS),即在使用安全性分析集的双盲期期间随时间推移的总分。

[0041] 图10示出了随时间推移,经算术平均值($\pm$ SE)修正的观察者警觉/镇静评估(MOAA/S)评分;使用安全性分析集的双盲诱导期。

[0042] 图11示出了在患有TRD的美国患者(观察到的病例)中,MADRS总分随时间推移的最小二乘平均值变化。

[0043] 图12示出了如用PHQ-9评估的患有TRD的美国患者(观察到的病例)中抑郁疾病的患者评定严重程度。

[0044] 图13示出了如用SDS评估的患有TRD的美国患者(观察到的病例)的功能障碍。

[0045] 图14示出了患有TRD的美国患者(观察到的病例)在初次给药后4周实现反应的百分比。

[0046] 图15示出了患有TRD的美国患者在初次给药后4周实现临床医生评定的缓解的百分比。

[0047] 图16示出了在患有TRD的美国患者(观察到的病例)中PHQ-9严重程度类别的频率分布。

[0048] 图17示出了患有TRD的美国患者(观察到的病例)在初次给药后4周CGI-S下降 ≥ 1 分的百分比。

[0049] 图18示出了ESKETINTRD3005第3期临床试验的研究设计示意图。

[0050] 图19示出了对于观察到的病例MMRM,MADRS总分随时间推移的最小二乘平均值变化($\pm$ SE);双盲诱导期(研究ESKETINTRD3005:完整分析集)。

[0051] 图20示出了在使用ESKETINTRD3005安全性分析集的双盲诱导期期间收缩压随时间推移的算术平均值($\pm$ SE)。

[0052] 图21示出了在使用ESKETINTRD3005安全性分析集的双盲诱导期期间舒张压随时间推移的算术平均值($\pm$ SE)。

[0053] 图22为在使用安全性分析集的双盲期期间CADSS总分随时间推移的图。

[0054] 图23示出了对于在使用完整分析集的双盲诱导期期间的LOCF ANCOVA,随时间推移MADRS总分的最小二乘平均值变化($\pm$ SE)。LS平均值和SE均基于协方差分析(ANCOVA)模型,其中以自基线的变化作为反应变量,并以治疗因素(鼻内esk+口服AD,口服AD+鼻内安慰剂)、地区、口服抗抑郁药类别(SNRI或SSRI)和基线值作为协变量。结果未针对样本量重新

估计进行调整。分数的负向变化表明得到了改善。

[0055] 图24示出了MADRS总分的森林图,其显示了在使用全分析集的双盲诱导期期间,亚组从基线(95%置信区间)到第28天MMRM的变化的最小二乘平均治疗差异。未呈现少于5个受试者的亚组。结果未针对样本量重新估计进行调整。

[0056] 图25示出了对于在使用完整分析集的双盲诱导期期间观察到的65-74岁年龄组的病例,随时间推移MADRS总分的算术平均值变化($\pm$ SE)。

[0057] 图26示出了对于在使用完整分析集的双盲诱导期期间观察到的 ≥ 75 岁年龄组的病例,随时间推移MADRS总分的算术平均值变化($\pm$ SE)。

[0058] 图27示出了对于在使用完整分析集的双盲诱导期期间第1阶段(观察到的病例)MMRM,随时间推移MADRS总分的最小二乘平均值变化($\pm$ SE)。LS平均值和SE均基于重复测量混合效应模型(MMRM),其中以自基线的变化作为反应变量,并以治疗的固定效应模型项(鼻内esk+口服AD,口服AD+鼻内安慰剂)、天数、地区、口服抗抑郁药类别(SNRI或SSRI)、每日治疗量和基线值作为协变量。结果未针对样本量重新估计进行调整。分数的负向变化表明得到了改善。

[0059] 图28示出了对于在使用完整分析集的双盲诱导期期间第2阶段(观察到的病例)MMRM,随时间推移MADRS总分的最小二乘平均值变化($\pm$ SE)。S平均值和SE均基于重复测量混合效应模型(MMRM),其中以自基线的变化作为反应变量,并以治疗的固定效应模型项(鼻内esk+口服AD,口服AD+鼻内安慰剂)、天数、地区、口服抗抑郁药类别(SNRI或SSRI)、每日治疗量和基线值作为协变量。结果未针对样本量重新估计进行调整。分数的负向变化表明得到了改善。

[0060] 图29示出了在患有TRD且年龄 ≥ 65 岁的美国患者(观察到的病例)中,随时间推移MADRS总分的最小二乘平均值变化。MADRS总分的范围为0至60;评分越高表明病症越严重。

[0061] 图30示出了基于基线和双盲期终点(LOCF)处的CGI-S评分的疾病严重程度的频率分布。CGI-S评分范围为1(正常,完全没有病)至7(最严重的疾病患者)。CGI-S评分范围为1(正常,完全没有病)至7(最严重的疾病患者)。

[0062] 图31示出了年龄 ≥ 65 岁且患有TRD的美国患者(观察到的病例)中实现反应的百分比,如通过MADRS所评估的。临床医生评定的反应被定义为MADRS总分自基线的下降 $\geq 50\%$ 。

[0063] 图32示出了年龄 ≥ 65 岁且患有TRD的美国患者(观察到的病例)中实现缓解的百分比,如通过MADRS所评估的。临床医生评定的缓解被定义为MADRS总分 ≤ 12 。

[0064] 图33示出了年龄 ≥ 65 岁且患有TRD的美国患者(观察到的病例)中实现患者评定的缓解的百分比,如通过PHQ-9所评估的。

[0065] 图34示出了年龄 ≥ 65 岁且患有TRD的美国患者(观察到的病例)中具有临床意义的反应的百分比,如通过CGI-S所评估的。

[0066] 图35示出了年龄 ≥ 65 岁且患有TRD的美国患者(观察到的病例)中具有临床上显著的反应的百分比,如通过CGI-S所评估的。有临床意义的反应和临床上显著的反应分别被定义为CGI-S从基线下降 ≥ 1 分或 ≥ 2 分。

[0067] 图36示出了基于基线和双盲期终点处的临床总体印象-严重程度(CGI-S)评分的疾病严重程度的频率分布。

[0068] 图37示出了用于评估鼻内艾司氯胺酮在被评估为有即刻自杀风险的受试者中快

速减轻重性抑郁障碍症状(包括自杀意念)的疗效和安全性的研究设计。

[0069] 图38示出了在使用末次观察推进数据的双盲期中,随时间推移MADRS总分自基线的最小二乘平均值变化($\pm$ SE)。LS平均值和SE均基于协方差分析(ANCOVA)模型,其中以治疗(安慰剂、艾司氯胺酮84mg)、抗抑郁药疗法(AD单一疗法、AD+增强疗法)和分析中心作为因素,并以基线值作为协变量。

[0070] 图39示出了CGJSR从基线到4小时和24小时的平均值变化(SE)。平均值变化和SE均基于自基线的变化等级数据(LOCF),并使用ANCOVA模型进行分析,其中以治疗、分析中心和SoC作为固定效应和基线值(未作为协变量分级)。

[0071] 图40将在4小时和24小时的患者百分比与自杀风险的消除率相关联。

[0072] 图41示出了在双盲基线、第1天给药后4小时、双盲终点和随访终点时SIBAT评分的频率分布。自杀风险评分的临床整体判断范围为0至6。0:不会自杀;1:偶尔出现自杀念头,但无需特殊干预;2:存在一些明确的自杀念头;鼓励患者根据需要安排专业联系人;3:自杀风险需要定期门诊随访;但无需其他立即干预;4:自杀风险需要立即干预,但无需住院治疗(例如,药物、紧急门诊随访);5:自杀风险需要立即住院治疗,但无需自杀预防措施;6:自杀风险需要住院治疗并采取自杀预防措施。

[0073] 图42示出了到4小时(主要终点)和约24小时,MADRS评分自基线的最小二乘平均值变化(SE)。

[0074] 图43将患者的百分比与其在第1天、第2天和终点时的相应MADRS反应和缓解相关联。

[0075] 图44关联了在DB终点和随访期间已缓解的患者百分比。

[0076] 图45示出了在使用末次观察推进数据的双盲期中,随时间推移BSS总分自基线的最小二乘平均值变化($\pm$ SE)。

[0077] 图46和图47示出了在双盲期中治疗组的血压随时间推移的平均值。

[0078] 图48为在双盲期(研究ESKETINSUI2001:安全性分析集)期间CADSS总分随时间推移的图。

[0079] 图49为实施例4的试验设计。

[0080] 图50为概述实施例4的受试者和治疗信息的流程图。

[0081] 图51示出了保持无复发的受试者的累积比例;实施例4的维持期(Kaplan-Meier估计值)(完整(稳定缓解者)分析集)。

[0082] 图52示出了保持无复发的受试者的累积比例;实施例4的维持期(Kaplan-Meier估计值)(完整(稳定反应者)分析集)。

[0083] 图53示出了收缩压随时间推移的算术平均值($\pm$ SE);实施例4的维持期(安全性(MA)分析集)。

[0084] 图54示出了舒张压随时间推移的算术平均值($\pm$ SE);实施例4的维持期(安全性(MA)分析集)。

[0085] 图55示出了CADSS总分随时间推移的算术平均值($\pm$ SE);实施例4的维持期(安全性(MA)分析集)。

[0086] 图56为实施例4的按亚组划分的风险比:Cox回归(完整(稳定缓解者)分析集)的森林图。未显示任一组中均无事件的亚组的风险比估计值。未呈现少于5个受试者的亚组。

[0087] 图57为实施例5的试验设计。在试验开始时,转移进入的无反应受试者继续接受ESKETINTRD3005研究中开始的相同口服抗抑郁药。新的口服AD仅用于直接进入受试者。

[0088] 图58示出了实施例5的CGI-S的频率分布。

[0089] 图59示出了实施例5中 ≥ 65 岁的年龄组的检测-注意力(简单反应时间)(所有已登记分析集)的算术平均值($\pm$ SE)。

[0090] 图60至图62分别通过测量焦虑/抑郁、日常活动和疼痛/不适来示出EQ-5D-5L的受损程度。

[0091] 图63示出了收缩压随时间推移的算术平均值($\pm$ SE);实施例5的诱导期和优化期/维持期(所有已登记分析集)。

[0092] 图64示出了舒张压随时间推移的算术平均值($\pm$ SE);实施例5的诱导期和优化期/维持期(所有已登记分析集)。

[0093] 图65为实施例5的诱导期和优化期/维持期(所有已登记分析集)期间CADSS总分随时间推移的图。

[0094] 图66为示出在实施例5的诱导期和优化期/维持期(所有已登记分析集)期间,简明精神病评定阳性症状子量表总分随时间推移的平均值($\pm$)SE的图。

[0095] 图67示出了基于实施例5的观察到的病例数据,在IND期和OP/MA期中MADRS总分随时间推移的平均值。

[0096] 图68示出了具有自基线减小 $\geq 50\%$ 的反应和MADRS ≤ 12 的缓解的患者的反应。

[0097] 图69示出了基于实施例5的观察到的病例数据,在IND期和OP/MA期中PHQ-9总分随时间推移的平均值。

[0098] 图70为活动减少和增加的图示。MK-801诱导的活性变化描述于实施例6的3.3节中。大体病理未显示任何组织变化。

[0099] 图71示出了重复剂量的神经毒性研究。苏木精-伊红(HE)染色的脾后皮质显示,在经盐酸艾司氯胺酮处理的大鼠(54毫克/天)中不存在神经元坏死,而在经(+)MK-801马来酸酯处理的大鼠中存在神经元坏死,如实施例6所述。图71A为显示不存在神经元坏死的经盐酸艾司氯胺酮处理的大鼠(54毫克/天)的脾后皮质的图像。图71B为来自经(+)MK-801马来酸酯处理的动物的脾后皮质的图像。箭头示出坏死的神经元(萎缩的嗜酸性胞浆,核浓缩)。图71C为来自经(+)MK-801马来酸酯处理的动物的脾后皮质中坏死神经元(箭头)的更高倍视野的图像。

[0100] 图72示出了重复剂量的神经毒性研究。Fluoro-Jade(FJ)染色的脾后皮质显示,在经盐酸艾司氯胺酮处理的大鼠(54毫克/天)中不存在神经元坏死,而在经(+)MK-801处理的大鼠中存在神经元坏死,如实施例6所述。图72A为显示不存在神经元坏死的经盐酸艾司氯胺酮处理的大鼠(54毫克/天)的脾后皮质的图像。图72B为来自经(+)MK-801马来酸酯处理的动物的脾后皮质的图像。

[0101] 图73为示出实施例7的患者的处置的流程图。7名参与者早于第74天就开始了随访期,在研究的开放标签期中接受了2周的研究药物。

[0102] 图74A和图74B为示出实施例7的双盲期中MADRS总分随时间推移的平均值变化($\pm$ SE)的线图。示出了第1周期(A)和第2周期(B)中的变化。第2周期仅由在第1周期接受安慰剂并有中度至重度症状的参与者组成($n=28$)。第1周期(第1-8天)和第2周期(第8-15天)在方

法的“设计”部分中讨论,并显示在图73的垂直轴线中。BL表示基线;2H,给药后2小时。误差条表示SE。第2周期仅由在第1周期接受安慰剂并有中度至重度症状的那些参与者组成(n=28)。

[0103] 图75是示出进入实施例7的开放标签期的参与者从基线到随访终点的MADRS总分平均值变化的线图。第1周期(第1-8天)、第2周期(第8-15天)、开放标签期(第15-74天)和随访期(第74-130天)在方法的“设计”部分中讨论,并显示在图73的垂直轴线中。BL表示基线;误差条,SE。

[0104] 图76A和图76B为示出实施例7的双盲期中MADRS总分随时间推移的平均值(±SE)的线图。第2周期仅由在第1周期接受安慰剂并有中度至重度症状的那些参与者组成(n=28)。在2小时的时间点,使用修正的MADRS,其中睡眠项和食欲项的基线评分被推进。

[0105] 图77为在实施例7中的双盲期期间,对于接受两个时间段的相同治疗的参与者而言,平均收缩压随时间推移的图。

[0106] 图78为在实施例7中的双盲期期间,对于接受两个时间段的相同治疗的参与者而言,平均舒张压随时间推移的图。

[0107] 图79为对于接受实施例7中的两个时间段的相同治疗的参与者而言,平均CADSS总分随时间推移的图。

[0108] 图80为艾司氯胺酮的平均血浆浓度-时间曲线的图。

[0109] 图81为去甲艾司氯胺酮(noresketamine)的平均血浆浓度-时间曲线的图。

[0110] 图82A和图82B分别为实施例10的数据的 $C_{\max}$ 与剂量关系和 AUC_{last} 与剂量关系。示出了针对 $C_{\max}$ ($r=0.53$)和 AUC_{last} ($r=0.70$)的回归线。

[0111] 图83A至图83E示出了用于示例性鼻腔喷雾装置的说明。

[0112] 图84是经批准艾司氯胺酮药物产品通过可能的医疗系统的流程图。

具体实施方式

[0113] 本发明涉及用于治疗抑郁症(例如,重性抑郁障碍)的方法,该方法包括向对其有需要的患者施用临床证明安全 and 治疗有效量的艾司氯胺酮。在一些实施方案中,该方法用于治疗顽固性抑郁症或难治性抑郁症。在其他实施方案中,该药物用于治疗自杀意念。

[0114] 这些方法有利地允许为患有抑郁症的患者定制有效的方案。此类患者包括已被诊断患有MDD、TRD、会自杀或因其他原因尚未接受抑郁症治疗的患者。

[0115] 还描述了在初始施用期期间,在施用治疗有效量的艾司氯胺酮后,维持由患有抑郁症的患者实现的稳定缓解或稳定反应的方法。此类方法包括在后续施用期期间继续施用治疗有效量的艾司氯胺酮至少五个月。

[0116] 因此,还提供了用于长期治疗患者的抑郁症的方法。这些方法包括向需要治疗的患者施用临床证明安全 and 临床证明有效的治疗有效量的艾司氯胺酮至少六个月。有利地,在治疗六个月后,基于基线测量,患者的认知表现保持稳定。在一些实施方案中,治疗可持续至少约一年、至少约18个月或至少约两年。例如,长期治疗可包括约六个月至约两年的持续时间范围。治疗也可持续更长的时间段,包括但不限于4年、5年、6年、7年、8年、9年、10年或更长的时间,如由主治医师所确定的。在一些实施方案中,艾司氯胺酮最初在诱导期期间每周两次给药,持续至多四周,并且然后以小于每周两次的频率给药。

[0117] 在本发明的某些实施方案中,艾司氯胺酮可与如本文所述的一种或多种抗抑郁药组合施用,优选地与一种至三种抗抑郁药组合施用,更优选地与一种至两种抗抑郁药组合施用。

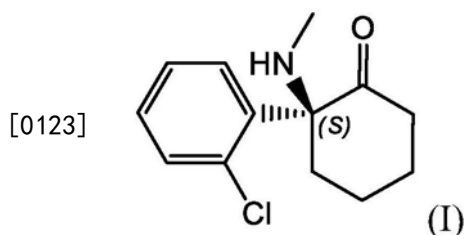
[0118] 在本发明的某些实施方案中,艾司氯胺酮可与一种或多种抗抑郁药组合施用,并且还可与本文所述的一种或多种非典型抗精神病药组合施用。

[0119] 在一个实施方案中,本发明涉及包括艾司氯胺酮和一种或多种抗抑郁药的联合疗法;其中艾司氯胺酮作为急性治疗施用。在另一个实施方案中,本发明涉及包括艾司氯胺酮和一种或多种抗抑郁药的联合疗法,其中艾司氯胺酮作为急性治疗施用,并且其中一种或多种抗抑郁药作为慢性治疗施用。

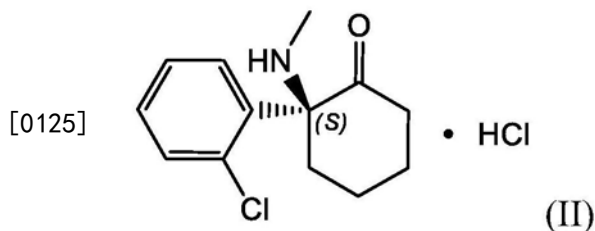
[0120] 在其他实施方案中,诸如在诱导期期间,艾司氯胺酮可用作单一疗法,而不与任何其他活性化合物组合。

[0121] 本文给出的一些数量表述没有用术语“约”修饰。应当理解,无论是否明确地使用了术语“约”,本文所给出的每个量都意在指代实际的给定值,并且还意在指代由本领域的普通技术人员可合理推测出的这些给定值的近似值,包括这些给定值的由实验和/或测量条件所引起的近似值。

[0122] 如本文所用,除非另有说明,否则术语“艾司氯胺酮”应指氯胺酮的(S)-对映体,即,式(I)的化合物:

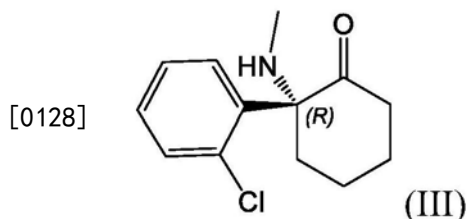


[0124] 也称为(S)-2-(2-氯苯基)-2-(甲基氨基)环己酮。“艾司氯胺酮”还应指氯胺酮的(S)-对映体的盐,例如氯化物盐,诸如盐酸盐,即式(II)的化合物:



[0126] 也称为(S)-2-(2-氯苯基)-2-(甲基氨基)盐酸环己酮。

[0127] 在一些实施方案中,艾司氯胺酮基本上不含氯胺酮的(R)-对映体,即式(III)的化合物:



[0129] 在其他实施方案中,艾司氯胺酮包含基于艾司氯胺酮样品的重量计小于约10重

量%的氯胺酮的(R)-对映体。在另外的实施方案中,艾司氯胺酮包含基于艾司氯胺酮样品的重量计小于约10重量%、9重量%、8重量%、7重量%、6重量%、5重量%、4重量%、3重量%、2重量%、1重量%、0.5重量%、0.1重量%、0.005重量%或0.001重量%的氯胺酮的(R)-对映体。在又一些实施方案中,艾司氯胺酮包含基于艾司氯胺酮样品的重量计约0.001重量%至约10重量%的氯胺酮的(R)-对映体。在另一些实施方案中,艾司氯胺酮包含基于艾司氯胺酮样品的重量计约0.001重量%至约10重量%、约0.001重量%至约5重量%、约0.001重量%至约1重量%、约0.001重量%至约0.5重量%、约0.001重量%至约0.1重量%、约0.1重量%至约5重量%、约0.1重量%至约1重量%、约0.1重量%至约5重量%或约0.5重量%至约5重量%的氯胺酮的(R)-对映体。

[0130] 术语“艾司氯胺酮”还可包括它的其他药学上可接受的盐,其可由本领域的技术人员容易地选择。“药学上可接受的盐”旨在表示艾司氯胺酮的盐,该盐是无毒的、生物学上可耐受的或换句话讲在生物学上适于施用于受试者。一般地,参见G.S.Paulekuhn,“Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database”,J.Med.Chem.,2007,50:6665-72,S.M.Berge,“Pharmaceutical Salts”,J Pharm Sci.,1977年,第66卷,第1-19页,以及“Handbook of Pharmaceutical Salts,Properties,Selection,and Use”,Stahl和Wermuth编辑,Wiley-VCH and VHCA,Zurich,2002年。药学上可接受的盐的示例是那些药理学有效且适于施用于患者而不会有不当毒性、刺激或过敏反应的盐。

[0131] 药学上可接受的其他盐的示例包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、溴化物(诸如氢溴酸盐)、碘化物(诸如氢碘酸盐)、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、己酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯代苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、磺酸盐、二甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、苯丙酸盐、苯丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、 γ -羟丁酸盐、乙醇酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、丙磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐和扁桃酸盐。具体地讲,艾司氯胺酮的盐为盐酸盐。

[0132] 在本发明的某些实施方案中,艾司氯胺酮鼻内施用。在本发明的某些实施方案中,艾司氯胺酮作为其对应的盐酸盐鼻内施用。在本发明的某些实施方案中,艾司氯胺酮作为其在16.14%重量/体积溶液(等同于14%重量/体积的艾司氯胺酮碱)中的对应盐酸盐鼻内施用。

[0133] 在本发明的某些实施方案中,艾司氯胺酮作为包含161.4mg/mL盐酸艾司氯胺酮(等同于140mg/mL艾司氯胺酮碱)、0.12mg/mL乙二胺四乙酸(EDTA)和1.5mg/mL柠檬酸溶于pH 4.5水中的溶液在鼻内施用。在本发明的某些实施方案中,鼻内施用艾司氯胺酮,其中鼻内递送施用包含161.4mg/mL盐酸艾司氯胺酮(等同于140mg/mL艾司氯胺酮碱)、0.12mg/mL乙二胺四乙酸(EDTA)和1.5mg/mL柠檬酸溶于pH 4.5水中的100 μ L溶液。在某些实施方案中,使用鼻腔喷雾泵鼻内递送艾司氯胺酮,其中该泵递送包含161.4mg/mL盐酸艾司氯胺酮(等同于140mg/mL艾司氯胺酮碱)、0.12mg/mL乙二胺四乙酸(EDTA)和1.5mg/mL柠檬酸溶于pH 4.5水中的100 μ L溶液。

[0134] 一般来讲,来自鼻腔喷雾装置的单个泵可被构造成向受试者的鼻孔递送约50 μ L至

约200 μ L的艾司氯胺酮溶液,包括约60 μ L、约70 μ L、约80 μ L、约90 μ L、约100 μ L、约110 μ L、约120 μ L、约130 μ L、约140 μ L、约150 μ L、约160 μ L、约170 μ L、约180 μ L和约200 μ L。因此,两个泵向受试者递送约100 μ L至约400 μ L。

[0135] 在本发明的某些实施方案中,需要用临床证明安全和治疗有效量的艾司氯胺酮治疗的患者是患有抑郁症(例如,重性抑郁障碍)发作的患者。在本发明的某些实施方案中,对其有需要的患者患有抑郁症(例如,重性抑郁障碍)的发作,其中抑郁症(例如,重性抑郁障碍)的发作对用至少两种口服抗抑郁药的治疗没有反应(即,患者对用至少两种口服抗抑郁药的治疗没有反应)。在其他实施方案中,对其有需要的老年患者患有抑郁症(例如,重性抑郁障碍)的发作,其中抑郁症(例如,重性抑郁障碍)的发作对用两种口服抗抑郁药的治疗没有反应(即,老年患者对用两种口服抗抑郁药的治疗没有反应)。

[0136] 在本发明的某些实施方案中,对其有需要的患者患有抑郁症(例如,重性抑郁障碍)。例如,如所测量的MADRS评分为18或更大或者CGI量表上的评分为4或更大的患者。

[0137] 如本文所用,术语“抑郁症”包括重性抑郁障碍、持续性抑郁障碍、季节性情感障碍、产后抑郁症、经前期烦躁障碍、情境性抑郁症、失眠、忧郁症、中年抑郁症、晚年抑郁症、可识别应激源所致抑郁症、难治性抑郁症或它们的组合。在某些实施方案中,抑郁症是重性抑郁障碍。在其他实施方案中,重性抑郁障碍伴有忧郁特征或焦虑性痛苦。在另外的实施方案中,抑郁症是难治性抑郁症。

[0138] 如本文所用,术语“无反应者”意指服用抗抑郁药物后不能完全康复的患者(例如,MADRS总分自基线的变化为25%或更小)。

[0139] 如本文所用,术语“重性抑郁障碍的发作”意指患者具有足以满足《精神障碍诊断与统计手册》第5版:DSM 5中规定的重性抑郁标准的重性抑郁障碍的症状的持续时间段(例如,约2周或更长)。

[0140] 如本文所用,“自杀”是指“结束自己生命的行为”。参见http://en.wikipedia.org/wiki/Suicide-cite_note-7。自杀包括自杀未遂或非致命性自杀行为,其为渴望结束生命而未导致死亡自我伤害。自杀未遂是个体自我发起的一系列行为,个体在发起时期望这一系列行为将导致他或她自己的死亡。

[0141] 如本文所用,“自杀意念”指关于自杀的想法或对自杀的异常关注,或者是指结束生命的想法或不希望继续存活,但不一定采取任何积极的行动去实行。自杀意念的范围涵盖广、差别大,从一闪而过到长期发展,再到详细计划、角色扮演再到尝试不成功,有可能会故意造成失败或被人发现,或也可能完全为了导致死亡。在一些实施方案中,当患者的平均基线MADRS总分为约38或更高时,患者被归类为“会自杀”。在其他实施方案中,当患者的平均基线BBSS评分为22或更高时,患者被归类为“会自杀”。在另外的实施方案中,当患者在用SIBAT对自杀风险的临床整体判断中的评分为6或更大时,患者被归类为“会自杀”。在又一些实施方案中,患者具有这些评分的一个或多个组合。

[0142] 如本文所用,术语“综合疗法”、“联合疗法”、“辅助治疗”、“辅助疗法”、“联合治疗”和“共同施用”应指通过施用艾司氯胺酮与一种或多种抗抑郁药的组合向对其有需要的患者进行的治疗,其中艾司氯胺酮和抗抑郁药通过任何合适的方式施用。在一些实施方案中,艾司氯胺酮在方案中与一种至五种抗抑郁药一起施用。在其他实施方案中,艾司氯胺酮在方案中与一种、两种、三种、四种或五种抗抑郁药一起施用。在其他实施方案中,艾司氯胺酮

在方案中与一种或两种抗抑郁药一起施用。在另外的实施方案中，艾司氯胺酮在方案中与当前被施用于患者的抗抑郁药一起施用。在其他实施方案中，艾司氯胺酮在方案中与不同的抗抑郁药一起施用。在另外的实施方案中，艾司氯胺酮在方案中与先前未向患者施用的抗抑郁药一起施用。在其他实施方案中，艾司氯胺酮在方案中与先前向患者施用的抗抑郁药一起施用。当艾司氯胺酮和抗抑郁药以分开的剂型施用时，每种化合物每天施用的剂量数可相同也可不同，并且更通常地可不同。抗抑郁药可按照主治医生的处方和/或按照其标签给药，并且艾司氯胺酮如本文所述给药。通常，患者同时接受抗抑郁药和艾司氯胺酮两者的治疗，其中两者均通过其处方给药方案施用。

[0143] 艾司氯胺酮和抗抑郁药可经由相同或不同的施用途径施用。合适的施用方法的示例包括但不限于口服给药、静脉内给药(iv)、鼻内给药(in)、肌内给药(im)、皮下给药(sc)、经皮给药、口腔给药和直肠给药。在一些实施方案中，艾司氯胺酮鼻内施用。如本文所用，除非另有说明，否则术语“抗抑郁药”是指可用于治疗抑郁症的任何药剂。合适的示例包括但不限于单胺氧化酶抑制剂、三环药、5-羟色胺再摄取抑制剂、5-羟色胺去甲肾上腺素能再摄取抑制剂、去甲肾上腺素能和特异性5-羟色胺能药物或非典型抗精神病药。其他示例包括但不限于：单胺氧化酶抑制剂，诸如苯乙肼、反苯环丙胺、吗氯贝胺等；三环药，诸如丙咪嗪、阿米替林、地昔帕明、去甲替林、多塞平、普罗替林、曲米帕明、氯米帕明、阿莫沙平等；四环药，诸如马普替林等；非环状化合物，诸如诺米芬辛等；三唑并吡啶，诸如曲唑酮等；5-羟色胺再摄取抑制剂，诸如氟西汀、舍曲林、帕罗西汀、西酞普兰、西酞普兰、艾司西酞普兰、氟伏沙明等；5-羟色胺受体拮抗剂，诸如奈法唑酮等；5-羟色胺去甲肾上腺素能再摄取抑制剂，诸如文拉法辛、米那普仑、去甲文拉法辛、度洛西汀、左旋米那普仑等；去甲肾上腺素能和特异性5-羟色胺能药物，诸如米氮平等；去甲肾上腺素再摄取抑制剂，诸如瑞波西汀、edivoxetine等；非典型抗精神病药，诸如安非他酮等；天然药物诸如卡瓦胡椒、圣约翰草等；膳食补充剂，诸如s-腺苷甲硫氨酸等；以及神经肽，诸如促甲状腺素释放激素等；靶向神经肽受体的化合物，诸如神经激肽受体拮抗剂等；以及激素，诸如三碘甲状腺原氨酸等。在一些实施方案中，抗抑郁药是丙咪嗪、阿米替林、地昔帕明、去甲替林、多塞平、普罗替林、曲米帕明、马普替林、阿莫沙平、曲唑酮、安非他酮、氯米帕明、氟西汀、度洛西汀、艾司西酞普兰、西酞普兰、舍曲林、帕罗西汀、氟伏沙明、奈法唑酮、文拉法辛、米那普仑、瑞波西汀、米氮平、苯乙肼、反苯环丙胺、吗氯贝胺、卡瓦胡椒、圣约翰草、s-腺苷甲硫氨酸、促甲状腺素释放激素、神经激肽受体拮抗剂或三碘甲状腺原氨酸。优选地，抗抑郁药选自氟西汀、丙咪嗪、安非他酮、文拉法辛和舍曲林。

[0144] 本领域普通技术人员可轻松确定用于抗抑郁药(例如单胺氧化酶抑制剂、三环药、5-羟色胺再摄取抑制剂、5-羟色胺去甲肾上腺素能再摄取抑制剂、去甲肾上腺素能和特异性5-羟色胺能药物、去甲肾上腺素再摄取抑制剂、天然药物、膳食补充剂、神经肽、靶向神经肽受体的化合物、激素和本文公开的其他药剂)的治疗有效量/剂量水平和给药方案。例如，获准销售的药用剂的治疗剂量和用药方案已公诸于众，其列于例如包装标签、标准剂量指南、诸如Physician's Desk Reference(Medical Economics Company或在线访问<http://www.pdrel.com>)的标准剂量参考文献或其他来源中。

[0145] 如本文所用，术语“抗精神病药”包括但不限于：

[0146] (a) 典型的或传统的抗精神病药，诸如吩噻嗪(例如，氯丙嗪、硫利达嗪、氟奋乃静、

奋乃静、三氟拉嗪、左美丙嗪)、噻吨(例如,氨砒噻吨、氟哌噻吨)、丁酰苯(例如,氟哌啶醇)、二苯并氧氮卓类(例如,洛沙平)、二氢吲哚酮(例如,吗啉吲酮)、取代的苯甲酰胺(例如,舒必利、氨磺必利)等;以及

[0147] (b) 非典型抗精神病药和情绪稳定剂,诸如帕潘立酮、氯氮平、利培酮、奥氮平、喹硫平、佐替平、齐拉西酮、伊潘立酮、哌罗匹隆、布南色林、舍吲哚、ORG-5222 (Organon) 等;以及其他药物,诸如索奈哌唑、阿立哌唑、奈莫必利、SR-31742 (Sanofi)、CX-516 (Cortex)、SC-111 (Scotia)、NE-100 (Taisho)、二丙戊酸酯(情绪稳定剂)等。

[0148] 在一个实施方案中,“非典型抗精神病药”选自由以下项组成的组:阿立哌唑、喹硫平、奥氮平、利培酮和帕潘立酮。在另一个实施方案中,非典型抗精神病药选自阿立哌唑、喹硫平、奥氮平和利培酮;优选地,非典型抗精神病药选自阿立哌唑、喹硫平和奥氮平。

[0149] 如本文所用,术语“顽固性或难治性抑郁症”和缩写“TRD”应被定义为当前抑郁发作中对至少两种不同抗抑郁药,优选地介于两种和五种之间的抗抑郁药没有充分反应的患者的重性抑郁障碍。在其他实施方案中,TRD被定义为患者中尚未对当前抑郁发作中足够剂量和持续时间的至少两种口服抗抑郁药反应的重性抑郁障碍。

[0150] 本领域的技术人员将认识到,对足够疗程的给定抗抑郁药响应失败可回顾性或前瞻性地确定。在一个实施方案中,对足够疗程的抗抑郁药响应失败中的至少一次被前瞻性地确定。在另一个实施方案中,对足够疗程的抗抑郁药响应失败中的至少两次被前瞻性地确定。在另一个实施方案中,对足够疗程的抗抑郁药响应失败中的至少一次被回顾性地确定。在另一个实施方案中,在当前抑郁发作中对足够疗程的抗抑郁药反应失败中的至少两次被回顾性地确定。

[0151] 已将“至少两种口服抗抑郁药”或“至少两种不同的口服抗抑郁药”以可由主治医生确定的足够剂量施用给患者。类似地,抗抑郁药已施用合适的持续时间,如由主治医生所确定的。

[0152] 如本文所用,除非另有说明,否则术语“治疗的”、“治疗”等应当包括出于对抗疾病、病症、或障碍的目的,对受试者或患者(优选地哺乳动物,更优选地人)的管理和护理,并且包括施用本发明的化合物以预防症状或并发症的发作、缓解症状或并发症、或消除疾病、病症或障碍。

[0153] 如本文所用,除非另有说明,否则术语“临床证明”(独立地使用或修饰术语“安全”和/或“有效”)应指证据已通过III期临床试验证明,该证据足以满足美国食品药品监督管理局的批准标准或EMA对市场授权的类似研究。优选地,对于艾司氯胺酮研究,将使用足够大小、随机、双盲的对照研究来临床证明艾司氯胺酮的效果。最优选地,为了临床证明艾司氯胺酮治疗重性抑郁障碍(例如,难治性抑郁症)的效果,这将是一项随机、双盲、活性对照的研究,该研究将灵活给药的鼻内艾司氯胺酮(28mg、56mg或84mg $\pm$ 20%)与新的或当前开始的口服抗抑郁药共同施用,并与新的或当前开始的口服抗抑郁药(活性对照剂)+鼻内安慰剂进行比较,其中患者的病症通过本文所述的技术(诸如MADRS、Hamilton、CGI、贝克抑郁量表、QIDS或PHQ-9)评估,包括从第1天至第28天的评估,以及本文所述的后续给药期间的评估。

[0154] 如本文所用,除非另有说明,否则术语“临床证明有效”指治疗的疗效已通过III期临床试验证明为具有统计意义上的显著性,即临床试验的结果不太可能是由于 α 水平低于

0.05的机会,或者临床疗效结果足以满足美国食品药品监督管理局的批准标准或EMA对市场授权的类似研究。例如,当以28mg、56mg或84mg ($\pm 25\%$) 的治疗有效剂量鼻内灵活给药,并与新开始或当前开始的口服抗抑郁药共同施用,患者MADRS评分相对于患者测量的基线MADRS评分降低至少约50%,因此艾司氯胺酮被临床证明为对治疗患有重性抑郁障碍(例如,难治性抑郁症)的患者有效,其中这种共同施用作为包括本文所述并且如实施例具体阐述的诱导期和维持期的给药方案的一部分。

[0155] 如本文所用,除非另有说明,否则术语“安全”在涉及药物治疗(疗法)或联合疗法时应指没有不适当的不良反应(诸如毒性、刺激或过敏反应),当以本发明的方式使用时,与合理的效险比相称。

[0156] 如本文所用,除非另有说明,否则术语“临床证明安全”指已通过III期临床试验证明治疗的安全性,即通过对试验数据和结果的分析确定该治疗没有不适当的不良反应,并且与足以满足美国食品药品监督管理局的批准标准或EMA对市场授权的类似研究的具有统计意义上的显著性的临床益处(例如,疗效)相当。例如,当以28mg、56mg或84mg ($\pm 25\%$) 的治疗有效剂量鼻内灵活给药,并与新开始或当前开始的口服抗抑郁药共同施用,艾司氯胺酮被临床证明为对治疗患有重性抑郁障碍(例如,难治性抑郁症)的患者有效,其中这种共同施用作为包括本文所述并且如实施例具体阐述的诱导期和维持期的给药方案的一部分。

[0157] 本文所用的术语“治疗有效量”意指能在组织系统、动物或人体上引起研究人员、兽医、医生或其他临床医师正在寻求的生物或药物反应(包括所治疗疾病或障碍的症状的缓解)的活性化合物或药剂的量。有利地,治疗有效量是临床证明安全和临床证明有效的量。在一些实施方案中,抗抑郁药以主治医师确定的治疗有效量使用。在其他实施方案中,艾司氯胺酮以治疗有效量使用。

[0158] 治疗有效量的艾司氯胺酮和/或抗抑郁药可在如本文所述的初始期和/或后续期间施用。在一些实施方案中,艾司氯胺酮的治疗有效量为约20mg至约100mg。在其他实施方案中,艾司氯胺酮的治疗有效量为约30mg至约90mg。在另外的实施方案中,艾司氯胺酮的治疗有效量为约40mg至约80mg。在又一些实施方案中,艾司氯胺酮的治疗有效量为约14mg、15mg、16mg、17mg、18mg、19mg、20mg、21mg、22mg、23mg、24mg、25mg、26mg、27mg、28mg、29mg、30mg、31mg、32mg、33mg、34mg、35mg、36mg、37mg、38mg、39mg、40mg、41mg、42mg、43mg、44mg、45mg、46mg、47mg、48mg、49mg、50mg、51mg、52mg、53mg、54mg、55mg、56mg、57mg、58mg、59mg、60mg、61mg、62mg、63mg、64mg、65mg、66mg、67mg、68mg、69mg、70mg、71mg、72mg、73mg、74mg、75mg、76mg、77mg、78mg、79mg、80mg、81mg、82mg、83mg、84mg、85mg、86mg、87mg、88mg、89mg、90mg、91mg、92mg、93mg、94mg、95mg、96mg、97mg、98mg、99mg或100mg。在另外的实施方案中,治疗有效量为约28mg、约56mg或约84mg。在其他实施方案中,治疗有效量为约56mg或约84mg。在另外的实施方案中,艾司氯胺酮的治疗有效量为约28mg。在其他实施方案中,艾司氯胺酮的治疗有效量为约56mg。在另外的实施方案中,艾司氯胺酮的治疗有效量为约84mg。

[0159] 如本文所用,除非另有说明,否则术语“受试者”和“患者”是指已成为治疗、观察或实验对象的动物,优选地为哺乳动物,最优选地为人。优选地,受试者或患者已经历和/或表现出待治疗和/或预防的疾病或障碍中的至少一种症状。

[0160] 在一些实施方案中,受试者或患者为成人。如本文所用,术语“成人”是指年龄约18

岁至年龄约65岁的人。

[0161] 在其他实施方案中,受试者或患者是老人或老年人。如本文所用,术语“老人”和“老年人”可互换使用,是指年龄约65岁或超过65岁的人类受试者。年龄 ≥ 65 岁至 ≤ 75 岁的老年患者似乎比年龄 ≥ 75 岁的患者对治疗更有反应。

[0162] 在另外的实施方案中,受试者或患者是儿童受试者。如本文所用,术语“儿童”是指年龄小于约18岁的人类受试者。

[0163] 如本文所用,术语“组合物”旨在涵盖包含指定量的指定成分的产品,以及通过组合指定量的指定成分而直接或间接得到的任何产品。

[0164] 如本文所用,“稳定缓解”是指在诱导期期间患者已实现对艾司氯胺酮的基本完全反应后,患者在过去4周中的至少3周内的MADRS总分为12或更小。在本文的某些例示性实施方案中,“稳定缓解”患者包括在诱导期后第13周或第14周发生MADRS总分大于12的一次偏移或错过一次MADRS评估的患者。在其他实施方案中,“稳定缓解”患者包括在诱导期后第15周和第16周MADRS总分为12或更小的那些患者。

[0165] 如本文所用,“稳定反应”是指在诱导期期间患者已实现对艾司氯胺酮的基本完全反应但未达到稳定缓解的标准后的最近两周中的每一周,患者的MADRS总分自基线(诱导期的第1天;随机化前/第一次鼻内给药前)降低50%或更多。

[0166] 如上所述,描述了治疗患者的抑郁症的方法。该方法包括在一个、两个或任选地三个时期(即,初始和后续施用期)施用艾司氯胺酮。在一些实施方案中,这些时期包括初始诱导期、延长的诱导期、维持期或它们的任何组合。因此,在每个时期施用有效量的艾司氯胺酮。医生可评估患者的病症,以根据本文指明的剂量范围和给药频率来确定对患者最有益的初始/诱导剂量和维持剂量。艾司氯胺酮的有效量可在每个时期中相同或者可不同。

[0167] 本文所述的方法允许优化艾司氯胺酮的剂量以用于在“优化期”施用给患有抑郁症或易患抑郁症的患者。优化可被认为是诱导期之后的维持期的一部分。在一些实施方案中,本文所述的方法不需要调整艾司氯胺酮的剂量。事实上,艾司氯胺酮可在本文所讨论的时期(例如,诱导和维持)期间以在患者中观察到并维持艾司氯胺酮反应的最低给药频率施用。已发现艾司氯胺酮的有效量为约28mg至约84mg。

[0168] 如本文所用,“诱导期”或“急性给药期”是最初向患者施用艾司氯胺酮的时间段。在一些实施方案中,诱导期足够长以便实现抑郁症状的稳健、稳定的减轻。诱导期可取决于多种因素,包括但不限于特定患者和/或患者的性别、年龄、体重、施用时间、施用频率和伴随的疾病。诱导期可包括初始诱导期和延长的诱导期。诱导期(初始期和延长期一起)的总时间可为约4周至约12周、约4周至约11周、约4周至约10周、约4周至约9周、约4周至约8周、约4周至约7周、约4周至约6周、约5周至约12周、约5周至约11周、约5周至约10周、约5周至约9周、约5周至约8周、约5周至约7周、约5周至约6周、约6周至约12周、约6周至约11周、约6周至约10周、约6周至约9周、约6周至约8周、约7周至约12周、约7周至约11周、约7周至约10周、约7周至约9周、约8周至约12周、约8周至约11周或约8周至约10周的时间段。在一些实施方案中,整个诱导期为约4周至约8周。

[0169] 在初始诱导期,以每周至少两次的给定频率向患者施用治疗有效量的艾司氯胺酮。在一些实施方案中,以每周至少3次的给定频率向患者施用治疗有效量的艾司氯胺酮。如果每周给药3次,给药在每周 ± 1 天的第1天、第3天和第5天。初始诱导期通常为患者表现

出对治疗的反应,但尚未准备好进入维持期的时间段。在其中的时间点,由本领域的技术人员评估患者的反应。在一些实施方案中,每天评估患者的反应。在其他实施方案中,每周两次评估患者的反应。在另外的实施方案中,每隔一天评估患者的反应。在又一些实施方案中,在初始诱导期结束时评估患者的反应。通常,可使用本领域技术人员已知的技术和测试来评估患者的反应。在一些实施方案中,确定患者的MADRS评分并将其用作关于初始诱导期是否已结束的确定。初始诱导期有利地较长,以便实现抑郁症状的减轻。在一些实施方案中,初始诱导期为约1周至约4周的时间段。在其他实施方案中,诱导期为至多约1周、至多约2周、至多约3周或至多约4周的时间段。在另外的实施方案中,初始诱导期为约1周至约3周、约1周至约2周、约2周至约4周、约2周至约3周、约3周至约4周、1周、2周、3周、4周、至多1周、至多2周、至多3周或至多4周。在初始诱导期期间施用的艾司氯胺酮的有效量可由主治医生确定。在一些实施方案中,在初始诱导期期间施用的艾司氯胺酮的有效量为约28mg。在一些实施方案中,在初始诱导期期间施用的艾司氯胺酮的有效量为约56mg。在其他实施方案中,在初始诱导期期间施用的艾司氯胺酮的有效量为约84mg。

[0170] 如本文所用,术语“每周两次”是指在每周(7天)时间段内两次的频率。例如,“每周两次”在本文中可指艾司氯胺酮的施用。“每周两次”还可指在本文所讨论的一个或多个时期中监测患者的频率。在一些实施方案中,每周两次是指一周的第1天和第2天的频率。在其他实施方案中,每周两次是指一周的第1天和第3天的频率。在另外的实施方案中,每周两次是指一周的第1天和第4天的频率。在其他实施方案中,每周两次是指一周的第1天和第5天的频率。“第1天”可以是一周中的任何一天,包括星期天、星期一、星期二、星期三、星期四、星期五或星期六。通常,关于艾司氯胺酮的施用,每周两次是指一周的第1天和第4天的频率。如果存在漏服剂量,则可在此后尽快服用该剂量,并在此后继续遵循所开处方的方案。

[0171] 在一些患者群体(诸如老年人)中,在初始诱导期期间抑郁症状的减轻不充分,并且需要延长的诱导期。在延长的初始诱导期内,以每周至少两次的给定频率继续施用治疗有效量的艾司氯胺酮。在其中的时间点,再次由本领域的技术人员评估患者的反应。在一些实施方案中,每天评估患者的反应。在其他实施方案中,每周两次评估患者的反应。在另外的实施方案中,每隔一天评估患者的反应。通常,可使用本领域技术人员已知的技术和测试来评估患者的反应。在一些实施方案中,确定患者的MADRS评分并将其用作关于延长的诱导期是否已结束的确定。延长的诱导期有利地较长,以便实现抑郁症状的显著减轻,从而实现对艾司氯胺酮的基本完全反应。

[0172] 如本文所用,术语“对艾司氯胺酮的基本完全反应”是指MADRS评分从基线降低到自基线改善至少50%的患者。在一些实施方案中,对艾司氯胺酮的基本完全反应是指MADRS评分自基线改善至少50%或比患者基线评分低约-20的患者。在其他实施方案中,基本完全反应包括约-20或更小、-19或更小、-18或更小、-17或更小、-16或更小、-15或更小、-14或更小、-13或更小、-12或更小、-11或更小、或-10或更小的MADRS评分降低。在另外的实施方案中,基本完全反应导致患者具有约-15至约-20的MADRS基线评分降低。如果患者的MADRS评分从治疗开始时的MADRS评分降低了约50%,则也可获得对艾司氯胺酮的基本完全反应。这种基本完全反应可在艾司氯胺酮治疗期间的任何时间点观察到。在一些实施方案中,当患者在治疗后4小时的MADRS总分从基线降低时,观察到基本完全反应。在其他实施方案中,当患者在治疗后2天的MADRS总分从基线降低时,观察到基本完全反应。

[0173] 延长的诱导期是导致对艾司氯胺酮的基本完全反应的时间段。在一些实施方案中,延长的诱导期为约1周至约8周。在其他实施方案中,延长的诱导期为至多约1周、至多约2周、至多约3周、至多约4周、至多约5周、至多约6周、至多约7周或至多约8周的时间段。在另外的实施方案中,延长的诱导期为约1周至约8周、约1周至约7周、约1周至约6周、约1周至约5周、约1周至约4周、约1周至约3周、约2周至约8周、约2周至约7周、约2周至约6周、约2周至约5周、约2周至约4周、约3周至约8周、约3周至约7周、约3周至约6周、约3周至约5周、约4周至约8周、约4周至约7周、约4周至约6周、约5周至约8周、约5周至约7周、约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周或约8周。在延长的诱导期期间施用的艾司氯胺酮的有效量可由主治医师确定。在一些实施方案中,在延长的诱导期期间施用的艾司氯胺酮的有效量为约56mg。在其他实施方案中,在延长的诱导期期间施用的艾司氯胺酮的有效量为约84mg。

[0174] 施用还可包括诱导期之后的优化/维持期,并且其中在患者在诱导期期间实现对艾司氯胺酮的基本完全反应之后,艾司氯胺酮在优化/维持期期间以小于每周两次的频率施用。在一些实施方案中,优化期/维持期期间的施用频率为每周一次、每两周一次、每月一次或它们的组合。

[0175] 在诱导期、优化期或维持期中的一个或多个时期期间的任何阶段,可使用本文所述的技术评估患者对治疗的反应。可执行该评估,直到本领域技术人员认为患者已实现对治疗方案的合适反应。在一些实施方案中,当患者的MADRS评分从基线降低 $\geq 50\%$ 或降低约20至约13时,可以说诱导期已完成。在其他实施方案中,患者的MADRS评分可为约19、约18、约17、约16、约15、约14或约13。MADRS评分 ≤ 12 的患者被认为处于缓解状态,并且如果稳定了四周,则应转入或维持在维持期。

[0176] 在诱导期或延长的诱导期结束时,主治医师应评估患者以优化任何后续施用期(诸如“维持期”或“长期治疗期”)的给药量和频率。预期后续施用(诸如维持期)期间的鼻内治疗频率将从诱导期或延长的诱导期(至少每周两次)降低至至少4周内每周一次给药。在一些实施方案中,后续施用诸如维持期为至少约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约11周、约12周、约13周、约17周、约18周、约19周、约20周、约6个月、约7个月、约8个月、约9个月、约10个月、约11个月、1年或约2年。在一些实施方案中,在后续施用期期间持续施用艾司氯胺酮至少六个月。在其他实施方案中,在后续施用期期间继续施用艾司氯胺酮至少一年。在另外的实施方案中,在后续施用期期间的施用频率为每周一次、每两周一次或它们的组合。在又一些实施方案中,在后续施用期期间艾司氯胺酮的给药频率和有效量是维持稳定缓解或稳定反应的最小频率和量。

[0177] 后续施用(诸如在维持期中)可根据患者的病症包括较长的时间段。在一些实施方案中,那些较长的时间段可为至少约3年、约4年、约5年、约6年、约7年、约8年、约9年、约10年或超过约10年,包括无限期。例如,对于诊断为TRD的患者,治疗可能是不确定的。在其他实施方案中,治疗频率降低至每两周一次。在另外的实施方案中,治疗频率降低至每三周一次。在又一些实施方案中,治疗频率降低至每月一次。患者将按计划维持治疗,直到患者实现缓解、维持反应或治疗失败。如果患者通过每周一次的治疗达到缓解或维持反应至少4周,则鼻内治疗疗程的频率可基于抑郁症状的严重程度降低到每隔一周一次的维持剂量,并且对于一些患者群体,治疗的频率可降低到约每三周或四周一次,如上所讨论。

[0178] 本领域技术人员将认识到,本文所述的维持期可持续到不需要进一步治疗为止,并且由例如抑郁症的缓解(包括例如与抑郁症相关的一种或多种症状的缓解)延长、社会和/或职业功能改善到正常水平或发病前水平或者其他已知的抑郁症度量来指示。

[0179] 在维持期期间向患者施用有效量的艾司氯胺酮。如上所述,维持期期间施用的艾司氯胺酮的量是在上文针对诱导期所讨论的组织系统中引起生物或药物反应的量。在某些实施方案中,艾司氯胺酮的有效量是维持诱导期内获得的艾司氯胺酮的药效动力学稳态的量。在其他实施方案中,如果抑郁症状在每隔一周、每三周或每四周治疗时开始恶化,则艾司氯胺酮的剂量将增加以使患者稳定。例如,如果患者每隔一周给药并且其症状开始恶化,则艾司氯胺酮可每周施用一次以在维持期期间维持反应。同样,在维持期期间的任何时间,可重新评估患者的反应。

[0180] 对于老年患者,艾司氯胺酮的推荐剂量为约28mg至约84mg。初始剂量(在第一治疗疗程时)推荐为约28mg艾司氯胺酮。基于约28mg剂量的疗效和耐受性,下一治疗疗程的剂量可保持在约28mg或增加至约56mg。根据约56mg剂量的疗效和耐受性,后续治疗疗程的剂量可保持在约56mg或增加至约84mg或减少至约28mg。根据约84mg剂量的耐受性,后续治疗疗程的剂量可保持在约84mg或减少至约56mg。

[0181] 对于肝功能受损患者,艾司氯胺酮的推荐剂量为约28mg至约56mg。初始剂量(在第一治疗疗程时)推荐为约28mg艾司氯胺酮。基于约28mg剂量的疗效和耐受性,下一治疗疗程的剂量可保持在约28mg或增加至约56mg。医生应定期监测肝功能受损患者的耐药性,因为艾司氯胺酮在肝脏中广泛代谢。

[0182] 对于有自杀意念和即刻自杀风险的重性抑郁障碍患者的治疗,由于病症的严重程度,给药更为积极。该方法包括在一个或两个时期(即,初始诱导期,以及任选地在某些情况下为维持期)施用艾司氯胺酮。由于患者的生命即将发生风险,所以初始剂量的艾司氯胺酮以患者在诱导期每周可耐受两次的最高有效量的艾司氯胺酮给药。在一些实施方案中,患者在诱导期期间开始用艾司氯胺酮进行治疗的同时,继续用现有的(即,当前开始的)抗抑郁剂进行治疗。在其他实施方案中,在诱导期期间,在开始用艾司氯胺酮进行治疗的同时,开始对患者使用新的抗抑郁剂。在另外的实施方案中,患者在诱导期期间开始用艾司氯胺酮进行治疗的同时,继续用先前施用的抗抑郁剂进行治疗。抗抑郁药应按照适合患者病症/健康的方式并按用于治疗MDD所标示的来给药。诱导期应为约4周至约8周、约4周至约7周、约4周至约6周,最优选地约4周。在诱导期结束时,如果患者对治疗充分反应或处于缓解状态,艾司氯胺酮给药应停止。应监测患者以确保患者仅靠抗抑郁药保持稳定和/或处于缓解状态。如果患者在使用艾司氯胺酮和抗抑郁药的第一组合后无法保持稳定,或者在停止用艾司氯胺酮给药后用艾司氯胺酮开始的抗抑郁药治疗失败,则可开始第二诱导期。

[0183] 在第二诱导期内,患者将以最高耐受剂量的艾司氯胺酮并与第二新的抗抑郁药同时重新开始。或者,患者将以最高耐受剂量的艾司氯胺酮并和与先前诱导期期间所用相同的抗抑郁药同时重新开始。艾司氯胺酮每周给药两次。抗抑郁药将按照适合患者病症/健康的方式并按用于治疗MDD所标示的来给药。第二诱导期应为约4周至约8周、约4周至约7周、约4周至约6周,最优选地约4周。在第二诱导期结束时,如果患者对治疗充分反应或处于缓解状态,则应停止艾司氯胺酮给药,并且应监测患者以确保患者仅靠抗抑郁药即保持稳定/或处于稳定缓解状态。如果患者无法保持稳定,或者在停止用艾司氯胺酮给药后用艾司氯

胺酮开始的抗抑郁药治疗失败,则可开始第三诱导期。

[0184] 在第三诱导期内,患者将以最高耐受剂量的艾司氯胺酮并与第三新的抗抑郁药同时重新开始。或者,患者将以最高耐受剂量的艾司氯胺酮并和与第二诱导期期间所用相同的抗抑郁药同时重新开始。艾司氯胺酮每周给药两次。抗抑郁药将按照适合患者病症/健康的方式并按用于治疗MDD所标示的来给药。第三诱导期应为约4周至约8周、约4周至约7周、约4周至约6周,最优选地约4周。在第三诱导期结束时,患者将进入为TRD指定的维持期,因为患者现在符合TRD患者的资格。本文所述的方法允许优化艾司氯胺酮的剂量以用于施用给患有抑郁症或易患抑郁症的患者。在一些实施方案中,本文所述的方法不需要调整艾司氯胺酮的剂量。

[0185] 一般来讲,患者可以最高耐受剂量的艾司氯胺酮并和与任一先前诱导期期间所用相同的抗抑郁药(包括患者无法稳定或以其他方式治疗失败的抗抑郁药)同时重新开始。例如,在用于治疗患者的难治性抑郁症的方法中,其中患者在当前抑郁发作中对至少两种口服抗抑郁药没有反应,患者可至少每周两次以仅用艾司氯胺酮或者与第一口服抗抑郁药一起的方式施用艾司氯胺酮,第一口服抗抑郁药与在第一诱导期内先前无效的口服抗抑郁药相同或不同。如果患者未能实现对艾司氯胺酮的基本完全反应,则患者可单独以最高耐受剂量的艾司氯胺酮或与第二口服抗抑郁药同时重新开始,该第二口服抗抑郁药与在第二诱导期内的第一口服抗抑郁药相同或不同。如果患者在第二诱导期期间实现对艾司氯胺酮的基本完全反应,则可在后续维持期期间向患者施用少于每周两次的治疗有效量的艾司氯胺酮。

[0186] 如果在本文所述的任何时期中漏服了一次或多次(例如,两次)剂量的艾司氯胺酮,则基于给药频率方案在可能时安排下一次剂量。如果漏服超过2次剂量,则根据临床判断,可能需要调整艾司氯胺酮的剂量或频率。

[0187] 本发明的优选药物组合物,根据常规药物配混技术,将作为活性成分的S-盐酸氯胺酮与药用载体(优选地为水)紧密混合,根据期望施用的制剂形式,所述载体可采取各种各样的形式。合适的药学上可接受的载体是本领域所熟知的。有关这些药学上可接受的载体中的一些的描述可在American Pharmaceutical Association和Pharmaceutical Society of Great Britain出版的The Handbook of Pharmaceutical Excipients中找到。

[0188] 配制药物组合物的方法描述于多个出版物,诸如Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Second Edition, Revised and Expanded, 第1-3卷,由Lieberman等人编辑; Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, 第1-2卷,由Avis等人编辑; 和 Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, 第1-2卷,由Lieberman等人编辑; 以上出版物由Marcel Dekker, Inc. 出版。

[0189] 一种合适的S-氯胺酮水性制剂包含水和S-氯胺酮; 其中基于药物组合物的总体积计, S-氯胺酮以约25mg/mL至约250mg/mL, 优选地约55mg/mL至约250mg/mL或约100mg/mL至约250mg/mL范围内的量, 或其中的任何量或范围存在。优选地, S-氯胺酮以约150mg/mL至约200mg/mL范围内的量, 或其中的任何量或范围存在。更优选地, S-氯胺酮以约150mg/mL至约175mg/mL范围内的量, 或其中的任何量或范围存在。更优选地, S-氯胺酮以约160mg/mL至约163mg/mL范围内的量, 例如以约161.4mg/mL的量存在。

[0190] 另一种合适的S-氯胺酮水性制剂包含水和S-氯胺酮;其中基于药物组合物的总体积计,S-氯胺酮以约100mg/mL当量至约250mg/mL当量范围内的量,或其中的任何量或范围存在。优选地,S-氯胺酮以约125mg/mL当量至约180mg/mL当量范围内的量,或其中的任何量或范围存在。更优选地,S-氯胺酮以约140mg/mL当量至约160mg/mL当量范围内的量,或其中的任何量或范围存在,例如以约140mg/mL当量。

[0191] 适用于本发明的药物组合物优选地为水性制剂。如本文所用,除非另外指明,否则术语“水性”应指制剂的主要液体组分为水。优选地,水占药物组合物的液体组分的大于约80重量%,更优选地大于约90重量%,更优选地大于约95重量%,更优选地为约98重量%。

[0192] 在适用于本发明的药物组合物中,基于组合物的总重量计,组合物的水含量在 85 ± 14 重量%的范围内,更优选地在 85 ± 12 重量%的范围内,还更优选地在 85 ± 10 重量%的范围内,最优选地在 85 ± 7.5 重量%的范围内,并且具体地在 85 ± 5 重量%的范围内。

[0193] 在适用于本发明的药物组合物中,基于组合物的总重量计,组合物的水含量优选地在 90 ± 14 重量%的范围内,更优选地在 90 ± 12 重量%的范围内,还更优选地在 90 ± 10 重量%的范围内,最优选地在 80 ± 7.5 重量%的范围内,并且具体地在 90 ± 5 重量%的范围内。

[0194] 在适用于本发明的另一种药物组合物中,基于组合物的总重量计,组合物的水含量在 95 ± 4.75 重量%的范围内,更优选地在 95 ± 4.5 重量%的范围内,还更优选地在 95 ± 4 重量%的范围内,还更优选地在 95 ± 3.5 重量%的范围内,最优选地在 95 ± 3 重量%的范围内,并且具体地在 95 ± 2.5 重量%的范围内。

[0195] 在适用于本发明的另一种药物组合物中,基于组合物的总重量计,组合物的水含量在75重量%至99.99重量%的范围内,更优选地在80重量%至99.98重量%的范围内,还更优选地在85重量%至99.95重量%的范围内,还更优选地在90重量%至99.9重量%的范围内,最优选地在95重量%至99.7重量%的范围内,并且具体地在96.5重量%至99.5重量%的范围内。

[0196] 在适用于本发明的另一种药物组合物中,该组合物还包含一种或多种缓冲剂和/或缓冲系统(即,共轭酸碱对)。

[0197] 如本文所用,术语“缓冲剂”应指任何固体或液体组合物(优选地为水性液体组合物),其在添加到水性制剂中时调整所述制剂的pH。本领域的技术人员将认识到,缓冲剂可以从任何方向(朝向更强酸性、更强碱性或更加中性的pH)调整水性制剂的pH。优选地,缓冲剂是药学上可接受的。

[0198] 可用于本发明的水性制剂中的缓冲剂的合适例子包括但不限于柠檬酸、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、乙酸、硼酸、硼酸钠、琥珀酸、酒石酸、苹果酸、乳酸、富马酸等。优选地,缓冲剂或缓冲系统选自NaOH、柠檬酸、磷酸二氢钠和磷酸氢二钠。

[0199] 在一个实施方案中,缓冲剂被选择为将本发明的S-盐酸氯胺酮药物组合物(例如,本文所述的水性制剂)的pH调整至约pH 3.5至约pH 6.5范围内的pH,或其中的任何量或范围。优选地,缓冲剂被选择为将本发明的S-盐酸氯胺酮组合物的pH调整至大约在约pH 4.0至约pH 5.5的范围内,或其中的任何量或范围,更优选地在约pH 4.5至约pH 5.0的范围内,或其中的任何量或范围。

[0200] 优选地,分别优选地为NaOH的缓冲剂和缓冲系统的浓度被调整用于提供足够的缓冲能力。

[0201] 在一个实施方案中,本发明涉及一种药物组合物,该药物组合物包含S-盐酸氯胺酮、水和缓冲剂或缓冲系统,优选地NaOH;其中该缓冲剂或缓冲系统以足以产生pH在约pH 4.0至约pH 6.0范围内或其中的任何量或范围的制剂的量存在。

[0202] 任选地,本发明的药物组合物可包含防腐剂。

[0203] 如本文所用,除非另外指明,否则术语“抗菌防腐剂”和“防腐剂”优选地是指通常添加到药物组合物中以保护其免受微生物降解或微生物生长的任何物质。就这一点而言,微生物生长通常起着至关重要的作用,即防腐剂用于避免微生物污染的主要目的。作为另一方面,可能还期望避免微生物在活性成分和赋形剂中的任何作用,即避免微生物降解。

[0204] 防腐剂的代表性例子包括但不限于苯扎氯铵、苄索氯铵、苯甲酸、苯甲酸钠、苄醇、溴硝丙二醇、溴棕三甲铵、氯化十六烷基吡啶、氯己定、氯丁醇、氯甲酚、氯二甲苯酚、甲酚、乙醇、甘油、海克替啶、咪脲、苯酚、苯氧乙醇、苯乙醇、硝酸苯汞、丙二醇、丙酸钠、硫柳汞、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸异丁酯、对羟基苯甲酸苄酯、山梨酸和山梨酸钾。

[0205] 当S-盐酸氯胺酮的含量足够高以使得由于其防腐特性,所需保质期或使用稳定性可通过药物本身的存在而实现时,用于本发明的药物组合物中完全不存在防腐剂是优选的。优选地,在这些情况下,S-盐酸氯胺酮的浓度为至少120mg/mL当量,优选地在约120mg/mL当量至约175mg/mL当量的范围内,或者为其中的任何量或范围,更优选地为在约125mg/mL当量至约150mg/mL当量范围内的量,或者为其中的任何量或范围,例如为约126mg/mL当量,或约140mg/mL当量。

[0206] 如本文所用,术语“渗透剂”、“渗透促进剂”和“浸透剂”是指增加或促进药物组合物的活性成分(例如,S-盐酸氯胺酮)的吸收率和/或生物利用率的任何物质。优选地,渗透剂增加或促进药物组合物的活性成分(例如,S-盐酸氯胺酮)的吸收率和/或生物利用率,随后是鼻腔给药(即,增加或促进活性成分透过粘膜的吸收率和/或生物利用率)。

[0207] 合适的示例包括但不限于十四烷基麦芽糖苷、甘胆酸钠、牛磺熊去氧胆酸(TUDCA)、卵磷脂等;和脱乙酰壳多糖(以及盐),以及表面活性成分,诸如苯扎氯铵、十二烷基硫酸钠、多库酯钠、聚山梨醇酯、月桂基聚氧乙烯醚-9、oxtoxynol、脱氧胆酸钠、聚精氨酸等。优选地,渗透剂为牛磺熊去氧胆酸(TUDCA)。

[0208] 渗透剂可经由任何机制工作,包括例如增加膜流动性,在上皮细胞中形成瞬时亲水性孔,减小粘液层的粘度或开放紧密连接。一些渗透剂(例如,胆汁盐和梭链孢酸衍生物)还可抑制膜中的酶活性,从而改善活性成分的生物利用率。

[0209] 优选地,渗透剂被选择为满足以下一般要求中的一个或多个,更优选地为全部:

[0210] (a) 其在增加活性成分的吸收率(优选地为鼻腔吸收)方面是有效的,优选地采用暂时和/或可逆的方式;

[0211] (b) 其为药理学惰性的;

[0212] (c) 其为非过敏性、无毒性和/或非刺激性的;

[0213] (d) 其为高度有效的(少量有效);

[0214] (e) 其可与药物组合物的其他组分相容;

[0215] (f) 其为无嗅、无色和/或无味的;

[0216] (g) 其为监管机构所接受的;以及

[0217] (h) 其为低成本的并且可以高纯度使用。

[0218] 在本发明的一个实施方案中,渗透剂被选择为增加渗透率(S-盐酸氯胺酮的吸收率和/或生物利用率),而不具有鼻腔刺激。在本发明的另一个实施方案中,渗透剂被选择为改善S-盐酸氯胺酮的吸收率和/或生物利用率;并且被进一步选择以增强均匀的给药疗效。

[0219] 在一个实施方案中,本发明涉及包含S-氯胺酮和水的药物组合物;本文的药物组合物不包含抗微生物剂防腐剂;并且其中该药物组合物还包含渗透促进剂,优选地TUDCA。

[0220] 在另一个实施方案中,本发明涉及包含S-氯胺酮和水的药物组合物;本文的药物组合物不包含抗微生物剂防腐剂;并且其中该药物组合物还包含牛磺熊去氧胆酸(TUDCA);其中该TUDCA以约1.0mg/mL至约25.0mg/mL范围内的浓度或其中的任何量或范围,优选地以约2.5mg/mL至约15mg/mL范围内的浓度或其中的任何量或范围,优选地以约5mg/mL至约10mg/mL范围内的浓度或其中的任何量或范围存在。在另一个实施方案中,本发明涉及药物组合物,其中TUDCA以约5mg/mL的浓度存在。在另一个实施方案中,本发明涉及药物组合物,其中TUDCA以约10mg/mL的浓度存在。

[0221] 用于本发明的药物组合物还可包含一种或多种另外的赋形剂,例如润湿剂、表面活性剂组分、增溶剂、增稠剂、着色剂、抗氧化剂组分等。

[0222] 合适的抗氧化剂组分(如果使用的话)的示例包括但不限于以下中的一种或多种:亚硫酸盐;抗坏血酸;抗坏血酸盐,诸如抗坏血酸钠、抗坏血酸钙或抗坏血酸钾;抗坏血酸棕榈酸酯;富马酸;乙二胺四乙酸(EDTA)或其钠盐或钙盐;生育酚;没食子酸酯,诸如没食子酸丙酯、没食子酸辛酯或没食子酸十二烷基酯;维生素E;以及它们的混合物。抗氧化剂组分向液体组合物提供长期稳定性。抗氧化剂组分的添加可有助于增强并确保组合物的稳定性,并且甚至在40℃下六个月后仍使组合物稳定。如果存在的话,抗氧化剂组分的合适量为组合物总重量的约0.01重量%至约3重量%,优选地约0.05重量%至约2重量%。

[0223] 增溶剂和乳化剂可包括在内,以有利于活性成分或通常不溶于液体载体中的其他赋形剂更均匀地分散。如果使用,合适的乳化剂的示例包括但不限于例如明胶、胆固醇、阿拉伯树胶、黄蓍胶、果胶、甲基纤维素、卡波姆以及它们的混合物。合适的增溶剂的例子包括聚乙二醇、甘油、D-甘露糖醇、海藻糖、苯甲酸苄酯、乙醇、三氨基甲烷、胆固醇、三乙醇胺、碳酸钠、柠檬酸钠、水杨酸钠、醋酸钠以及它们的混合物。

[0224] 优选地,增溶剂包括甘油。增溶剂或乳化剂通常以足以在载体中溶解或分散活性成分(即,S-氯胺酮)的量存在。当增溶剂或乳化剂包括在内时,典型的量为组合物总重量的约1重量%至约80重量%,优选地为约20重量%至约65重量%,并且更优选地为约25重量%至约55重量%。

[0225] 如果使用,合适的等渗剂包括氯化钠、甘油、D-甘露糖醇、D-山梨糖醇、葡萄糖以及它们的混合物。当包括在内时,等渗剂的合适量通常为组合物总重量的约0.01重量%至约15重量%,更优选地为约0.3重量%至约4重量%,并且更优选地为约0.5重量%至约3重量%。

[0226] 可在本发明的药物组合物中添加混悬剂或增粘剂,以例如增加在鼻中的停留时间。合适的例子包括但不限于羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、微晶纤维素、卡波姆、果胶、藻酸钠、脱乙酰壳多糖盐、结冷胶、泊洛沙姆、聚乙烯吡咯烷酮、黄原胶等。

[0227] 有利的是,艾司氯胺酮可以单次日剂量施用,或总的日剂量可以每日两次、三次或

四次(优选地,每日两次)的分次剂量施用。通常,应使分次剂量在时间上更接近。在一些实施方案中,分次剂量在彼此的约20分钟内、约15分钟内、约10分钟内、约5分钟内、约4分钟内、约3分钟内、约2分钟内、约1分钟内或更短时间内施用。另外,在灵活的给药方案中,患者可每天给药、每周给药两次、每周给药一次、每隔一周给药一次或每月给药一次。例如,在第1天施用一种剂量的艾司氯胺酮并且在第2天施用另一种剂量的艾司氯胺酮,或者在第1天施用一种剂量的艾司氯胺酮并且在第3天施用另一种剂量的艾司氯胺酮,或者在第1天施用一种剂量的艾司氯胺酮并且在第4天施用另一种剂量的艾司氯胺酮,或者在第1天施用一种剂量的艾司氯胺酮并且在第5天施用另一种剂量的艾司氯胺酮。此外,艾司氯胺酮优选地经由局部使用合适的鼻内溶媒(诸如鼻腔喷雾泵)以鼻内形式施用。

[0228] 如所述,向患者施用艾司氯胺酮的方法产生的药代动力学特征实现约45ng/mL至约165ng/mL的艾司氯胺酮的最大血浆浓度($C_{\max}$)。本领域的技术人员将会理解,任何范围或单独的 $C_{\max}$ 值均可变化 $\pm 30\%$ 。在一些实施方案中, $C_{\max}$ 为约45ng/mL、约50ng/mL、约55ng/mL、约60ng/mL、约65ng/mL、约70ng/mL、约75ng/mL、约80ng/mL、约85ng/mL、约90ng/mL、约95ng/mL、约100ng/mL、约105ng/mL、约110ng/mL、约115ng/mL、约120ng/mL、约125ng/mL、约130ng/mL、约135ng/mL、约140ng/mL、约145ng/mL、约150ng/mL、约155ng/mL、约160ng/mL或约165ng/mL。在其他实施方案中, $C_{\max}$ 为约50ng/mL至约150ng/mL、约50ng/mL至约125ng/mL、约50ng/mL至约100ng/mL、约50ng/mL至约75ng/mL、约75ng/mL至约150ng/mL、约75ng/mL至约125ng/mL或约75ng/mL至约100ng/mL。在另外的实施方案中,当施用约28mg艾司氯胺酮时, $C_{\max}$ 为约45ng/mL至约75ng/mL、约50ng/mL至约70ng/mL、约55ng/mL至约65ng/mL、约45ng/mL至约70ng/mL、约45ng/mL至约65ng/mL、约45ng/mL至约60ng/mL、约45ng/mL至约55ng/mL、约55ng/mL至约75ng/mL或约60ng/mL至约70ng/mL。在又一些实施方案中,当施用约56mg艾司氯胺酮时, $C_{\max}$ 为约65ng/mL至约120ng/mL、约70ng/mL至约120ng/mL、约70ng/mL至约110ng/mL、约70ng/mL至约100ng/mL、约70ng/mL至约90ng/mL、约70ng/mL至约80ng/mL、约80ng/mL至约120ng/mL、约80ng/mL至约110ng/mL、约80ng/mL至约90ng/mL、约90ng/mL至约120ng/mL或约90ng/mL至约110ng/mL。在另外的实施方案中,当施用约84mg艾司氯胺酮时, $C_{\max}$ 为约90ng/mL至约165ng/mL、约95ng/mL至约165ng/mL、约95ng/mL至约155ng/mL、约95ng/mL至约145ng/mL、约95ng/mL至约135ng/mL、约95ng/mL至约125ng/mL、约95ng/mL至约115ng/mL、约105ng/mL至约165ng/mL、约105ng/mL至约155ng/mL、约105ng/mL至约145ng/mL、约105ng/mL至约135ng/mL、约105ng/mL至约125ng/mL、约105ng/mL至约115ng/mL、约115ng/mL至约165ng/mL、约115ng/mL至约155ng/mL、约115ng/mL至约145ng/mL、约115ng/mL至约135ng/mL、约115ng/mL至约125ng/mL、约125ng/mL至约165ng/mL、约125ng/mL至约155ng/mL、约125ng/mL至约145ng/mL、约125ng/mL至约135ng/mL、约135ng/mL至约165ng/mL、约135ng/mL至约155ng/mL、约135ng/mL至约145ng/mL或约145ng/mL至约165ng/mL。

[0229] 类似地,向患者施用艾司氯胺酮的方法产生的药代动力学特征实现从时间0到最后可定量浓度时间的血浆浓度-时间曲线下的面积(AUC_{last})为约125ng*h/mL至约490ng*h/mL。如本文所用,术语“ AUC_{last} ”是指从时间零到最后可测量浓度时间的血浆浓度-时间曲线下的面积。在一般情况下,“时间零”是指预期剂量的起始点。例如,在关于鼻内施用的实施例1中,时间0被定义为将第一鼻内喷雾从第一鼻内装置施用至一个鼻孔的时间。如果需要施用两片口服片剂的预期剂量,时间0为施用第一片片剂的时间。本领域的技术人员将会理

解,任何范围或单独的 AUC_{last} 值均可变化 $\pm 30\%$ 。在一些实施方案中, AUC_{last} 为约125ng*h/mL、约130ng*h/mL、约135ng*h/mL、约140ng*h/mL、约145ng*h/mL、约150ng*h/mL、约160ng*h/mL、约170ng*h/mL、约180ng*h/mL、约190ng*h/mL、约200ng*h/mL、约210ng*h/mL、约220ng*h/mL、约230ng*h/mL、约240ng*h/mL、约250ng*h/mL、约260ng*h/mL、约270ng*h/mL、约280ng*h/mL、约290ng*h/mL、约300ng*h/mL、约310ng*h/mL、约320ng*h/mL、约330ng*h/mL、约340ng*h/mL、约350ng*h/mL、约360ng*h/mL、约370ng*h/mL、约380ng*h/mL、约390ng*h/mL、约400ng*h/mL、约410ng*h/mL、约420ng*h/mL、约430ng*h/mL、约440ng*h/mL、约450ng*h/mL、约460ng*h/mL、约470ng*h/mL、约480ng*h/mL或约490ng*h/mL。在其他实施方案中, AUC_{last} 为约150ng*h/mL至约450ng*h/mL、约200ng*h/mL至约400ng*h/mL、约250ng*h/mL至约350ng*h/mL、约150ng*h/mL至约350ng*h/mL或约200ng*h/mL至约300ng*h/mL。在另外的实施方案中,当施用约28mg艾司氯胺酮时, AUC_{last} 为约125ng*h/mL至约185ng*h/mL、约130ng*h/mL至约180ng*h/mL、约135ng*h/mL至约175ng*h/mL、约140ng*h/mL至约170ng*h/mL、约145ng*h/mL至约165ng*h/mL或约150ng*h/mL至约160ng*h/mL。在又一些实施方案中,当施用约56mg艾司氯胺酮时, AUC_{last} 为约210ng*h/mL至约320ng*h/mL、约220ng*h/mL至约310ng*h/mL、约230ng*h/mL至约300ng*h/mL、约240ng*h/mL至约290ng*h/mL、约250ng*h/mL至约280ng*h/mL或约260ng*h/mL至约270ng*h/mL。在另外的实施方案中,当施用约84mg艾司氯胺酮时, AUC_{last} 为约305ng*h/mL至约490ng*h/mL、约310ng*h/mL至约480ng*h/mL、约320ng*h/mL至约470ng*h/mL、约330ng*h/mL至约460ng*h/mL、约340ng*h/mL至约450ng*h/mL、约350ng*h/mL至约450ng*h/mL、约360ng*h/mL至约440ng*h/mL、约370ng*h/mL至约430ng*h/mL、约380ng*h/mL、约420ng*h/mL或约390ng*h/mL至约410ng*h/mL。

[0230] 施用艾司氯胺酮的方法还可产生实现上述 C_{max} 和 AUC_{last} 单独值和范围的组合的药代动力学特征。

[0231] 代表性的鼻腔喷雾装置公开于美国专利6,321,942中,该专利以引用方式并入本文。例如,用于以喷雾形式连续排放部分排放量的一次性雾化器可用于实施本文所公开的方法。通常,此类装置允许在两个连续的冲程中将药物喷射到患者的两个鼻孔中。该装置可为即用型的,其中药物从介质容器中排出。该装置通常能够将第一排出冲程与第二排出冲程分开,以防止介质容器在单次运动中完全排空。该装置可采用双冲程一次性泵的形式,该泵在单次使用后就被丢弃,并且能够以高计量精度和可靠性进行单独的局部排放。

[0232] 在一个实施方案中,鼻腔喷雾装置是单次使用的装置,其以两次喷雾(每鼻孔一次喷雾)递送总共28mg的艾司氯胺酮。该装置可由患者在医护专业人员的监督下操作。关于剂量,一个装置可用于28mg剂量,两个装置可用于56mg剂量,或三个装置可用于84mg剂量。还优选的是在使用每个装置之间具有5分钟的间隔。如在实施例1中所述,时间0被定义为将第一鼻内喷雾从第一鼻内装置施用至一个鼻孔的时间。

[0233] 如图83A至图83E所示,使用说明将伴随根据本公开的艾司氯胺酮鼻腔喷雾药物产品。在一个方面,使用说明在经批准药物产品的药物产品标签上。在某些方面,该药物产品包括一个或多个鼻内喷雾装置,其中该一个或多个装置包括艾司氯胺酮。该一个或多个装置被构造成以两次或更多次喷雾,优选两次喷雾,患者的每个鼻孔1次喷雾施用艾司氯胺酮。

[0234] 示例性装置在图83A中示出,并且包括尖端、鼻托、指示器、指托和柱塞。该指示器

指示该装置是否已满、已施用了多少喷雾以及/或者该装置是否为空。该指示可例如通过使用着色点来实现,其中两个着色点指示充满的装置,一个着色点指示已经施用了一次喷雾,并且无着色点指示空的装置。

[0235] 在某些方面,该装置旨在由患者在医疗保健专业人员(HCP)的监督下给药。医疗保健专业人员可以是例如医生、精神病医生或护士,这些保健专业人员优选地已经完成了告知他们根据美国处方信息(USPI)关于艾司氯胺酮的适当使用的教育和培训项目。这可包括具有临床教育者的教育项目、指导性材料、视频和基于网络的教育。

[0236] 在示例性使用实施方案中,第一步骤包括让患者在使用第一装置之前擤鼻涕的说明。装置可被构造成施用约28mg至约84mg的艾司氯胺酮。在优选的实施方案中,每个装置含有约28mg的艾司氯胺酮,并且如果施用56mg或84mg的艾司氯胺酮,则使用另外的装置。例如,可使用三个装置来施用84mg的艾司氯胺酮。在使用之前,不应灌注装置,因为这将导致药物损失。在开始使用时,患者的头部优选倾斜约45度,以将药物保持在鼻部内。

[0237] 通常,将装置的尖端插入到第一鼻孔中,并且患者应闭合另一个鼻孔并通过该鼻部呼吸,同时激活柱塞以释放药物。然后将装置的尖端插入第二鼻孔中以递送剩余量的艾司氯胺酮。此时,HCP可从患者处取出装置,并确认装置是空的。如果不是,则患者应再次喷雾到第二鼻孔中。

[0238] 在从第二装置进行下一次施用之前,患者应休息(优选地处于斜躺位置)约5分钟,然后从第二装置施用另外的艾司氯胺酮。可对于第二装置重复这些步骤。如果需要第三装置,则患者应在第二次喷雾到第二鼻孔后再次等待约5分钟,然后从第三装置向第一鼻孔施用另外的艾司氯胺酮。让患者在每个装置之后等待约5分钟允许药物吸收。可根据本地要求来处理用过的装置。

[0239] 在某些方面,还提供了销售包含艾司氯胺酮的药物产品的方法。如本文所用,术语“销售”(“sale”或“selling”)是指将药物产品例如药物组合物或剂型从销售方转移到买方。在一些实施方案中,用于药物产品的参考列出的药物产品的药物产品标签包括用于治疗抑郁症(包括难治性抑郁症)的说明。该方法还包括许诺销售包含艾司氯胺酮的药物产品。如本文所用,术语“许诺销售”是指销售方向买方销售药物产品例如药物组合物和剂型的提议。这些方法包括许诺销售药物产品。

[0240] 术语“药物产品”是含有活性药物成分的产品,该活性药物成分已获得政府机构(例如,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration)或其他国家/地区的类似机构)批准上市。

[0241] 类似地,“标签”或“药物产品标签”是指提供给患者的信息,该信息提供关于药物产品的相关信息。此类信息包括但不限于下列中的一者或多者:药物描述、临床药理学、适应症(药物产品的用途)、禁忌(不应服用药物产品的群体)、警告、预防措施、不良事件(副作用)、药物滥用和依赖、剂量和给药、孕期使用、哺乳期使用、儿童和老年患者使用、药物供应方式、患者的安全信息或它们的任何组合。在某些实施方案中,标签或药物产品标签提供在患有难治性抑郁症的患者中使用的说明。在其他实施方案中,药物产品标签包括涉及相对于安慰剂和/或标准护理减轻抑郁症状的数据。在另外的实施方案中,标签或药物产品标签将艾司氯胺酮标识为经监管批准的化学实体。在其他实施方案中,标签提供在患有抑郁症(包括难治性抑郁症)的患者中使用的说明。

[0242] 如本文所用,术语“参考列出的药物”或“RLD”是指药物产品,新的仿制版本将与其进行比较以显示它们是生物等价的。它也是这样的药品:已基于完整的卷宗获得了欧盟成员国或欧盟委员会的上市许可,即根据指令2001/83/EC的条款8(3)、10a、10b或10c提交质量、临床前和临床数据,并且通过表明生物等效性(通常通过提交适当的生物利用度研究)来涉及仿制/混合药品的上市许可申请。

[0243] 在美国,寻求批准销售仿制等同物的公司必须在自己的简化新药申请(ANDA)中提及RLD。例如,ANDA申请人依赖FDA的发现,即,先前经批准药物产品即RLD是安全有效的,并且除了别的以外,还必须证实仿制药物产品在某些方面与RLD相同。具体地讲,除有限的例外情况之外,提交了ANDA的药物产品除了别的以外还必须具有与RLD相同的活性成分、使用条件、施用途径、剂型、强度和(具有某些允许差异的)标签。RLD是ANDA申请人必须显示自己的ANDA药物产品在活性成分、剂型、施用途径、强度、标签和使用条件等其他特性方面与其相同的上市药品。在电子橙皮书中,存在用于RLD的专栏和用于参考标准的专栏。在橙皮书的印刷版本中,RLD和参考标准由特定符号标识。

[0244] 参考标准是FDA选择的药物产品,寻求ANDA批准的申请人在进行批准所需的体内生物等价性研究时必须使用参考标准。FDA通常选择ANDA申请人在体内生物等价性测试中必须使用的单个参考标准。通常,FDA将选择参考列出的药物作为参考标准。然而,在一些情况下(例如,在参考列出的药物已撤市但FDA裁定其并非出于安全或有效性原因而撤市,并且FDA选择ANDA作为参考标准的情况下),参考列出的药物和参考标准可能不同。

[0245] FDA标识处方药物产品、OTC药物产品和停售药物产品列表中的参考列出的药物。被标识为参考列出的药物的上市药品表示申请人可依赖其来寻求ANDA批准的药物产品。FDA预期酌情定期更新处方药物产品、OTC药物产品和停售药物产品清单中的参考列出的药物。

[0246] FDA还标识处方药物产品和OTC药物产品列表中的参考标准。被标识为参考标准的上市药物产品代表FDA为了进行批准所需的任何体内生物等价性研究目前对于适当比较对象的最佳判断。

[0247] 在一些情况下,当FDA尚未指定上市药品作为参考列出的药物时,此类上市药品可能免受仿制药品竞争的影响。如果FDA尚未指定申请人打算复制的药物产品的参考列出的药物,则潜在申请人可要求FDA指定该药物产品的参考列出的药物。

[0248] FDA可自发地选择新的参考标准,这样做将有助于确保仿制药物的申请可被提交和评估,例如,在当前选择作为参考标准的上市药品出于除安全和功效原因之外的原因而撤市的情况下。

[0249] 在欧洲,申请人在其仿制/混合药物产品(与ANDA或补充NDA(sNDA)药物产品相同)的申请表中标识参考药物产品(产品名称、强度、药剂形式、上市许可持有人(MAH)、首次授权、成员国/社区),其与RLD同义,如下所述:

[0250] 1. 欧洲经济区(EEA)授权或已授权的药品用作表明欧盟药品法(European pharmaceutical legislation)中定义的数据保护期限已过期的基础。该参考药物产品出于计算数据保护周期到期的目的而确定,可与仿制/混合药物产品的强度、药剂形式、施用途径或表现不同。

[0251] 2. 在仿制/混合申请中交叉引用其档案的药品(产品名称、强度、药物形式、MAH、上

市许可号)。出于计算数据保护周期的到期的目的,该参考药物产品可能已通过单独的程序并以与所标识参考药物产品不同的名称授权。该参考药物产品的产品信息将原则上用作针对仿制/混合药物产品的受权利要求书保护的产品信息的基础。

[0252] 3. 用于生物等效性研究的药物产品(产品名称、强度、药物形式、MAH、来源成员国)(在适用情况下)。

[0253] 依据美国联邦食品、药物产品和化妆品(FD&C)法案的药物产品的不同简化批准途径是FD&C法案的第5050节和第505(b)(2)节(分别是21 U.S.C.3550和21 U.S.C.23 355(b)(2))中描述的简化批准途径。

[0254] 根据FDA(“Determining Whether to Submit an ANDA or a 505(b)(2) Application Guidance for Industry”,美国卫生与人类服务部(U.S.Department of Health and Human Services),2017年10月,第1-14页,其内容以引用方式并入本文),可将NAD和ANDA分成以下四个类别:

[0255] (1)“独立NDA”是根据FD&C法案第505(b)(1)节提交并根据第505(c)节批准的申请,包含由申请人执行的或为申请人执行的或申请人有权参考或使用的安全性和有效性调查的完整报告。

[0256] (2)第505(b)(2)节申请是根据FD&C法案第505(b)(1)节提交并根据第505(c)节批准的NDA,包含安全性和有效性调查的完整报告,其中批准所需的信息中的至少一些来自不是由申请人执行的或为申请人执行的并且申请人尚无参考或使用的研究。

[0257] (3)ANDA是根据FD&C法案的第5050节提交和批准的先前经批准药物产品的复制品的申请。ANDA依赖FDA的发现,即,先前经批准药物产品(即参考列出的药物(RLD))是安全和有效的。ANDA通常必须包含信息,以表明仿制产品(a)在活性成分、使用条件、施用途径、剂型、强度和标签(具有某些允许的差异)方面与RLD相同,并且(b)与RLD是生物等价的。如果需要研究来确定产品的安全性和有效性,则不得提交ANDA。

[0258] (4)请愿性ANDA是用于这样一种药物产品的ANDA类型,该药物产品在其剂型、施用途径、强度或活性成分(在具有不止一种活性成分的产品中)方面与RLD不同,并且FDA响应于根据FD&C法案的第505(j)(2)(C)节(适应性请求)提交的请愿裁定不需要研究来确定药物产品的安全性和有效性。

[0259] Hatch-Waxman法案的科学前提是,假定根据FD&C法案的第505(j)节在ANDA中批准的药物产品在治疗上等同于其RLD。根据标签上指定的条件施用于患者时,被归类为在治疗上等同的产品可被替代,并且完全预期替代的产品将产生与处方产品相同的临床效果和安全性特征。与ANDA相比,第505(b)(2)节申请允许关于产品的特性的更大灵活性。第505(b)(2)节申请将不一定在治疗上被评定为等同于其在批准时所参考的上市药品。

[0260] 术语“在治疗上等同于参考列出的药物”意指该药物产品是参考列出的药物产品的仿制等同物,即药物等同物,并且因此由FDA评定为参考列出的药物产品的AB治疗等同物,由此已经用支持生物等价性的足够体内和/或体外证据解决了实际或潜在的生物等价性问题。

[0261] “药物等同物”意指含有相同量的与参考列出的药物相同的活性药物成分的相同剂型和施用途径的药物产品。

[0262] FDA将满足以下一般标准的那些产品分类为治疗上等同:(1)它们被批准为安全且

有效；(2) 它们是药物等同物，因为它们 (a) 以相同的剂型和施用途含有相同量的相同活性药物成分，并且 (b) 符合药典或其它适用的强度、质量、纯度和特性标准；(3) 它们是生物等价的，因为 (a) 它们不存在已知或潜在的生物等价性问题，并且它们符合可接受的体外标准，或 (b) 如果它们确实存在此类已知或潜在问题，则它们表现为符合适当的生物等价性标准；(4) 它们被充分标记；并且 (5) 它们是按照当前良好制造规范法规制造的。

[0263] 术语“生物等价”或“生物等价物”是指在适当设计的研究中在相似条件下以相同摩尔剂量施用，药物等同物或药物替代物中的活性成分或活性部分在药物作用位点处变得可用的速率和程度上不存在显著差异。FD&C法案的第505 (j) (8) (B) 节描述了一组条件，依据该组条件，测试和参考列出的药物应被视为是生物等价的：

[0264] 当在类似实验条件下以相同摩尔剂量的治疗成分以单剂量或多剂量施用时，[测试]药物的吸收速率和程度与[参考]药物的吸收速率和程度未表现显著差异；或者

[0265] 当在类似实验条件下以相同摩尔剂量的治疗成分以单剂量或多剂量施用时，[测试]药物的吸收程度与[参考]药物的吸收程度未表现显著差异，并且与[参考]药物在药物吸收速率方面的差异是有意的，反映在其标签中，对于长期使用时达到有效的身体药物浓度不是必需的，并且被认为对药物而言是医学上不显著的。

[0266] 在上述这些方法不适用的情况下（例如，对于不旨在被吸收到血流中的药物产品），展示生物等价性的其他科学上有效的体内或体外测试方法可能是合适的。

[0267] 例如，生物等价性有时可使用体外生物等价性标准来证实，尤其是当此类体外测试与人的体内生物利用率数据相关联时。在其它情况下，生物等价性有时可通过比较性临床试验或药效学研究来证实。

[0268] 该方法还可包括将艾司氯胺酮置于商业流中、由其组成或基本上由其组成。在某些实施方案中，艾司氯胺酮药物产品包括包装说明书，该包装说明书包含使用艾司氯胺酮安全有效地治疗抑郁症（包括难治性抑郁症）的说明。

[0269] 在另外的方面，本文描述了许诺销售艾司氯胺酮的方法，该方法包括将艾司氯胺酮药物产品提供到商业流中、由其组成或基本上由其组成。在某些实施方案中，艾司氯胺酮药物产品包括包装说明书，该包装说明书包含使用艾司氯胺酮安全有效地治疗抑郁症（包括难治性抑郁症）的说明。

[0270] 公开方面

[0271] 本公开涉及并包括至少以下方面。

[0272] 1. 一种用于治疗重性抑郁障碍的方法，包括向对其有需要的患者鼻内施用临床证明安全和临床证明有效的治疗有效量的艾司氯胺酮；

[0273] 其中对其有需要的所述患者为患有重性抑郁发作的人类患者，并且其中所述患者在当前抑郁发作中对至少两种口服抗抑郁药没有反应。

[0274] 2. 一种治疗重性抑郁障碍的方法，包括向对其有需要的患者施用艾司氯胺酮；

[0275] 其中对其有需要的所述患者患有重性抑郁发作，并且其中所述患者在当前抑郁发作中对至少两种口服抗抑郁药没有反应；

[0276] 其中所述艾司氯胺酮鼻内施用；

[0277] 并且其中向所述患者施用的艾司氯胺酮的治疗有效量为临床证明安全和有效的。

[0278] 3. 一种用于治疗人类患者的重性抑郁障碍的方法，包括以下步骤：

- [0279] (a) 通过测量所述人类患者的基线MADRS评分来诊断所述人类患者；
- [0280] (b) 向所述人类患者鼻内施用治疗有效量的临床证明安全和有效的艾司氯胺酮；
- [0281] 其中相对于所述测量的基线MADRS评分，所述治疗有效量将所述MADRS评分改善至少50%；
- [0282] 并且其中所述艾司氯胺酮以预定间隔施用；以及
- [0283] (c) 在步骤(b)后定期重新评价所述人类患者以确定相对有效性；
- [0284] 其中所述重新评价包括所述人类患者的MADRS评分的测量。
- [0285] 4. 根据方面1、2或3所述的方法，其中所述重性抑郁障碍为顽固性抑郁症或难治性抑郁症。
- [0286] 5. 根据方面1、2、3或4所述的方法，其中治疗有效量的至少一种抗抑郁药与艾司氯胺酮共同施用。
- [0287] 6. 根据方面5所述的方法，其中联合疗法包括艾司氯胺酮和一种至两种抗抑郁药。
- [0288] 7. 根据方面5所述的方法，其中每种抗抑郁药独立地选自丙咪嗪、阿米替林、地昔帕明、去甲替林、多塞平、普罗替林、曲米帕明、马普替林、阿莫沙平、曲唑酮、安非他酮、氯米帕明、氟西汀、度洛西汀、艾司西酞普兰、西酞普兰、舍曲林、帕罗西汀、氟伏沙明、奈法唑酮、文拉法辛、米那普仑、瑞波西汀、米氮平、苯乙肼、反苯环丙胺、吗氯贝胺、卡瓦胡椒、圣约翰草、s-腺苷甲硫氨酸、促甲状腺素释放激素、神经激肽受体拮抗剂和三碘甲状腺原氨酸。
- [0289] 8. 根据方面5所述的方法，其中每种抗抑郁药独立地选自单胺氧化酶抑制剂、三环药、5-羟色胺再摄取抑制剂、5-羟色胺去甲肾上腺素能再摄取抑制剂；去甲肾上腺素能和特异性5-羟色胺能药物以及非典型抗抑郁药。
- [0290] 9. 根据方面5所述的方法，其中每种抗抑郁药独立地选自苯乙肼、反苯环丙胺、吗氯贝胺、丙咪嗪、阿米替林、地昔帕明、去甲替林、多塞平、普罗替林、曲米帕明、氯米帕明、阿莫沙平、氟西汀、舍曲林、帕罗西汀、西酞普兰、氟伏沙明、文拉法辛、米那普仑、米氮平和安非他酮。
- [0291] 10. 根据方面5所述的方法，其中所述联合疗法包括艾司氯胺酮和一种至两种抗抑郁药，所述一种至两种抗抑郁药独立地选自氟西汀、丙咪嗪、安非他酮、文拉法辛和舍曲林。
- [0292] 11. 根据方面5所述的方法，其中包括艾司氯胺酮和至少一种抗抑郁药的联合疗法还包括非典型抗抑郁药。
- [0293] 12. 根据方面11所述的方法，其中所述非典型抗抑郁药选自阿立哌唑、喹硫平、奥氮平、利培酮和帕潘立酮。
- [0294] 13. 根据方面12所述的方法，其中所述非典型抗抑郁药选自阿立哌唑、喹硫平和奥氮平。
- [0295] 14. 一种用于治疗顽固性或难治性抑郁症的药物组合物，包含艾司氯胺酮、任选的至少一种抗抑郁药和至少一种药学上可接受的载体。
- [0296] 15. 艾司氯胺酮在制备用于治疗对其有需要的患者的顽固性或难治性抑郁症的药物中的用途。
- [0297] 16. 用于治疗对其有需要的患者的顽固性或难治性抑郁症的方法中使用的艾司氯胺酮。
- [0298] 17. 一种包含艾司氯胺酮的组合物，所述组合物用于治疗顽固性或难治性抑郁症。

[0299] 18. 一种包含艾司氯胺酮的药物产品, 所述药物产品用于向患有难治性抑郁症的患者施用, 其中所述艾司氯胺酮以临床证明安全和有效的量鼻内施用于所述患者。

[0300] 19. 一种在初始施用期期间, 在施用治疗有效量的艾司氯胺酮后, 维持由患有抑郁症的患者实现的稳定缓解或稳定反应的方法, 包括在后续施用期期间继续施用治疗有效量的艾司氯胺酮至少五个月。

[0301] 20. 根据方面19所述的方法, 其中所述抑郁症为难治性抑郁症。

[0302] 21. 根据方面19或20所述的方法, 其中所述治疗有效量的艾司氯胺酮在所述初始施用期和所述后续施用期中鼻内、肌内、皮下、透皮、颊面或直肠施用。

[0303] 22. 根据方面21所述的方法, 其中所述施用为鼻内的。

[0304] 23. 根据方面19至22中任一项所述的方法, 其中在所述初始施用期和所述后续施用期中, 治疗有效量的至少一种抗抑郁药与所述艾司氯胺酮共同施用。

[0305] 24. 根据方面23所述的方法, 其中所述艾司氯胺酮与一种至两种抗抑郁药共同施用。

[0306] 25. 根据方面24所述的方法, 其中每种抗抑郁药独立地为丙咪嗪、阿米替林、地昔帕明、去甲替林、多塞平、普罗替林、曲米帕明、马普替林、阿莫沙平、曲唑酮、安非他酮、氯米帕明、氟西汀、度洛西汀、艾司西酞普兰、西酞普兰、舍曲林、帕罗西汀、氟伏沙明、奈法唑酮、文拉法辛、米那普仑、瑞波西汀、米氮平、苯乙肼、反苯环丙胺、吗氯贝胺、卡瓦胡椒、圣约翰草、s-腺苷甲硫氨酸、促甲状腺素释放激素、神经激肽受体拮抗剂或三碘甲状腺原氨酸。

[0307] 26. 根据方面23至25中任一项所述的方法, 其中每种抗抑郁药独立地为单胺氧化酶抑制剂、三环药、5-羟色胺再摄取抑制剂、5-羟色胺去甲肾上腺素能再摄取抑制剂、去甲肾上腺素能和特异性5-羟色胺能药物或非典型抗抑郁药。

[0308] 27. 根据方面23至26中任一项所述的方法, 其中每种抗抑郁药独立地为苯乙肼、反苯环丙胺、吗氯贝胺、丙咪嗪、阿米替林、地昔帕明、去甲替林、多塞平、普罗替林、曲米帕明、氯米帕明、阿莫沙平、氟西汀、舍曲林、帕罗西汀、西酞普兰、氟伏沙明、文拉法辛、米那普仑、米氮平或安非他酮。

[0309] 28. 根据方面23至27中任一项所述的方法, 其中每种抗抑郁药独立地为氟西汀、丙咪嗪、安非他酮、文拉法辛或舍曲林。

[0310] 29. 根据方面23所述的方法, 其中所述至少一种抗抑郁药为非典型抗抑郁药。

[0311] 30. 根据方面29所述的方法, 其中所述非典型抗抑郁药为阿立哌唑、喹硫平、奥氮平、利培酮或帕潘立酮。

[0312] 31. 根据方面30所述的方法, 其中所述非典型抗抑郁药为阿立哌唑、喹硫平或奥氮平。

[0313] 32. 根据方面19至31中任一项所述的方法, 其中所述初始施用期包括诱导期, 其中所述艾司氯胺酮以每周至少两次的频率施用。

[0314] 33. 根据方面32所述的方法, 其中所述频率为每周两次。

[0315] 34. 根据方面32或33所述的方法, 还包括在所述诱导期期间评估患者反应。

[0316] 35. 根据方面32至34中任一项所述的方法, 其中所述初始施用期还包括在所述诱导期后的优化期, 并且其中在所述患者在所述诱导期期间实现对所述艾司氯胺酮的基本上完全反应之后, 所述艾司氯胺酮在所述优化期期间以小于每周两次的频率施用。

[0317] 36. 根据方面35所述的方法,还包括在所述优化期期间评估患者反应,以及基于所述反应调整所述优化期期间的施用频率,以便实现稳定缓解或稳定反应。

[0318] 37. 根据方面36所述的方法,其中所述优化期期间的所述施用频率为每周一次、每两周一次、或它们的组合。

[0319] 38. 根据方面19至37中任一项所述的方法,其中艾司氯胺酮的所述有效量在所述初始施用期和所述后续施用期期间为28mg、56mg或84mg。

[0320] 39. 根据方面32至38中任一项所述的方法,其中在所述后续施用期期间继续施用所述艾司氯胺酮至少六个月。

[0321] 40. 根据方面32至39中任一项所述的方法,其中在所述后续施用期期间继续施用所述艾司氯胺酮至少一年。

[0322] 41. 根据方面32至40中任一项所述的方法,其中所述后续施用期期间的施用频率为每周一次、或每两周一次、或它们的组合。

[0323] 42. 根据方面32至41中任一项所述的方法,其中在所述后续施用期期间艾司氯胺酮的所述有效量为56mg或84mg。

[0324] 43. 根据方面32至42中任一项所述的方法,其中在所述后续施用期期间艾司氯胺酮的给药频率和所述有效量为维持稳定缓解或稳定反应的最小频率和量。

[0325] 44. 根据方面19至43中任一项所述的方法,其中艾司氯胺酮的所述治疗有效量为临床证明安全和临床证明有效的量。

[0326] 45. 一种用于长期治疗患者的抑郁症的方法,包括向需要治疗的患者施用临床证明安全和临床证明有效的治疗有效量的艾司氯胺酮至少六个月。

[0327] 46. 根据方面45所述的方法,其中所述艾司氯胺酮施用至少一年。

[0328] 47. 根据方面45或46所述的方法,其中所述艾司氯胺酮施用至多两年。

[0329] 48. 根据方面45至47中任一项所述的方法,其中所述抑郁症为难治性抑郁症。

[0330] 49. 根据方面45至47中任一项所述的方法,其中所述艾司氯胺酮鼻内施用。

[0331] 50. 根据方面45至48中任一项所述的方法,其中治疗有效量的至少一种抗抑郁药与所述艾司氯胺酮共同施用。

[0332] 51. 根据方面50所述的方法,其中所述艾司氯胺酮与一种至两种抗抑郁药共同施用。

[0333] 52. 根据方面51所述的方法,其中每种抗抑郁药独立地为丙咪嗪、阿米替林、地昔帕明、去甲替林、多塞平、普罗替林、曲米帕明、马普替林、阿莫沙平、曲唑酮、安非他酮、氯米帕明、氟西汀、度洛西汀、艾司西酞普兰、西酞普兰、舍曲林、帕罗西汀、氟伏沙明、奈法唑酮、文拉法辛、米那普仑、瑞波西汀、米氮平、苯乙肼、反苯环丙胺、吗氯贝胺、卡瓦胡椒、圣约翰草、s-腺苷甲硫氨酸、促甲状腺素释放激素、神经激肽受体拮抗剂或三碘甲状腺原氨酸。

[0334] 53. 根据方面50至52中任一项所述的方法,其中每种抗抑郁药独立地为单胺氧化酶抑制剂、三环药、5-羟色胺再摄取抑制剂、5-羟色胺去甲肾上腺素能再摄取抑制剂、去甲肾上腺素能和特异性5-羟色胺能药物或非典型抗抑郁药。

[0335] 54. 根据方面50至53中任一项所述的方法,其中每种抗抑郁药独立地为苯乙肼、反苯环丙胺、吗氯贝胺、丙咪嗪、阿米替林、地昔帕明、去甲替林、多塞平、普罗替林、曲米帕明、氯米帕明、阿莫沙平、氟西汀、舍曲林、帕罗西汀、西酞普兰、氟伏沙明、文拉法辛、米那普仑、

米氮平或安非他酮。

[0336] 55. 根据方面50至54中任一项所述的方法,其中每种抗抑郁药独立地为氟西汀、丙咪嗪、安非他酮、文拉法辛或舍曲林。

[0337] 56. 根据方面55所述的方法,其中所述至少一种抗抑郁药为非典型抗抑郁药。

[0338] 57. 根据方面56所述的方法,其中所述非典型抗抑郁药为阿立哌唑、喹硫平、奥氮平、利培酮或帕潘立酮。

[0339] 58. 根据方面57所述的方法,其中所述非典型抗抑郁药为阿立哌唑、喹硫平或奥氮平。

[0340] 59. 根据方面45至58中任一项所述的方法,其中所述艾司氯胺酮初始在诱导期期间每周两次给药,持续至多四周,并且然后以小于每周两次的频率给药。

[0341] 60. 根据方面59所述的方法,其中所述艾司氯胺酮在所述诱导期后每周一次或每两周一次给药。

[0342] 61. 根据方面45至60中任一项所述的方法,其中艾司氯胺酮的所述治疗有效量为28mg、56mg或84mg。

[0343] 62. 根据方面45至61中任一项所述的方法,其中在治疗六个月后,基于基线测量,所述患者的认知表现保持稳定。

[0344] 63. 一种用于治疗老年患者的重性抑郁障碍的方法,包括

[0345] 在限定持续时间的初始诱导期期间,以每周至少两次的频率向需要治疗重性抑郁障碍的所述患者施用治疗有效量的艾司氯胺酮;

[0346] 在所述初始诱导期后评估患者反应;以及

[0347] 基于对所述患者是否已实现对艾司氯胺酮的基本完全反应的所述评估,在延长的诱导期期间以每周至少两次的频率继续施用。

[0348] 64. 根据方面63所述的方法,其中所述老年患者在当前抑郁发作中对至少两种口服抗抑郁药没有反应。

[0349] 65. 根据方面64所述的方法,其中所述治疗有效量的艾司氯胺酮鼻内、肌内、皮下、透皮、颊面或直肠施用。

[0350] 66. 根据方面63至65中任一项所述的方法,其中所述施用为鼻内的。

[0351] 67. 根据方面63至66中任一项所述的方法,其中所述初始诱导期为至多2周。

[0352] 68. 根据方面63至66中任一项所述的方法,其中所述初始诱导期为至多3周。

[0353] 69. 根据方面63至66中任一项所述的方法,其中所述初始诱导期为至多4周。

[0354] 70. 根据方面63至66中任一项所述的方法,其中所述延长的诱导期为至多8周。

[0355] 71. 根据方面63至70中任一项所述的方法,其中所述有效量为28mg、56mg或84mg。

[0356] 72. 根据方面63至71中任一项所述的方法,其中在所述老年患者已实现对艾司氯胺酮的基本完全反应之后,随后在优化期期间以不超过每周一次的频率施用艾司氯胺酮。

[0357] 73. 根据方面72所述的方法,还包括在所述优化期期间周期性地评估患者反应。

[0358] 74. 根据方面63至73中任一项所述的方法,其中所述初始诱导期、所述延长的诱导期、或它们的组合中的频率为每周两次。

[0359] 75. 根据方面63至74中任一项所述的方法,其中所述重性抑郁障碍为顽固性抑郁症或难治性抑郁症。

[0360] 76. 根据方面63至75中任一项所述的方法, 其中治疗有效量的至少一种抗抑郁药与艾司氯胺酮共同施用。

[0361] 77. 根据方面63至76中任一项所述的方法, 其中联合疗法包括艾司氯胺酮和一种至两种抗抑郁药。

[0362] 78. 根据方面77所述的方法, 其中每种抗抑郁药独立地为丙咪嗪、阿米替林、地昔帕明、去甲替林、多塞平、普罗替林、曲米帕明、马普替林、阿莫沙平、曲唑酮、安非他酮、氯米帕明、氟西汀、度洛西汀、艾司西酞普兰、西酞普兰、舍曲林、帕罗西汀、氟伏沙明、奈法唑酮、文拉法辛、米那普仑、瑞波西汀、米氮平、苯乙肼、反苯环丙胺、吗氯贝胺、卡瓦胡椒、圣约翰草、s-腺苷甲硫氨酸、促甲状腺素释放激素、神经激肽受体拮抗剂或三碘甲状腺原氨酸。

[0363] 79. 根据方面77或78所述的方法, 其中每种抗抑郁药独立地为单胺氧化酶抑制剂、三环药、5-羟色胺再摄取抑制剂、5-羟色胺去甲肾上腺素能再摄取抑制剂、去甲肾上腺素能和特异性5-羟色胺能药物或非典型抗抑郁药。

[0364] 80. 根据方面77至79中任一项所述的方法, 其中每种抗抑郁药独立地为苯乙肼、反苯环丙胺、吗氯贝胺、丙咪嗪、阿米替林、地昔帕明、去甲替林、多塞平、普罗替林、曲米帕明、氯米帕明、阿莫沙平、氟西汀、舍曲林、帕罗西汀、西酞普兰、氟伏沙明、文拉法辛、米那普仑、米氮平或安非他酮。

[0365] 81. 根据方面77至80中任一项所述的方法, 包括一种或两种抗抑郁药, 所述一种或两种抗抑郁药独立地为氟西汀、丙咪嗪、安非他酮、文拉法辛或舍曲林。

[0366] 82. 根据方面79所述的方法, 其中所述至少一种抗抑郁药为非典型抗抑郁药。

[0367] 83. 根据方面82所述的方法, 其中所述非典型抗抑郁药为阿立哌唑、喹硫平、奥氮平、利培酮或帕潘立酮。

[0368] 84. 根据方面82或83所述的方法, 其中所述非典型抗抑郁药为阿立哌唑、喹硫平或奥氮平。

[0369] 85. 根据方面63至84中任一项所述的方法, 其中所述患者的年龄为至少65岁。

[0370] 86. 一种用于治疗患有重性抑郁障碍的患者的方法, 包括向需要治疗重性抑郁障碍的所述患者施用临床证明安全和临床证明有效的治疗有效量的艾司氯胺酮。

[0371] 87. 根据方面86所述的方法, 其中所述患者在当前抑郁发作中对足够剂量和持续时间的至少两种口服抗抑郁药没有反应。

[0372] 88. 根据方面86或87所述的方法, 其中所述患者已被诊断患有顽固性抑郁症或难治性抑郁症。

[0373] 89. 根据方面86所述的方法, 其中所述患者具有自杀意念作为重性抑郁障碍的症状。

[0374] 90. 根据方面89所述的方法, 其中所述患者有即刻自杀风险。

[0375] 91. 根据方面86至90中任一项所述的方法, 其中所述患者为成人。

[0376] 92. 根据方面86至91中任一项所述的方法, 其中所述患者为老年患者。

[0377] 93. 根据方面86至92中任一项所述的方法, 其中所述艾司氯胺酮鼻内、肌内、皮下、透皮、颊面或直肠施用。

[0378] 94. 根据方面86至93中任一项所述的方法, 其中所述艾司氯胺酮鼻内施用。

[0379] 95. 根据方面86至94中任一项所述的方法, 其中治疗有效量的至少一种抗抑郁药

与艾司氯胺酮共同施用。

[0380] 96. 根据方面95所述的方法, 其中所述艾司氯胺酮与一种至两种抗抑郁药共同施用。

[0381] 97. 根据方面95或96所述的方法, 其中每种抗抑郁药独立地为丙咪嗪、阿米替林、地昔帕明、去甲替林、多塞平、普罗替林、曲米帕明、马普替林、阿莫沙平、曲唑酮、安非他酮、氯米帕明、氟西汀、度洛西汀、艾司西酞普兰、西酞普兰、舍曲林、帕罗西汀、氟伏沙明、奈法唑酮、文拉法辛、米那普仑、瑞波西汀、米氮平、苯乙肼、反苯环丙胺、吗氯贝胺、卡瓦胡椒、圣约翰草、s-腺苷甲硫氨酸、促甲状腺素释放激素、神经激肽受体拮抗剂或三碘甲状腺原氨酸。

[0382] 98. 根据方面95或96所述的方法, 其中每种抗抑郁药独立地为单胺氧化酶抑制剂、三环药、5-羟色胺再摄取抑制剂、5-羟色胺去甲肾上腺素能再摄取抑制剂、去甲肾上腺素能和特异性5-羟色胺能药物或非典型抗抑郁药。

[0383] 99. 根据方面95至98中任一项所述的方法, 其中每种抗抑郁药独立地为苯乙肼、反苯环丙胺、吗氯贝胺、丙咪嗪、阿米替林、地昔帕明、去甲替林、多塞平、普罗替林、曲米帕明、氯米帕明、阿莫沙平、氟西汀、舍曲林、帕罗西汀、西酞普兰、氟伏沙明、文拉法辛、米那普仑、米氮平或安非他酮。

[0384] 100. 根据方面96至99中任一项所述的方法, 其中每种抗抑郁药独立地为氟西汀、丙咪嗪、安非他酮、文拉法辛或舍曲林。

[0385] 101. 根据方面95所述的方法, 其中所述至少一种抗抑郁药为非典型抗抑郁药。

[0386] 102. 根据方面101所述的方法, 其中所述非典型抗抑郁药为阿立哌唑、喹硫平、奥氮平、利培酮或帕潘立酮。

[0387] 103. 根据方面101或102所述的方法, 其中所述非典型抗抑郁药为阿立哌唑、喹硫平或奥氮平。

[0388] 104. 一种用于治疗重性抑郁障碍的药物组合物, 包含艾司氯胺酮、任选的至少一种抗抑郁药和至少一种药学上可接受的载体。

[0389] 105. 一种用于治疗顽固性抑郁症或难治性抑郁症的药物组合物, 包含艾司氯胺酮、任选的至少一种抗抑郁药和至少一种药学上可接受的载体。

[0390] 106. 一种用于治疗自杀意念的药物组合物, 包含艾司氯胺酮、任选的至少一种抗抑郁药和至少一种药学上可接受的载体。

[0391] 107. 艾司氯胺酮在制备用于治疗对其有需要的患者的重性抑郁障碍的药物中的用途。

[0392] 108. 根据方面107所述的用途, 其中所述患者患有顽固性抑郁症或难治性抑郁症。

[0393] 109. 根据方面107所述的用途, 其中所述患者患有自杀意念。

[0394] 110. 用于在治疗对其有需要的患者的重性抑郁障碍的方法中使用的艾司氯胺酮。

[0395] 111. 根据方面110所述的艾司氯胺酮, 其中所述患者患有顽固性抑郁症或难治性抑郁症。

[0396] 112. 根据方面110所述的艾司氯胺酮, 其中所述患者患有自杀意念。

[0397] 113. 一种包含艾司氯胺酮的组合物, 所述组合物用于治疗重性抑郁障碍。

[0398] 114. 一种包含艾司氯胺酮的组合物, 所述组合物用于治疗顽固性抑郁症或难治性

抑郁症。

[0399] 115. 一种包含艾司氯胺酮的组合物, 所述组合物用于治疗自杀意念。

[0400] 116. 一种包含艾司氯胺酮的药物产品, 所述药物产品用于向患有重性抑郁障碍的患者施用, 其中所述艾司氯胺酮以临床证明安全和有效的量鼻内施用于所述患者。

[0401] 117. 根据方面116所述的药物产品, 其中所述患者患有顽固性抑郁症或难治性抑郁症。

[0402] 118. 根据方面116所述的药物产品, 其中所述患者患有自杀意念。

[0403] 119. 一种向患者施用艾司氯胺酮的方法, 包括

[0404] 持续时间为约一周至约四周的第一时期, 其中以每周两次的频率向所述患者施用约28mg至约84mg的艾司氯胺酮, 并且其中所述方法为临床证明安全的。

[0405] 120. 根据方面119所述的方法, 其中施用约28mg的艾司氯胺酮。

[0406] 121. 根据方面119或120所述的方法, 其中所述艾司氯胺酮的所述施用实现约45ng/mL至约75ng/mL的艾司氯胺酮的最大血浆浓度 (C_{max}), 约125ng*h/mL至约185ng*h/mL的从时间0到最后可定量浓度时间的血浆浓度-时间曲线下的面积 (AUC_{last}), 或它们的组合。

[0407] 122. 根据方面119至121中任一项所述的方法, 其中所述艾司氯胺酮鼻内施用。

[0408] 123. 根据方面122所述的方法, 其中所述约28mg的艾司氯胺酮以至少两次喷雾施用。

[0409] 124. 根据方面123所述的方法, 其中所述约28mg的艾司氯胺酮经由一次喷雾施用于每个鼻孔中。

[0410] 125. 根据方面119所述的方法, 其中施用约56mg的艾司氯胺酮。

[0411] 126. 根据方面119或125所述的方法, 其中所述艾司氯胺酮的所述施用实现约65ng/mL至约120ng/mL的艾司氯胺酮的最大血浆浓度 (C_{max}), 约210ng*h/mL至约320ng*h/mL的从时间0到最后可定量浓度时间的血浆浓度-时间曲线下的面积 (AUC_{last}), 或它们的组合。

[0412] 127. 根据方面125或126所述的方法, 其中所述艾司氯胺酮鼻内施用。

[0413] 128. 根据方面127所述的方法, 其中所述约56mg的艾司氯胺酮以至少4次喷雾施用。

[0414] 129. 根据方面128所述的方法, 其中所述艾司氯胺酮在时间0时经由一次喷雾在每个鼻孔中施用总共约28mg, 并且在约5分钟之后重复总共约56mg。

[0415] 130. 根据方面119所述的方法, 其中施用约84mg的艾司氯胺酮。

[0416] 131. 根据方面119或130所述的方法, 其中所述艾司氯胺酮的所述施用实现约90ng/mL至约165ng/mL的艾司氯胺酮的最大血浆浓度 (C_{max}), 约305ng*h/mL至约490ng*h/mL的从时间0到最后可定量浓度时间的血浆浓度-时间曲线下的面积 (AUC_{last}), 或它们的组合。

[0417] 132. 根据方面130或131所述的方法, 其中所述艾司氯胺酮鼻内施用。

[0418] 133. 根据方面132所述的方法, 其中所述约84mg的艾司氯胺酮以至少6次喷雾施用。

[0419] 134. 根据方面133所述的方法, 其中所述艾司氯胺酮在时间0时在约10分钟内经由

一次喷雾在每个鼻孔中施用总共约28mg,在约5分钟之后重复总共约56mg,并且在约5分钟之后再次重复总共约84mg。

[0420] 135.根据方面119至134中任一项所述的方法,其中所述第一时期为约4周的持续时间。

[0421] 136.根据方面119至135中任一项所述的方法,还包括在所述第一时期后持续时间为约1周至约4周的第二时期,其中以每周一次的频率向所述患者施用约56mg至约84mg的艾司氯胺酮。

[0422] 137.根据方面136所述的方法,其中在所述第二时期期间以每周一次的频率向所述患者施用约56mg的艾司氯胺酮。

[0423] 138.根据方面136所述的方法,其中在所述第二时期期间以每周一次的频率向所述患者施用约84mg的艾司氯胺酮。

[0424] 139.根据方面136至138中任一项所述的方法,其中所述艾司氯胺酮在所述第二时期内鼻内施用。

[0425] 140.根据方面136至139中任一项所述的方法,其中所述第二时期为约4周的持续时间。

[0426] 141.根据方面119至140中任一项所述的方法,还包括在所述第二时期后持续时间为约至少一周的第三时期,其中以每2周一次或每周一次的频率向所述患者施用约56mg至约84mg的艾司氯胺酮。

[0427] 142.根据方面141所述的方法,其中在所述第三时期期间以每2周一次或每周一次的频率向所述患者施用约56mg的艾司氯胺酮。

[0428] 143.根据方面141所述的方法,其中在所述第三时期期间以每2周一次或每周一次的频率向所述患者施用约84mg的艾司氯胺酮。

[0429] 144.根据方面141至143中任一项所述的方法,其中所述艾司氯胺酮在所述第三时期内鼻内施用。

[0430] 145.根据方面141至144中任一项所述的方法,其中所述第三时期为约至少一个月的持续时间。

[0431] 146.根据方面141至144中任一项所述的方法,其中所述第三时期为约至少两个月的持续时间。

[0432] 147.根据方面141至144中任一项所述的方法,其中所述第三时期为约至少三个月的持续时间。

[0433] 148.根据方面141至144中任一项所述的方法,其中所述第三时期为约至少四个月的持续时间。

[0434] 149.根据方面141至144中任一项所述的方法,其中所述第三时期为约至少五个月的持续时间。

[0435] 150.根据方面141至144中任一项所述的方法,其中所述第三时期为约至少六个月的持续时间。

[0436] 151.根据方面141至144中任一项所述的方法,其中所述第三时期为至少约一年的持续时间。

[0437] 152.根据方面141至144中任一项所述的方法,其中所述第三时期为至少约两年的

持续时间。

[0438] 153. 根据方面119至152中任一项所述的方法, 其中所述方法还包括共同施用抗抑郁药, 并且其中所述方法对于治疗重性抑郁障碍为临床证明有效的。

[0439] 154. 根据方面153所述的方法, 其中口服施用所述抗抑郁药。

[0440] 155. 根据方面153或154所述的方法, 其中所述重性抑郁障碍为难治性抑郁症。

[0441] 156. 一种药物产品, 所述药物产品包括一个或多个鼻内喷雾装置, 其中所述一个或多个装置包括艾司氯胺酮组合物, 并且所述一个或多个装置被构造成施用约28mg至约84mg的艾司氯胺酮, 并且其中所述药物产品对于治疗重性抑郁障碍为临床证明安全和/或临床证明有效的。

[0442] 157. 根据方面156所述的药物产品, 其中所述重性抑郁障碍为难治性抑郁症。

[0443] 158. 根据方面156或157所述的药物产品, 其中所述产品包括一个装置。

[0444] 159. 根据方面156所述的药物产品, 其中所述装置被构造成以两次或更多次喷雾施用所述艾司氯胺酮。

[0445] 160. 根据方面158或159所述的药物产品, 其中所述装置包括约28mg的艾司氯胺酮。

[0446] 161. 根据方面156所述的药物产品, 其中所述产品包括多于一个装置, 并且每个装置包括约28mg的艾司氯胺酮。

[0447] 162. 根据方面161所述的药物产品, 其中每个装置为单次使用装置。

[0448] 163. 根据方面162所述的药物产品, 包括三个装置。

[0449] 164. 根据方面156至163中任一项所述的药物产品, 还包括用于执行根据方面119至155所述的方法中的任一方法的指令。

[0450] 165. 一种治疗具有自杀意念的重性抑郁障碍的方法, 包括

[0451] 在限定持续时间的第一诱导期期间, 每周两次以最高耐受剂量施用艾司氯胺酮;

[0452] 与所述艾司氯胺酮同时施用第一口服抗抑郁药; 以及

[0453] 评价患者以确定是否实现对艾司氯胺酮的基本完全反应。

[0454] 166. 根据方面165所述的方法, 其中如果所述患者实现对所述艾司氯胺酮的基本完全反应, 则所述治疗停止。

[0455] 167. 根据方面166所述的方法, 其中监测所述患者以确保所述患者仅靠所述第一口服抗抑郁药保持稳定或处于缓解状态。

[0456] 168. 根据方面165所述的方法, 其中如果在所述第一诱导期期间未实现基本完全反应, 则开始第二诱导期。

[0457] 169. 根据方面168所述的方法, 其中在所述第二诱导期期间, 所述患者以所述最高耐受剂量的艾司氯胺酮并与第二口服抗抑郁药同时重新开始。

[0458] 170. 根据方面169所述的方法, 其中所述第二口服抗抑郁药与所述第一口服抗抑郁药相同。

[0459] 171. 根据方面169所述的方法, 其中所述第二口服抗抑郁药与所述第一口服抗抑郁药不同。

[0460] 172. 根据方面169至171中任一项所述的方法, 其中监测所述患者以确保所述患者仅靠所述第二口服抗抑郁药保持稳定或处于缓解状态。

[0461] 173.根据方面169至172中任一项所述的方法,其中如果在所述第二诱导期期间未实现基本完全反应,则开始第三诱导期。

[0462] 174.根据方面173所述的方法,其中在所述第三诱导期期间,所述患者以所述最高耐受剂量的艾司氯胺酮并与第三口服抗抑郁药同时重新开始。

[0463] 175.根据方面174所述的方法,其中所述第三口服抗抑郁药与所述第二口服抗抑郁药相同。

[0464] 176.根据方面174所述的方法,其中所述第三口服抗抑郁药与所述第二口服抗抑郁药不同。

[0465] 177.根据方面165至176中任一项所述的方法,还包括在后续维持期内,以小于每周两次向所述患者施用治疗有效量的艾司氯胺酮。

[0466] 178.根据方面165至177中任一项所述的方法,其中所述第一诱导期、所述第二诱导期和所述第三诱导期独立地为至少4周。

[0467] 179.一种用于治疗患者的难治性抑郁症的方法,其中所述患者在当前抑郁发作中对至少两种口服抗抑郁药没有反应,所述方法包括:

[0468] 向所述患者施用第一口服抗抑郁药,以及

[0469] 在限定持续时间的第一诱导期期间,至少每周两次向所述患者施用艾司氯胺酮;

[0470] 在所述第一诱导期期间评价所述患者;以及

[0471] 其中所述患者未能实现对所述艾司氯胺酮的基本完全反应,从而在限定持续时间的第二诱导期内,所述患者以所述最高耐受剂量的艾司氯胺酮并与第二口服抗抑郁药同时重新开始。

[0472] 180.根据方面179所述的方法,其中所述第一口服抗抑郁药与所述至少两种口服抗抑郁药中的至少一种相同。

[0473] 181.根据方面179所述的方法,其中所述第一口服抗抑郁药与所述至少两种口服抗抑郁药中的至少一种不同。

[0474] 182.根据方面179所述的方法,其中所述第一口服抗抑郁药与所述至少两种口服抗抑郁药不同。

[0475] 183.根据方面179至182中任一项所述的方法,其中如果所述患者在所述第二诱导期期间未能实现对所述艾司氯胺酮的基本完全反应,则在限定持续时间的第三诱导期内,所述患者以艾司氯胺酮并与第三口服抗抑郁药同时重新开始。

[0476] 184.根据方面183所述的方法,其中所述第三口服抗抑郁药与所述第二口服抗抑郁药相同。

[0477] 185.根据方面183所述的方法,其中所述第三口服抗抑郁药与所述第二口服抗抑郁药不同。

[0478] 186.根据方面179至185中任一项所述的方法,还包括当所述患者实现对所述艾司氯胺酮的基本完全反应时,在后续维持期期间,至多每周一次向所述患者施用治疗有效量的艾司氯胺酮。

[0479] 187.根据方面179至186中任一项所述的方法,其中所述第一诱导期、所述第二诱导期和所述第三诱导期独立地为至少4周。

[0480] 188.一种治疗患者的难治性抑郁症的方法,所述方法包括:

- [0481] 向所述患者施用治疗有效量的口服抗抑郁药;以及
- [0482] 在至少4周的诱导期期间,至少每周两次向所述患者鼻内施用治疗有效量的艾司氯胺酮;以及
- [0483] 在后续维持期期间,至多每周一次向所述患者鼻内施用治疗有效量的艾司氯胺酮,
- [0484] 其中所述方法为临床证明安全和/或临床证明有效的。
- [0485] 189.根据方面188所述的方法,其中所述艾司氯胺酮在所述后续维持期期间每两周一次施用。
- [0486] 190.根据方面188所述的方法,其中施用频率能够在所述诱导期和/或所述维持期期间调整。
- [0487] 191.根据方面188所述的方法,其中在所述诱导期期间施用的艾司氯胺酮的所述治疗有效量为约28mg至约84mg。
- [0488] 192.根据方面191所述的方法,其中艾司氯胺酮的所述治疗有效量为约28mg。
- [0489] 193.根据方面191所述的方法,其中艾司氯胺酮的所述治疗有效量为约56mg。
- [0490] 194.根据方面191所述的方法,其中艾司氯胺酮的所述治疗有效量为约84mg。
- [0491] 195.根据方面191所述的方法,其中艾司氯胺酮的所述治疗有效量在所述诱导期开始时为约56mg,并且在所述诱导期期间调整至约84mg。
- [0492] 196.根据方面192所述的方法,其中所述患者为65岁或超过65岁。
- [0493] 197.根据方面188所述的方法,其中在所述维持期期间施用的艾司氯胺酮的所述治疗有效量为约56mg或约84mg。
- [0494] 198.根据方面188至197中任一项所述的方法,其中在所述诱导期和所述维持期期间将所述治疗有效量的艾司氯胺酮以2次或更多次喷雾从鼻内施用装置递送。
- [0495] 199.根据方面188至198中任一项所述的方法,其中所述治疗持续至少六个月。
- [0496] 200.根据方面188至198中任一项所述的方法,其中所述治疗持续至多两年。
- [0497] 如本文所用,AD=抗抑郁药;AE=不良事件;ESK=艾司氯胺酮鼻腔喷雾;PBO=安慰剂鼻腔喷雾;PHQ-9=患者依从性问卷;SDS=Sheehan残疾量表;CGI-S=临床总体印象-严重程度;MADRS=蒙哥马利-阿斯伯格抑郁评定量表;SD=标准偏差;SNRI=5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂;SSRI=选择性5-羟色胺再摄取抑制剂;LS=最小二乘;SE=标准误差;BMI=身体质量指数;BPIC-SS=膀胱疼痛/间质性膀胱炎症状评分;BPRS+=简明精神病评定量表的4项阳性症状子量表;C=门诊随访;CADSS=临床医生主持的解离状态量表;CGADR=出院准备的临床总体评估;C-SSRS=哥伦比亚自杀严重程度评定量表;DNA=脱氧核糖核酸;ECG=心电图;EQ-5D-5L=EuroQol-5维-5级;EW=提前退出;GAD-7=广泛性焦虑障碍,7项量表;He=苏木精和伊红染色剂;HbA1c测试,糖化血红蛋白测试;HRUQ=保健资源使用问卷;HVLIT-R=霍普金斯语言学习测试修订版;IDS-C₃₀=临床医生评定的抑郁症状清单,30项量表;LOE=没有疗效;MDD=重性抑郁障碍;LTF=失去随访;MGH-ATRQ=马萨诸塞州总医院-抗抑郁治疗史问卷;MGH-女性RLHQ=马萨诸塞州总医院-女性生殖周期和激素问卷;MINI=简明国际神经精神访谈;MOAA/S=修正的观察者警觉/镇静评估;NS=非统计意义上的显著性;OL=开放标签;OTH=其他退出原因;PAQ,患者依从性问卷;PHQ-9=患者健康问卷-9;PWC-20=医生戒断检查表,20项量表;QIDS=16项抑郁症状快速清单-自我报

告;RNA=核糖核酸;SDS,Sheehan残疾量表;SAFER=状态与特质、可评估性、表面效度、生态效度、三个P法则;STOP-Bang=打鼾、疲劳、观察到的呼吸暂停、高血压、身体质量指数、年龄、颈部大小、性别(问卷);TRD=难治性抑郁症;TSH=促甲状腺激素;Ra=仅远程评估;LOCF=末次观察推进;WBP=患者退出;WD=退出。

[0498] 以下实施例是为了帮助理解本发明而示出的,并非旨在且不应该被解释为以任何方式限制实施例之后的权利要求书中所示出的本发明。

[0499] 实施例1:

[0500] 鼻内艾司氯胺酮用于治疗难治性抑郁症 (TRD) 的疗效,第3期临床试验

[0501] 经由下述临床研究评估艾司氯胺酮治疗顽固性或难治性抑郁症 (TRD) 的能力,进行该临床研究以评估灵活给药的鼻内艾司氯胺酮+新开始的口服抗抑郁药在患有TRD的成人受试者中的疗效、安全性和耐受性。该研究用作关键的第3期短期疗效和安全性研究,以支持监管机构对鼻内艾司氯胺酮注册用于治疗TRD的要求。

[0502] 该研究的假设是,在患有TRD的成人受试者中,从失败的抗抑郁药治疗切换到鼻内艾司氯胺酮+新开始的口服抗抑郁药将优于切换到新开始的口服抗抑郁药治疗(活性对照剂)+鼻内安慰剂以改善抑郁症状。

[0503] 该研究的主要目标是评估将患有TRD的成人受试者从先前的抗抑郁药治疗(他们对其没有反应)切换到灵活给药的鼻内艾司氯胺酮(28mg、56mg或84mg)+新开始的口服抗抑郁药,与切换到新开始的口服抗抑郁药(活性对照剂)+鼻内安慰剂相比,在改善抑郁症状方面的疗效,如通过MADRS总分从第1天(随机化前)到第4周双盲诱导期结束时自基线的变化所评估的。

[0504] 关键的次要目标是评估鼻内艾司氯胺酮+新开始的口服抗抑郁药与新开始的口服抗抑郁药(活性对照剂)+鼻内安慰剂相比对患有TRD的成人受试者的以下参数的影响:(a) 抑郁症状(受试者报告的),(b) 到第2天开始临床反应,以及(c) 功能和相关残疾。另外的次要目标包括(a) 抑郁反应率、(b) 抑郁缓解率、(c) 抑郁疾病的总体严重程度、(d) 焦虑症状和(e) 与健康相关的生活质量和健康状况。

[0505] 为了研究鼻内艾司氯胺酮+新开始的口服抗抑郁药与新开始的口服抗抑郁药(活性对照剂)+鼻内安慰剂相比,在患有TRD的成人受试者中的安全性和耐受性,还测量了以下参数:(a) TEAE,包括特别关注的AE,(b) 局部鼻耐受性,(c) 对心率、血压、呼吸频率和血氧饱和度的影响,(d) 对警觉和镇静的影响,(e) 潜在的精神病样影响,(f) 解离症状,(g) 对认知功能的潜在影响,(h) 对自杀意念/行为的潜在影响,(i) 膀胱炎和/或下尿路症状的潜在治疗紧急症状,(j) 鼻内艾司氯胺酮治疗停止后的潜在戒断和/或反弹症状,以及(k) 对嗅觉的潜在影响。

[0506] 鼻内艾司氯胺酮在接受鼻内艾司氯胺酮+新开始的口服抗抑郁药的患有TRD的成人受试者中的PK也被评估为次要目标的一部分。

[0507] 研究药物信息

[0508] 艾司氯胺酮以盐酸艾司氯胺酮的透明无色鼻内溶液(16.14%重量/体积[w/v];相当于14%w/v的艾司氯胺酮碱)的形式在鼻腔喷雾泵中提供。该溶液由在0.12mg/mL乙二胺四乙酸(EDTA)和1.5mg/mL柠檬酸的pH为4.5的注射用水中配制的161.4mg/mL盐酸艾司氯胺酮(等同于140mg艾司氯胺酮碱)组成。其在鼻腔喷雾泵中提供,每100μL喷雾递送16.14mg盐

酸艾司氯胺酮(14mg艾司氯胺酮碱)。每个单独的鼻腔喷雾泵(装置)总共包含28mg(即,2次喷雾)。

[0509] 安慰剂溶液以注射用水的透明无色鼻内溶液的形式提供,其中加入苦味剂(苯甲地那铵[Bitrex[®]],最终浓度为0.001mg/mL)以模拟含有活性药物的鼻内溶液的味道。安慰剂溶液在匹配的鼻腔喷雾泵装置中提供。加入苯扎氯铵作为防腐剂,浓度为0.3mg/mL。每个单独的鼻腔喷雾泵(装置)包含2次喷雾。

[0510] 口服抗抑郁药物

[0511] 度洛西汀30mg从商业库存中获得并由申办方负责提供。对于物理描述和赋形剂列表,请参见包装说明书/SmPC。

[0512] 艾司西酞普兰10mg从商业库存中获得并由申办方负责提供。对于物理描述和赋形剂列表,请参见包装说明书/SmPC。

[0513] 舍曲林50mg和25mg(如适用)从商业库存中获得并由申办方负责提供。对于物理描述和赋形剂列表,请参见包装说明书/SmPC。

[0514] 文拉法辛75mg和37.5mg(如适用)从商业库存中获得并由申办方负责提供。对于物理描述和赋形剂列表,请参见包装说明书/SmPC。

[0515] 研究设计概况

[0516] 这是对患有TRD的男性和女性成人受试者的随机、双盲、活性对照、多中心研究,以评估与新开始的口服抗抑郁药(活性对照剂)+鼻内安慰剂相比,灵活给药的鼻内艾司氯胺酮(28mg、56mg或84mg)+新开始的口服抗抑郁药的疗效、安全性和耐受性。该研究具有下文简要描述的3个时期。图1中提供了本研究设计的图表。

[0517] 筛选/前瞻性观察期(4周持续时间)

[0518] 该时期前瞻性地评估了对受试者当前口服抗抑郁药治疗方案的治疗反应。在继续相同的治疗方案(以相同的剂量)4周后,作为对其当前口服抗抑郁药治疗无反应者的受试者(如通过独立的远程评估者所评估的)有资格进入双盲诱导期。现场研究者对无反应的研究标准不知情。

[0519] 进入双盲诱导期的合格受试者停用他们当前的口服抗抑郁药物。如果有临床指征,则受试者当前的抗抑郁药物可根据当地处方信息或临床判断,在至多3周的额外任选时间段内减量并停用。

[0520] 当在双盲诱导期的第1天开始新的口服抗抑郁药时,不需要他们的抗抑郁药物逐渐停药的合格受试者立即进入双盲诱导期。

[0521] 双盲诱导期(4周持续时间)

[0522] 该研究包括227个随机受试者(其中4个未接受鼻内和/或口服AD研究药物,因此不包括在分析集中),这些受试者以1:1的比率(每个治疗组n=98个受试者)随机分配,以接受鼻内艾司氯胺酮或鼻内安慰剂的双盲治疗。鼻内治疗疗程(艾司氯胺酮或安慰剂)每周进行两次。此外,所有受试者在第1天开始服用新的开放标签口服抗抑郁药,在该时期的持续时间内每天服用。指定的口服抗抑郁药是4种口服抗抑郁药物(度洛西汀、艾司西酞普兰、舍曲林或文拉法辛缓释剂[XR])中的1种,受试者先前没有在当前抑郁发作中对该口服抗抑郁药物出现无反应,先前没有对该口服抗抑郁药物不耐受(终生),并且该口服抗抑郁药物在参与国中可获得。

[0523] 在诱导期结束时,为反应者的受试者(定义为从基线[第1天随机化前]到4周双盲诱导期结束时MADRS总分降低 $\geq 50\%$)如果满足所有其他研究入选标准,则有资格参与后续研究ESKEINTRD3003(ESKEINTRD3003是涉及鼻内艾司氯胺酮的重复治疗疗程的长期疗效维持研究)。

[0524] 如果受试者在双盲诱导期结束之前出于同意退出之外的原因退出研究,则在停药日期后的1周内进行提前退出访视,然后进入随访期。

[0525] 随访期(24周持续时间)

[0526] 该时期包括不符合条件或选择不参与效果维持研究ESKETINTRD3003并且在双盲诱导期内接受了至少1剂鼻内研究药物的所有受试者。在该时期期间不存在鼻内治疗疗程。

[0527] 在随访期开始时,由研究的研究者和/或受试者的主治医生安排用于治疗抑郁症的其他临床/标准护理。研究者可自行决定在该时期内继续口服抗抑郁药,然而,为了更好地评估鼻内研究药物的潜在戒断症状,建议口服抗抑郁药物在随访期的至少前2周内继续,除非被确定为临床上不合适。

[0528] 随访期还允许收集额外的信息数据,以评估6个月时间段内受试者的重性抑郁发作的过程。

[0529] 考虑到至多3周的任选减量期,受试者参与研究的持续时间为11周(对于继续进入ESKETINTRD3003的受试者)或35周(对于完成随访期的受试者)。

[0530] 研究群体

[0531] 本研究中登记受试者的纳入标准如下。每个潜在受试者满足以下所有将登记加入研究的标准。

[0532] 1.在签署知情同意书(ICF)时,受试者为18岁(或者如果进行研究的国家的最低法定承诺年龄 >18 岁,则为更大年龄)至64岁(包括端值在内)的男性或女性。

[0533] 2.在筛选/前瞻性观察期开始时,基于临床评估并通过MINI确认,受试者满足单次发作MDD(如果是单次发作MDD,则病程为 >2 年)或重复发作MDD而无精神病特征的DSM-5诊断标准。

[0534] 3.在筛选/前瞻性观察期开始时,受试者在当前抑郁症发作中具有 ≥ 2 次但 ≤ 5 次对口服抗抑郁药治疗无反应的病史,使用MGH-ATRQ进行评估并通过有记录的病史和药房/处方记录进行确认。受试者在筛选/前瞻性观察期开始时进行无反应的口服抗抑郁药治疗。受试者在筛选/前瞻性观察期坚持持续的口服抗抑郁治疗药物(无需调整剂量),如在PAQ上所记录的。在之前的2周内,漏服 >4 天的抗抑郁药物被认为是依从性不足。如果满足所有其他入选标准,则从筛选/前瞻性观察期起对当前口服抗抑郁药物为无反应者的受试者(如通过独立的远程评估者所评估的)有资格进行随机化。

[0535] 4.在筛选/前瞻性观察期开始时,受试者的IDS-C30总分为 ≥ 34 。

[0536] 5.使用现场独立资格评估来确认受试者的当前重性抑郁发作和当前抑郁发作中的抗抑郁药治疗反应。

[0537] 6.根据体检、病史、生命体征(包括血压)、脉搏血氧定量和在筛选/前瞻性观察期内进行的12导联ECG,受试者在医学上稳定。如果存在纳入和排除标准中未规定的任何异常,则其临床意义的确定由研究者确定并记录在受试者的源文档中,并由研究者起草。

[0538] 7.基于在筛选/前瞻性观察期内进行的临床实验室测试,受试者在医学上稳定。如

果血清化学检查、血液学或尿液分析的结果超出正常参考范围,则只有当研究者判断异常或偏离正常对于临床不显著或对所研究群体是否适当和合理时,才包括受试者。该决定记录在受试者的源文档中,并由研究者起草。在筛选/前瞻性观察期开始之前,已有甲状腺疾病/障碍史并用甲状腺激素治疗的受试者服用稳定剂量达3个月,并且在筛选/前瞻性观察期内促甲状腺激素(TSH)在正常范围内。

[0539] 8. 受试者对鼻内药物的自施用感到满意,并且能够遵循所提供的鼻内施用说明。

[0540] 9. 在筛选/前瞻性时期开始之前,女性受试者要么为(a)无生育潜力:绝经后(年龄>45岁并且闭经至少12个月,或者任何年龄并且闭经至少6个月,并且血清促卵泡激素(FSH)水平>40IU/L);永久不育(例如,输卵管阻塞、子宫切除术、双侧输卵管切除术);或以其他方式不能怀孕;要么(b)具有生育潜力并实施一种高效的生育控制方法,符合关于对参与临床研究的受试者使用避孕方法的当地规定:例如,确定采用口服、注射或植入的激素避孕方法;放置宫内避孕器(IUD)或宫内节育器(IUS);阻隔方法(例如,含有杀精泡沫/凝胶/膜/乳膏/栓剂的避孕套或含有杀精泡沫/凝胶/膜/乳膏/栓剂的闭塞帽[隔膜或宫颈/拱顶帽]);男性伴侣绝育(输精管结扎的伴侣应是唯一适于该受试者的伴侣);或者完全禁欲(当这种情况与受试者的一般优选生活方式一致时)。如果生育潜力在研究开始后改变(例如,非异性恋活跃的女性变得活跃),则女性受试者就如上所述开始了高效的生育控制方法。女性同意在整个研究期间以及在最后一次鼻内研究药物给药后的至少6周内继续使用这些避孕方法。

[0541] 10. 有生育潜力的女性在筛选/前瞻性观察期开始时具有阴性血清(β -人绒毛膜促性腺激素[β -hCG]),并且在随机化前双盲诱导期的第1天尿妊娠试验为阴性。

[0542] 11. 从双盲诱导期的第一天(随机化前)到最后一剂鼻内研究药物后3个月内,与有生育潜力的女性的性生活活跃且未接受输精管结扎术的男性同意使用阻隔生育控制方法,例如,含有杀精泡沫/凝胶/膜/乳膏/栓剂的避孕套,或者伴侣使用含有杀精泡沫/凝胶/膜/乳膏/栓剂的闭塞帽(隔膜或宫颈/拱顶帽)。或者,有生育潜力的女性伴侣可实施一种高效的生育控制方法,例如确定采用口服、注射或植入的激素避孕方法;放置宫内避孕器(IUD)或宫内节育器(IUS);或男性伴侣绝育。如果生育潜力在研究开始后改变,则男性研究受试者的女性伴侣就如上所述开始了高效的生育控制方法。

[0543] 12. 受试者愿意并且能够遵守临床试验方案中规定的禁止事项和限制条款。

[0544] 13. 每个受试者签署ICF,表明他或她了解研究的目的是过程并且愿意参与该研究。

[0545] 本研究中登记受试者的排除标准如下。任何满足以下标准中的任一者的潜在受试者被排除在参与本研究之外。

[0546] 1. 受试者的抑郁症状之前已证明对以下项无反应:(a)根据临床判断,当前重性抑郁发作中使用的艾司氯胺酮或氯胺酮,或者(b)在当前重性抑郁发作中的双盲诱导期在相应国家中可获得的所有口服抗抑郁药治疗选择(即,度洛西汀、艾司西酞普兰、舍曲林或文拉法辛XR)(基于MGH-ATRQ),或(c)在当前重性抑郁发作中用电惊厥疗法(ECT)进行的足够疗程,定义为用单侧ECT进行的至少7次治疗。

[0547] 2. 受试者具有用于迷走神经刺激(VNS)的植入物,或者在当前抑郁症发作中已接受深部脑刺激(DBS)。

[0548] 3. 受试者当前或以前曾被DSM-5诊断为精神病性障碍或MDD伴有精神病、双相情感障碍或相关障碍(通过MINI确认)、共病强迫症、智力残疾(仅DSM-5诊断代码319)、边缘型人格障碍、反社会型人格障碍、表演型人格障碍或自恋型人格障碍。

[0549] 4. 根据研究者的临床判断,受试者具有杀人意念/意图,或者根据研究者的临床判断或基于C-SSRS,受试者具有自杀意念,并具有在筛选/前瞻性观察期开始前6个月内行动的一些意图,对应于对C-SSRS上自杀意念的第4项(主动自杀意念,有行动的一些意图,没有特定计划)或第5项(主动自杀意念,并有特定计划和意图)为“是”的回答,或在筛选/前瞻性观察期开始前一年内有自杀行为史。排除了在双盲诱导期开始之前报告有自杀意念并有行动意图或报告有自杀行为的受试者。

[0550] 5. 在筛选/前瞻性观察期开始前6个月内,受试者具有根据DSM-5标准的中度或重度物质或酒精使用障碍的病史,但尼古丁或咖啡因除外。氯胺酮、苯环利定(PCP)、麦角酰二乙胺(LSD)或3,4-亚甲二氧基甲基苯丙胺(MDMA)致幻剂相关的使用障碍的病史(终生)是排除性的。

[0551] 6. 受试者有癫痫病的当前或过去病史(没有后遗症的无并发症儿童高热惊厥并不是排除性的)。

[0552] 7. 在筛选/前瞻性观察期期间,受试者的UPSIT总分 ≤ 18 ,指示嗅觉缺失。

[0553] 8. 受试者患有以下心血管相关病症之一:(a) 有中风或短暂性脑缺血发作史的脑血管疾病,(b) 动脉瘤性血管疾病(包括颅内、胸或腹主动脉或外周动脉血管),(c) 伴有心肌梗塞、不稳定型心绞痛的冠状动脉疾病,并在筛选/前瞻性观察期或计划的血管重建手术开始前12个月内进行血管重建手术(例如,冠状动脉血管成形术或旁路搭桥术),(d) 血流动力学显著的瓣膜性心脏病,诸如二尖瓣反流、主动脉瓣狭窄或主动脉瓣反流,或者(e) 任何病因的纽约心脏协会(NYHA)分级的III-IV级心力衰竭。

[0554] 9. 尽管受试者在筛选/前瞻性观察期开始时进行了饮食、锻炼或抗高血压疗法,但受试者仍有不受控制的高血压病史,或过去有任何高血压危象史,或有不受控制的高血压的持续证据,定义为在筛选/前瞻性观察期仰卧收缩压(SBP) >140 mmHg或舒张压(DBP) >90 mmHg,并且在该时期期间重复测试,该血压仍旧高于此范围。在随机化前双盲诱导期的第1天,仰卧SBP >140 mmHg或DBP >90 mmHg也是排除性的。潜在的受试者可能已在筛选/前瞻性观察期调整了他/她当前的抗高血压药物方案,然后重新评估以评估他们的血压控制。在双盲诱导期的第1天之前,受试者接受了至少2周的稳定方案。

[0555] 10. 在筛选/前瞻性观察期开始时或随机化前的第1天,受试者在当前或过去有明显的肺功能不全/病症或动脉血氧饱和度(SpO_2) $<93\%$ 的病史。

[0556] 11. 受试者在筛选/前瞻性观察期开始时或随机化前双盲诱导期的第1天出现临床上显著的ECG异常,定义为:(a) 根据Fridericia公式校正的QT间期($QTcF$): ≥ 450 毫秒,(b) PR间期 >200 毫秒的2度和3度房室传导阻滞或1度房室传导阻滞、左束支传导阻滞(LBBB)或右束支传导阻滞(RBBB)的证据,(c) 新局部缺血的特征,(d) 心律失常(房性早搏[PAC]和室性早搏[PVC]除外)。

[0557] 12. 受试者有尖端扭转型室性心动过速(Torsades des Pointes)的其他危险因素史(例如,心力衰竭、低钾血症、长QT综合征家族史),或使用延长QT间期/校正QT(QTc)间期的合并用药。

[0558] 13. 受试者具有表明肝硬化(例如, 食管静脉曲张、腹水和增加的凝血酶原时间)或者丙氨酸转氨酶(ALT)或天冬氨酸转氨酶(AST)值 $\geq$ 正常胆红素或总胆红素上限的2倍, 并且 $>$ 筛选/前瞻性观察期内ULN的1.5倍的病史或症状和体征。对于胆红素升高, 如果研究者认为并且经申办方的医务人员同意, 胆红素升高符合吉尔伯特病, 则受试者能够参与该研究。

[0559] 14. 受试者在筛选/前瞻性观察期开始时或随机化前双盲诱导期的第1天, 对滥用药物(包括巴比妥类药物、美沙酮、阿片类药物、可卡因、苯环利定和苯丙胺/甲基苯丙胺)的测试结果呈阳性。如果药物停用至少1周或5个半衰期(以较长时间为准), 则根据如提供给研究者并转载于下表6中的限制, 在双盲诱导期的第1天前(随机化前), 允许由于处方/非处方阿片类、巴比妥类或苯丙胺类而在筛选时具有阳性测试结果的受试者在筛选/前瞻性观察期继续。对滥用药物的第1天(随机化前)测试结果必须是阴性的, 受试者才能被随机化。除了上述原因之外, 不得对阳性测试结果进行重新测试。只要受试者不满足物质使用障碍的标准, 则在筛选/前瞻性观察期开始之前先前对大麻素的间歇性使用就不是排除性的。然而, 在双盲诱导期第1天给药前对大麻素的阳性测试结果是排除性的。

[0560] 15. 受试者患有不受控制的糖尿病或继发性糖尿病, 如在糖尿病酮症酸中毒、高血糖昏迷或伴有意识丧失的严重低血糖的筛选/前瞻性观察期开始前的前3个月内的筛选/前瞻性观察期或病史中HbA1c $>9\%$ 所证实的。

[0561] 16. 受试者患有未经治疗的青光眼、当前眼球穿通伤或眼球穿孔伤、脑损伤、高血压性脑病、脑室分流的鞘内疗法, 或与颅内压增加或眼内压增加或计划的眼外科手术相关的任何其他病症。

[0562] 17. 受试者患有可能阻碍鼻内研究药物递送或吸收的任何解剖学或医学病症(例如, 鼻部或上气道的显著结构或功能异常; 鼻孔或鼻腔通道的阻塞或粘膜损伤; 在过去的两年中接受过鼻窦手术)。

[0563] 18. 受试者具有异常或未修复的鼻中隔偏曲, 并伴有以下症状中的任一种或多种: (a) 过去几个月中一个或两个鼻孔堵塞, 可能影响研究参与, (b) 鼻充血(特别是单侧), (c) 频繁流鼻血, (d) 频繁鼻窦感染, 或(e) 睡眠期间呼吸作响。

[0564] 19. 受试者在筛选/前瞻性观察期开始前5年内具有恶性肿瘤病史(例外情况为皮肤鳞状细胞癌和基底细胞癌、子宫颈原位癌, 或据研究者的见解并与申办方的医务监查员一致认为治愈后具有最小复发风险的恶性肿瘤)。

[0565] 20. 受试者对艾司氯胺酮/氯胺酮和/或其赋形剂或双盲诱导期的所有可用口服抗抑郁药治疗选择具有已知的过敏、超敏反应、耐受不良或禁忌症。

[0566] 21. 受试者已采取任何不允许在第1天给药的禁用疗法, 如标题为“研究前和伴随疗法”的部分和表6所述。

[0567] 22. 受试者在筛选/前瞻性观察期开始时服用的苯二氮卓类的总日剂量大于6毫克/天的劳拉西泮的当量。

[0568] 23. 受试者在STOP-Bang问卷中的评分 ≥ 5 , 在这种情况下需要排除阻塞性睡眠呼吸暂停症(例如, 呼吸暂停低通气指数[AHI] <30)。如果患有阻塞性睡眠呼吸暂停症的受试者正在使用气道正压通气装置或其他有效治疗其睡眠呼吸暂停的治疗/疗法, 则可包括该受试者。

[0569] 24. 受试者在筛选/前瞻性观察期开始前的60天内接受了研究药物(包括研究疫苗)或使用了侵入性研究医疗装置,或在筛选/前瞻性观察期开始前的前一年内已参与2项或更多项MDD或其他精神疾病临床干预研究,或当前正在参加调查性研究。

[0570] 25. 受试者是孕期或哺乳期女性,或计划在参加本研究期间或在最后一次鼻内研究药物给药后6周内怀孕的女性。

[0571] 26. 受试者被诊断为获得性免疫缺陷综合征(AIDS)。本研究不需要进行人类免疫缺陷病毒(HIV)测试。

[0572] 27. 受试者具有研究者认为参与不符合受试者最佳利益(例如,损害健康)或可能阻止、限制或混淆方案指定的评估的任何病症或状况/情况。

[0573] 28. 受试者在筛选/预期观察期开始前的12周内进行了大手术(例如,需要全身麻醉),或者可能无法从手术中完全康复,或者在预期受试者参与研究期间有计划的手术。计划以局部麻醉的方式进行外科手术的受试者被允许参与。

[0574] 29. 受试者是研究者或研究地点的雇员,在该研究者的指导下或在研究地点直接参与拟议的研究或其他研究,以及雇员或研究者的家庭成员。

[0575] 研究者确保所有研究登记标准均得到满足。如果受试者的状态(包括实验室结果或收到附加的医疗记录)在给予首剂研究药物之前发生变化,使得他或她不再满足所有资格标准,那么该受试者应被排除在参与本研究之外。

[0576] 另外,潜在受试者必须愿意并且能够在研究过程期间遵守以下禁止和限制条件才有资格参加:

[0577] 1. 纳入和排除标准;

[0578] 2. 研究前和伴随疗法限制,包括鼻内研究药物的禁用伴随药物列表。

[0579] 3. 从诱导期的第1天到双盲诱导期的最终访视,使用苯环利定(PCP)、3,4-亚甲二氧基甲基苯丙胺(MDMA)或可卡因的阳性尿液药物筛选将导致停药。

[0580] 4. 受试者必须在每个鼻内治疗疗程之前和之后的24小时内戒酒。如果受试者表现出中毒,则不应进行给药。

[0581] 5. 在所有鼻内研究药物给药日中,所有受试者必须留在临床研究地点,直到研究过程完成并且受试者准备出院为止,并且在从临床研究地点出院时必须由负责的成年人陪同。受试者在研究药物给药后的24小时内不得开车或使用机器工作。

[0582] 6. 在施用鼻内剂量的研究药物之前,受试者24小时内不得摄入葡萄柚汁、塞维利亚橙或奎宁。

[0583] 7. 从进入研究至双盲诱导期结束,禁止ECT、DBS、经颅磁刺激(TMS)和VNS。

[0584] 8. 接受心理疗法的受试者能够继续接受心理疗法,前提是该疗法在筛选/前瞻性观察期之前的最后6个月内频率稳定,并且在双盲诱导期结束前保持不变。

[0585] 治疗分配、随机化和盲法

[0586] 在本研究中实施了中心随机化。基于在研究前由申办方准备或在申办方监督下准备的计算机生成的随机化计划表,将受试者以1:1的比率分配到2个治疗组中的1个。随机化通过使用随机排列的区块来平衡,并且按国家和口服抗抑郁药的类别(SNRI或SSRI)进行分层以在双盲诱导期内开始。为交互式网络响应系统(IWRS)分配独特的治疗代码,该代码规定针对该受试者的治疗分配和匹配研究药物试剂盒。在研究者对双盲诱导期选择口服抗抑

郁药治疗后,在该地点将该信息输入IWRS中。当联系IWRS时,请求者使用他或她自己的用户标识和个人标识号,然后被给予相关的受试者详细信息以唯一地识别该受试者。

[0587] 未向研究者提供随机化代码。这些代码保存在IWRS内,该IWRS具有允许研究者揭盲个体受试者的功能。

[0588] 特别小心处理可能会揭盲治疗分配的数据(例如,鼻内研究药物血浆浓度、治疗分配),以确保盲法的完整性得以保持,并最大限度地降低了偏倚的可能性。这可包括制定特殊规定,诸如在研究者、临床团队或其他人员认为适当的情况下分离所考虑的数据,直到数据库被锁定并揭盲。

[0589] 在正常情况下,除非所有受试者都完成了研究并且最终确定数据库,否则不应揭盲。否则,只有通过了解受试者的治疗状态才能确定具体的紧急治疗/行动方案,才能揭盲。在这种情况下,研究者可在紧急情况下通过联系IWRS来确定治疗的身份。如果可能,建议研究者在揭盲前与申办方或其指定人员联系,讨论具体情况。与申办方或其指定人员保持每周7天、每天24小时的电话联系。如果揭盲,必须尽快通知申办方。揭盲的日期和时间由IWRS记录,并且揭盲的原因由电子病例报告表(eCRF)和源文档记录。从IWRS接收的指示代码中断的文档以安全的方式与受试者的源文档一起保留。

[0590] 治疗任务揭盲的受试者将继续返回进行计划的提前退出访视和随访访视。

[0591] 一般来讲,只有当研究完成并且临床数据库关闭时,随机化代码才被完全公开。对于中期分析,随机化代码以及(如果需要)将随机化代码翻译成治疗组和对照组的内容向授权人员披露,并且仅针对中期分析中包括的那些受试者。

[0592] 在双盲诱导期结束时,数据库被锁定用于该时期的分析和报告。受试者治疗分配仅透露给申办方的研究人员。在所有受试者都完成了直到随访期的研究参与之前,研究者和现场人员对治疗分配不知情。

[0593] 为了保持鼻内研究药物的盲性,艾司氯胺酮和安慰剂鼻内装置无法区分。

[0594] 总共227名受试者在本研究中随机化。其中,3名受试者未接受任何研究药物(鼻内或口服AD),1名受试者未同时接受鼻内和口服AD研究药物。

[0595] 下表1中列出了研究中受试者的人口统计特征和基线特征。一般来讲,治疗组在基线特征方面相似。进入研究的大多数受试者为女性,所有受试者的平均年龄为45.7岁,范围为19岁至64岁。

表 1: 研究受试者的人口统计特征和基线特征

	鼻内 Esk+口服 AD (N=114)	口服 AD+鼻内安 慰剂 (N=109)	总计 (N=223)
年龄 (岁)			
N	114	109	223
平均值(SD)	44.9 (12.58)	46.4 (11.14)	45.7 (11.89)
中值	45.0	47.0	47.0
范围	(19; 64)	(20; 64)	(19; 64)
年龄类别 (岁), n (%)			
N	114	109	223
18 至 44	54 (47.4%)	40 (36.7%)	94 (42.2%)
45 至 64	60 (52.6%)	69 (63.3%)	129 (57.8%)
性别, n (%)			
N	114	109	223
男性	39 (34.2%)	46 (42.2%)	85 (38.1%)
女性	75 (65.8%)	63 (57.8%)	138 (61.9%)
种族, n (%)			
N	114	109	223
亚洲人	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (0.9%)
黑种人或美籍非裔	6 (5.3%)	5 (4.6%)	11 (4.9%)
白种人	106 (93.0%)	102 (93.6%)	208 (93.3%)
混血	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (0.9%)
种族划分, n (%)			
N	114	109	223
西班牙裔或拉丁裔	5 (4.4%)	7 (6.4%)	12 (5.4%)
非西班牙裔或拉丁裔	108 (94.7%)	99 (90.8%)	207 (92.8%)
未报告	0	1 (0.9%)	1 (0.4%)
未知	1 (0.9%)	2 (1.8%)	3 (1.3%)
基线体重 (kg)			

[0596]

表 1: 研究受试者的人口统计特征和基线特征

	鼻内 Esk+口服 AD (N=114)	口服 AD+鼻内安 慰剂 (N=109)	总计 (N=223)
N	114	109	223
平均值(SD)	79.30 (20.140)	82.67 (19.468)	80.95 (19.842)
中值	73.10	84.90	79.70
范围	(48.9; 162.8)	(45.3; 147.0)	(45.3; 162.8)
基线身高 (cm)			
N	114	109	223
平均值(SD)	169.23 (10.179)	169.81 (9.953)	169.51 (10.051)
中值	168.15	167.00	168.00
范围	(148.5; 193.0)	(151.0; 194.0)	(148.5; 194.0)
基线身体质量指数 (kg/m ²)			
N	114	109	223
平均值(SD)	27.5 (5.84)	28.6 (6.24)	28.1 (6.05)
中值	26.9	28.2	27.3
范围	(16; 56)	(18; 53)	(16; 56)
BMI 类别 (kg/m ²), n (%)			
N	114	109	223
体重不足<18.5	1 (0.9%)	2 (1.8%)	3 (1.3%)
正常 18.5-<25	41 (36.0%)	28 (25.7%)	69 (30.9%)
超重 25-<30	41 (36.0%)	36 (33.0%)	77 (34.5%)
肥胖 30-<40	28 (24.6%)	39 (35.8%)	67 (30.0%)
病态肥胖≥40	3 (2.6%)	4 (3.7%)	7 (3.1%)
就业状况, n (%) ^a			
N	114	109	223
任何就业类型	68 (59.6%)	63 (57.8%)	131 (58.7%)
任何失业类型	34 (29.8%)	35 (32.1%)	69 (30.9%)
其他	12 (10.5%)	11 (10.1%)	23 (10.3%)
高血压状态, n (%) ^b			
N	114	109	223
是	18 (15.8%)	27 (24.8%)	45 (20.2%)
否	96 (84.2%)	82 (75.2%)	178 (79.8%)
国家, n (%)			
N	114	109	223
捷克共和国	30 (26.3%)	28 (25.7%)	58 (26.0%)
德国	10 (8.8%)	10 (9.2%)	20 (9.0%)

[0597]

表 1: 研究受试者的人口统计特征和基线特征

	鼻内 Esk+口服 AD (N=114)	口服 AD+鼻内安 慰剂 (N=109)	总计 (N=223)
波兰	20 (17.5%)	18 (16.5%)	38 (17.0%)
西班牙	9 (7.9%)	9 (8.3%)	18 (8.1%)
美国	45 (39.5%)	44 (40.4%)	89 (39.9%)
地区, n (%)			
N	114	109	223
欧洲	69 (60.5%)	65 (59.6%)	134 (60.1%)
北美	45 (39.5%)	44 (40.4%)	89 (39.9%)
口服抗抑郁药的类别, n (%)			
N	114	109	223
SNRI	77 (67.5%)	75 (68.8%)	152 (68.2%)
SSRI	37 (32.5%)	34 (31.2%)	71 (31.8%)
口服抗抑郁药, n (%)			
N	114	109	223
度洛西汀	60 (52.6%)	61 (56.0%)	121 (54.3%)
艾司西酞普兰	21 (18.4%)	17 (15.6%)	38 (17.0%)
舍曲林	16 (14.0%)	16 (14.7%)	32 (14.3%)
文拉法辛缓释剂 (XR)	17 (14.9%)	15 (13.8%)	32 (14.3%)
^a 任何就业类型包括: 包含“已就业”、庇护性就业、家庭主妇或受抚养的丈夫和学生的任何类别; 任何失业类型包括: 包含“失业”的任何类别; 其他包括: 退休和无信息可用。			
^b 如果病史中记录有高血压, 则将高血压状态分类为是。			

[0599] 在227名随机受试者中,197名完成了28天的双盲诱导期。退出的最常见原因是不良事件。随后,86名受试者进入随访期,118名受试者继续进入ESKETINTRD3003临床研究。下表2示出了退出研究的人数和原因。

表 2: 研究完成/退出信息; 双盲诱导期

	鼻内 Esk+口服 AD (N=116)	口服 AD+鼻内安 慰剂 (N=111)	总计 (N=227)
完成	98 (84.5%)	99 (89.2%)	197 (86.8%)
退出	18 (15.5%)	12 (10.8%)	30 (13.2%)
不良事件	9 (7.8%)	1 (0.9%)	10 (4.4%)
没有疗效	2 (1.7%)	0	2 (0.9%)
失去随访	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (0.9%)

[0601]

表 2: 研究完成/退出信息; 双盲诱导期			
	鼻内 Esk+口服 AD (N=116)	口服 AD+鼻内安慰 剂 (N=111)	总计 (N=227)
方案违背	2 (1.7%)	2 (1.8%)	4 (1.8%)
受试者退出	4 (3.4%)	7 (6.3%)	11 (4.8%)
其他	0	1 (0.9%)	1 (0.4%)

[0602] 基线精神病史示于下表3中。平均(SD)基线MADRS总分为37.1,范围为21至52。

[0603]

表 3: 基线精神病史			
	鼻内 Esk+口服 AD (N=114)	口服 AD+鼻内安慰 剂 (N=109)	总计 (N=223)
诊断为患有 MDD 的年龄 (岁)			
N	114	109	223
平均值(SD)	32.1 (12.53)	35.3 (13.04)	33.7 (12.86)
中值	30.5	36.0	33.0
范围	(8; 60)	(5; 64)	(5; 64)
基线 MADRS 总分			
N	114	109	223
平均值(SD)	37.0 (5.69)	37.3 (5.66)	37.1 (5.67)
中值	37.0	37.0	37.0
范围	(22; 48)	(21; 52)	(21; 52)
筛选 IDS-C30 总分			
N	114	109	223
平均值(SD)	46.0 (6.26)	45.7 (5.89)	45.9 (6.07)
中值	46.0	46.0	46.0
范围	(34; 60)	(35; 63)	(34; 63)
基线 CGI-S			
N	114	109	223
平均值(SD)	5.0 (0.83)	5.1 (0.67)	5.1 (0.75)
中值	5.0	5.0	5.0
范围	(0; 7)	(4; 7)	(0; 7)
基线 CGI-S 类别, n (%)			
N	114	109	223
正常, 完全没有病	0	0	0
边缘性精神病	0	0	0
轻度患病	0	0	0

表 3: 基线精神病史

	鼻内 Esk+口服 AD (N=114)	口服 AD+鼻内安慰剂 (N=109)	总计 (N=223)
中度患病	21 (18.4%)	19 (17.4%)	40 (17.9%)
显著患病	64 (56.1%)	63 (57.8%)	127 (57.0%)
严重患病	27 (23.7%)	26 (23.9%)	53 (23.8%)
在病情最严重的患者中	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (0.9%)
未评估	1 (0.9%)	0	1 (0.4%)
基线 PHQ-9 总分			
N	114	109	223
平均值(SD)	20.2 (3.63)	20.4 (3.74)	20.3 (3.68)
中值	20.0	21.0	20.0
范围	(5; 27)	(10; 27)	(5; 27)
终生筛选 C-SSRS ^a , n (%)			
N	114	109	223
无事件	65 (57.0%)	61 (56.0%)	126 (56.5%)
自杀意念	40 (35.1%)	34 (31.2%)	74 (33.2%)
自杀行为	9 (7.9%)	14 (12.8%)	23 (10.3%)
在过去 6 个月或 12 个月筛选 C-SSRS ^a , n (%)			
N	114	109	223
无事件	77 (67.5%)	74 (67.9%)	151 (67.7%)
自杀意念 (过去 6 个月)	37 (32.5%)	34 (31.2%)	71 (31.8%)
自杀行为 (过去 12 个月)	0	1 (0.9%)	1 (0.4%)
当前发作的持续时间 (周)			
N	114	109	223
平均值(SD)	111.4 (124.28)	118.0 (187.37)	114.6 (157.96)
中值	63.5	52.0	60.0
范围	(9; 649)	(8; 1196)	(8; 1196)
先前抗抑郁药物的数量 ^b , n (%)			
N	114	109	223
1	9 (7.9%)	18 (16.5%)	27 (12.1%)
2	69 (60.5%)	54 (49.5%)	123 (55.2%)
3	24 (21.1%)	22 (20.2%)	46 (20.6%)
4	7 (6.1%)	13 (11.9%)	20 (9.0%)
5	3 (2.6%)	1 (0.9%)	4 (1.8%)
6	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (0.9%)

[0604]

表 3: 基线精神病史

	鼻内 Esk+口服 AD (N=114)	口服 AD+鼻内安慰剂 (N=109)	总计 (N=223)
9	1 (0.9%)	0	1 (0.4%)
抑郁症家族史, n (%)			
N	114	109	223
是	51 (44.7%)	56 (51.4%)	107 (48.0%)
否	63 (55.3%)	53 (48.6%)	116 (52.0%)
焦虑障碍家族史, n (%)			
N	114	109	223
是	10 (8.8%)	16 (14.7%)	26 (11.7%)
否	104 (91.2%)	93 (85.3%)	197 (88.3%)
双相性精神障碍家族史, n (%)			
N	114	109	223
是	8 (7.0%)	11 (10.1%)	19 (8.5%)
否	106 (93.0%)	98 (89.9%)	204 (91.5%)
精神分裂症家族史, n (%)			
N	114	109	223
是	6 (5.3%)	4 (3.7%)	10 (4.5%)
否	108 (94.7%)	105 (96.3%)	213 (95.5%)
酒精滥用家族史, n (%)			
N	114	109	223
是	18 (15.8%)	20 (18.3%)	38 (17.0%)
否	96 (84.2%)	89 (81.7%)	185 (83.0%)
物质滥用家族史, n (%)			
N	114	109	223
是	8 (7.0%)	4 (3.7%)	12 (5.4%)
否	106 (93.0%)	105 (96.3%)	211 (94.6%)
^a C-SSRS 类别: 无事件=0; 自杀意念=1、2、3、4、5; 自杀行为=6、7、8、9、10。			
^b 如从 MGH-ATRQ 获得的在当前发作期间服用至少 6 周无反应 (定义为≤25%改善) 的抗抑郁药物的数量。			

[0605]

[0606] 剂量和施用

[0607] 筛选/前瞻性观察期

[0608] 在筛选/前瞻性观察期开始时,受试者在筛选/前瞻性观察期开始时接受口服抗抑郁药物治疗无反应,并且在该时期的持续时间内继续该相同的治疗以确认无反应。现场研究者对无反应的研究标准不知情。在该时期期间,使用PAQ评估抗抑郁药治疗依从性。

[0609] 在完成前瞻性抗抑郁药治疗并评估抗抑郁药治疗反应4周后,该抗抑郁药物可根据本地处方信息或临床判断(例如,半衰期短的抗抑郁药治疗,诸如帕罗西汀和文拉法辛

XR;或容忍度问题)在至多3周的时间段内减量并停用。

[0610] 双盲诱导期

[0611] 在该时期期间,受试者每周两次自施用艾司氯胺酮(56mg或84mg)或安慰剂进行双盲鼻内治疗,持续4周,作为研究地点的灵活给药方案。此外,受试者同时在第1天开始服用新的开放标签口服抗抑郁药(即,度洛西汀、艾司西酞普兰、舍曲林或文拉法辛XR),该口服抗抑郁药持续该时期的持续时间。

[0612] 鼻内研究药物

[0613] 在所有鼻内治疗疗程,医生、护士或接受过心肺复苏(CPR)近期培训(即,1年内)的现场工作人员的其他适当成员在鼻内治疗疗程和给药后观察期期间均与受试者在一起。此外,还存在用于支持性通气和复苏的设备。下表4描述了每个鼻内治疗疗程将如何在双盲诱导期内实施。

表 4: 双盲诱导期期间的鼻内治疗施用			
鼻内治疗	鼻内装置施用时间		
	0 ^a	5 分钟	10 分钟
鼻内装置 ^b	第 1 个	第 2 个	第 3 个
安慰剂	向每个鼻孔喷洒 1 份安慰剂	向每个鼻孔喷洒 1 份安慰剂	向每个鼻孔喷洒 1 份安慰剂
艾司氯胺酮 56mg	向每个鼻孔喷洒 1 份艾司氯胺酮	向每个鼻孔喷洒 1 份艾司氯胺酮	向每个鼻孔喷洒 1 份安慰剂
艾司氯胺酮 84mg	向每个鼻孔喷洒 1 份艾司氯胺酮	向每个鼻孔喷洒 1 份艾司氯胺酮	向每个鼻孔喷洒 1 份艾司氯胺酮
^a 时间 0 被定义为将第一鼻内喷雾从第一鼻内装置施用至一个鼻孔的时间。 ^b 在每个时间点使用一个装置。每个单独的鼻内装置包含 2 次喷雾。包含艾司氯胺酮的鼻内装置每次喷雾递送 14mg, 每个单独装置递送总共 28mg (即, 2 次喷雾)。			

[0614] [0615] 在第1天进行第一次鼻内给药之前,受试者练习(向空气中,而不是鼻内)喷洒装有安慰剂溶液的演示鼻内装置。

[0616] 所有受试者在治疗疗程中每周两次自施用鼻内研究药物(艾司氯胺酮或安慰剂),在研究地点持续4周。第一治疗疗程是在第1天。连续几天没有进行鼻内治疗疗程。

[0617] 在第1天,随机分配到鼻内施用艾司氯胺酮的受试者以56mg的剂量开始。在第4天,如由研究者基于疗效和耐受性所确定的,剂量增加至84mg或保持在56mg。在第8天,如由研究者基于疗效和耐受性所确定的,剂量增加至84mg(如果第4天剂量为56mg),保持相同,或减少至56mg(如果第4天剂量为84mg)。在第11天,如由研究者基于疗效和耐受性所确定的,剂量增加至84mg(如果第8天剂量为56mg),保持相同,或减少至56mg(如果第8天剂量为84mg)。在第15天,如果耐受性需要,允许剂量从84mg减少至56mg;在第15天不允许剂量增加。在第15天后,剂量保持稳定(未改变)。

[0618] 在每次施用研究药物之前,限制食物至少2小时。在第一次鼻内喷雾之前,限制饮用任何流体至少30分钟。

[0619] 如果受试者在给药日患有鼻充血,则推荐延迟给药日(根据允许的访视窗口)。连续几天不给予剂量。如果鼻内减充血剂用于减轻充血,则其不能在鼻内研究药物给药前1小时内使用。

[0620] 在所有鼻内治疗疗程,受试者留在临床地点,直到研究过程完成并且受试者准备出院为止,并且在从临床研究地点出院时由负责的成年人陪同。受试者在每次给药日的最后一次鼻内研究药物给药后24小时内不得开车或使用机器工作。

[0621] 口服抗抑郁药物

[0622] 从第1天开始,在所有受试者中开始进行新的开放标签口服抗抑郁药治疗,并持续该时期的持续时间。口服抗抑郁药是4种口服抗抑郁药物(度洛西汀、艾司西酞普兰、舍曲林或文拉法辛XR)中的1种。该抗抑郁药物由研究者基于对MGH-ATRQ的综述和关于先前抗抑郁药治疗的相关信息来分配,并且是这样的药物:受试者先前没有在当前抑郁发作中对该抗抑郁药物出现无反应,先前没有对该抗抑郁药物不耐受(终生),并且该抗抑郁药物在参与国中可获得。

[0623] 该口服抗抑郁药的给药在第1天开始,并且遵循相应产品的当地处方信息,强制滴定至最大耐受剂量。方案指定的滴定计划表示于下表5中。

表 5: 全球滴定计划表(日本、中国台湾、韩国和马来西亚除外):				
活性对照剂	滴定计划表			
口服抗抑郁药	第 1 周 (从第 1 天开始)	第 2 周 (从第 8 天开始)	第 3 周 (从第 15 天开始)	第 4 周 (从第 22 天开始)
[0624] 度洛西汀	60mg	60mg	60mg	60mg
艾司西酞普兰	10mg	20mg	20mg	20mg
舍曲林	50mg	100mg	150mg	150mg
文拉法辛 XR	75mg	150mg	225mg	225mg

[0625] 如果不耐受较高的剂量,则基于临床判断允许减量滴定。然而,受试者的最大耐受剂量不应低于以下最小治疗剂量:舍曲林(50mg/天)、文拉法辛XR(150mg/天)、艾司西酞普兰(10mg/天)和度洛西汀(60mg/天)。虽然需要较低剂量的受试者可继续研究并完成双盲诱导期,但此类受试者没有资格参与效果维持研究ESKETINTRD3003并在完成双盲诱导期之后进入随访期。

[0626] 向所有受试者提供额外的4周口服抗抑郁药物供应,以确保在转变成进一步的临床/标准护理期间不中断抗抑郁药疗法。

[0627] 研究现场人员指示受试者如何实施并储存在双盲诱导期期间提供的口服抗抑郁药治疗以供家庭使用。

[0628] 在鼻内治疗疗程,建议在双盲诱导期期间晚上和一天中的同一时间进行口服抗抑郁药治疗。此外,在鼻内给药日,如果口服抗抑郁药物的频率大于每天一次(例如,每天两次),建议直到鼻内治疗疗程后至少3小时才服用该剂量。

[0629] 鼻内给药日血压监测指南:

[0630] 考虑到治疗可能导致出现收缩压和舒张压短暂性升高,在鼻内给药日遵循以下指南:

[0631] 如果在第1天满足纳入和排除标准后,受试者的给药前收缩压(SBP) ≥ 160 mmHg和/或舒张压(DBP) ≥ 100 mmHg,则建议受试者在坐位或卧位休息10分钟后重复测量血压。如果重复的给药前SBP ≥ 160 mmHg和/或DBP ≥ 100 mmHg,则推迟给药并安排受试者在第二天或给定的访视窗口内返回。如果下次访视时血压升高持续,则在进一步给药前,应安排受试者接

受心脏病专家或初级护理医师的咨询。

[0632] 如果在给药日的任何给药后时间点, SBP $\geq$ 180mmHg但 $<$ 200mmHg并且/或者DBP $\geq$ 110mmHg但 $<$ 120mmHg, 则进一步鼻内给药被中断并将受试者转诊至心脏病专家或初级护理医师进行随访评估。

[0633] 在由心脏病专家或初级护理医师进行评估之后, 并且如果受试者被批准继续进行研究, 则如果下次计划访视时的给药前血压在可接受范围内, 则受试者可继续鼻内给药。

[0634] 如果在给药日的任何给药后时间点, SBP $\geq$ 200mmHg并且/或者DBP $\geq$ 120mmHg, 则受试者中止进一步给药并将受试者转诊至心脏病专家或初级护理医师进行随访评估。

[0635] 在双盲诱导期期间, 在给药后1.5小时, 如果SBP $\geq$ 160mmHg并且/或者DBP $\geq$ 100mmHg, 则应每30分钟继续评估, 直到血压 $<$ 160mmHg SBP和 $<$ 100mmHg DBP或直到患者被转诊接受适当的医疗护理(如果有临床指征)。

[0636] 跟进阶段

[0637] 在双盲诱导期接受至少1剂鼻内研究药物, 但未进入后续维持临床研究ESKETINTRD3003的受试者进入24周随访期。在该时期期间未施用鼻内研究药物。

[0638] 在随访期开始时, 由研究的研究者和/或受试者的主治医生安排用于治疗抑郁症的其他临床/标准护理。研究者可自行决定在该时期内继续口服抗抑郁药物; 然而, 为了更好地评估鼻内研究药物的潜在戒断症状, 建议口服抗抑郁药物在随访期的至少前2周内继续, 除非被确定为临床上不合适。

[0639] 治疗依从性

[0640] 研究者或指定的研究现场人员被要求保存分配和返还的所有鼻内研究药物和口服抗抑郁药物的记录。在整个研究中, 对每个受试者的药物供应进行了清点和说明。

[0641] 受试者收到有关口服抗抑郁药治疗依从性的指示。在研究过程期间, 研究者或指定的研究现场人员负责提供补充指示, 以对任何受试者进行再教育, 从而确保服用口服抗抑郁药的依从性。

[0642] 使用PAQ评估筛选/前瞻性观察期期间的抗抑郁药治疗依从性。在之前的2周内, 漏服 $\geq$ 4天的抗抑郁药物被认为是依从性不足。

[0643] 双盲诱导期期间的抗抑郁药治疗依从性通过进行药丸计数(即, 依从性检查)和药物问责制来评估。

[0644] 所有剂量的鼻内研究药物均由受试者在研究者或指定人员的直接监督下, 在研究地点自施用, 并予以记录。

[0645] 研究前和伴随疗法

[0646] 在筛选/前瞻性观察期开始之前至多30天实施的研究前非抗抑郁药疗法在该时期开始时进行记录。

[0647] 在筛选/前瞻性观察期开始时, 记录当前抑郁发作期间采用的所有抗抑郁药治疗, 包括MDD的辅助治疗(即, 包括筛选/前瞻性观察期开始前超过30天采用的那些)。此外, 还获得了关于对4种抗抑郁药选择(即, 度洛西汀、艾司西酞普兰、舍曲林和文拉法辛XR)中的任何一种都不耐受的任何病史的信息。

[0648] 在整个研究中记录了伴随疗法, 从签署知情同意书开始, 一直持续到最后一次随访访视。在此之后, 也仅在与新的或恶化的不良事件相关联的情况下获得有关伴随疗法的

信息,直到事件解决。

[0649] 受试者继续按其常规时间表服用其允许的伴随药物(例如,抗高血压药物);然而,要考虑受限于限制和下表6。值得注意的是,如果早晨服用口服抗高血压药物,则在鼻内给药日应服用早晨剂量。

[0650] 接受心理疗法的受试者可继续接受心理疗法,前提是该疗法在筛选/前瞻性观察期开始之前的最后6个月内频率稳定,并且直到双盲诱导期完成后为止保持不变。

[0651] 记录不同于研究药物的所有疗法(处方或非处方药物,包括疫苗、维生素、草药补充剂;非药物治疗,诸如心理疗法、电刺激、针灸、特殊饮食和锻炼方案)。除非方案允许(例如,调整血压药物),否则不应出于使受试者进入研究的明确目的而修改有效的预先存在的疗法。

[0652] 急救药物

[0653] 申办方不提供急救药物。如果出现无法通过停止进一步鼻内施用艾司氯胺酮/安慰剂来解决的治疗紧急不良事件,可考虑以下急救药物:

[0654] 躁动或焦虑:根据需要服用咪达唑仑(最大剂量2.5mg,口服或IM)或短效苯二氮卓类

[0655] 对于恶心:根据需要,昂丹司琼8mg(舌下)、甲氧氯普胺(10mg,口服或IV或IM)或茶苯海明(25mg至50mg,IV或IM)

[0656] 建议不要治疗血压的短暂性升高,因为血压通常会在2小时内恢复到给药前的值。任何治疗的效果都可能导致低血压。

[0657] 禁用药物

[0658] 禁用药物列表(不包括所有药物)作为研究者的一般指南提供,并转载于下表6中。提前(或在此后尽快)通知申办方任何实施禁用疗法的情况。

表 6: 鼻内研究药物的禁用伴随药物				
药物类别	临时使用 (根据需要)	连续使用	注	禁用原因
金刚烷	N	N		PD 相互作用
厌食剂 (例如, 苯丁胺)	N	N		安全性
[0659] 抗胆碱酯酶抑制剂	N	N		排除受试者群体
抗惊厥药	N	N	排除癫痫发作的受试者。禁止用作重性抑郁障碍(MDD)的辅助治疗。 - 注意: 可允许用于癫痫发作以外的适应症的抗惊厥药(例如, 丙戊酸盐用于偏头痛)	安全性和PD相互作用

[0660]

表 6: 鼻内研究药物的禁用伴随药物				
药物类别	临时使用 (根据需要)	连续使用	注	禁用原因
抗抑郁药 (在研究的诱导 期内开始的特定 抗抑郁药除外)	N	N	- 仅允许 4 种预定义口服抗抑郁药治疗选项中的 1 种 - 如果受试者在筛选/前瞻性观察期期间服用单胺氧化酶抑制剂 (MAOI), 则在鼻内研究药物首次给药之前必须至少有 2 周的清洗间隔。	安全性和 PD 相互作用
抗精神病药	N	N		PD 相互作用
苯二氮卓类和非苯二氮卓类睡眠药物 (包括: 唑吡坦、扎来普隆、艾司佐匹克隆和雷美替胺)	Y	Y	在每次鼻内治疗疗程或认知测试开始前的 12 小时内禁用苯二氮卓类 非苯二氮卓类睡眠药物在认知测试开始前的 12 小时内禁用, 但如果没有安排认知测试, 则在给药前一天晚上被允许。	安全性和 PD 相互作用
苯托品	Y	N	如果连续使用则禁用, 并且在认知测试开始前的 12 小时内禁用	安全性和 PD 相互作用。
水合氯醛、褪黑激素、缬草	N	N		安全性和 PD 相互作用
可乐定	N	N		安全性和 PD 相互作用
皮质类固醇 (口服)	N	N	不禁用吸入类固醇、鼻内类固醇、局部类固醇和眼科类固醇。	PD 相互作用
含有血管收缩剂、减充血剂的咳嗽/感冒制剂/鼻用溶液	Y	Y	在每次鼻内研究药物施用前 1 小时, 不应使用鼻内施用的减充血剂 (血管收缩剂)。	

[0661]

表 6: 鼻内研究药物的禁用伴随药物				
药物类别	临时使用 (根据需要)	连续使用	注	禁用原因
CYP3A4 抑制剂- 强效	N	N	在首次施用研究药物之前，直到最后一次鼻内给药研究药物后至少 24 小时，受试者在 1 周内或在小于 5 倍药物半衰期的时间段内（以较长者为准）可不服用已知的强效肝 CYP3A 活性抑制剂 示例（并非全部）：茚地那韦、奈非那韦、利托那韦、克拉霉素、伊曲康唑、酮康唑、奈法唑酮、沙奎那韦和泰利霉素	PK
CYP3A4 诱导剂- 强效	N	N	在首次施用鼻内研究药物的 2 周内，直到最后一次鼻内给药研究药物后至少 24 小时，受试者可不服用已知的强效肝 CYP3A 活性诱导剂。 示例（并非全部）：依法韦仑、奈韦拉平、巴比妥类、卡马西平、糖皮质激素、莫达非尼、奥卡西平、苯巴比妥、苯妥英、利福布汀、利福平和圣约翰草	PK
右美沙芬	N	N		PD 相互作用
苯海拉明	Y	N	在每次鼻内治疗疗程开始前的 12 小时内禁用	安全性
酮舍林	N	N		安全性
锂	N	N		PD 相互作用
美金刚	N	N		PD 相互作用
甲基多巴	N	N		安全性和 PD 相互作用
甲基酪氨酸	N	N		安全性和 PD 相互作用

[0662]

表 6: 鼻内研究药物的禁用伴随药物				
药物类别	临时使用 (根据需要)	连续使用	注	禁用原因
阿片类	N	N		PD 相互作用
精神兴奋药 (例如, 苯丙胺类)	N	N		心血管安全性
利血平	N	N		PD 相互作用
东莨菪碱	N	N		PD 相互作用
圣约翰草	N	N		PD 相互作用和 PK
甲状腺激素补充剂仅用于治疗甲状腺疾病 (不适用于抑郁症)	N	Y	在首次鼻内治疗疗程之前, 需要补充剂的受试者必须接受稳定的甲状腺补充剂剂量至少 6 周	安全性
甲状腺素/三碘甲状腺原氨酸 (T3), 开处方用于抑郁症的甲状腺激素	N	N		PD 相互作用
华法林	N	N		排除使用的主要病症
缩写: N, 禁用; PD, 药效动力学; PK, 药代动力学; Y, 允许, 有限制 (请参阅标记为“注释”的列以获取额外指导)。				

[0663] 鼻内研究药物的剂量数汇总于下表7中。

[0664]

表 7: 鼻内研究药物给药的天数; 双盲诱导期 (研究 ESKETINTRD3002: 安全性分析集)		
给药天数	鼻内 Esk+口服 AD (N=115)	口服 AD+鼻内安慰剂 (N=109)
1	6 (5.2%)	1 (0.9%)
2	0	2 (1.8%)
3	2 (1.7%)	1 (0.9%)
4	2 (1.7%)	2 (1.8%)
5	2 (1.7%)	2 (1.8%)

[0665]

表 7: 鼻内研究药物给药的天数; 双盲诱导期 (研究 ESKETINTRD3002: 安全性分析集)		
给药天数	鼻内 Esk+口服 AD (N=115)	口服 AD+鼻内安慰剂 (N=109)
6	0	2 (1.8%)
7	9 (7.8%)	6 (5.5%)
8	94 (81.7%)	93 (85.3%)

[0666] 鼻内研究药物的平均、模式和最终剂量的总结汇总于下表8中。

[0667]

表 8: 鼻内研究药物的平均、模式和最终日剂量; 双盲诱导期 (研究 ESKETINTRD3002: 安全性分析集)	
	鼻内 Esk+口服 AD (N=115)
平均日剂量 (mg)	
N	115
平均值(SD)	70.7 (10.64)
中值	77.0
范围	(56; 81)
模式日剂量 (mg)	
N	109
平均值(SD)	74.5 (13.32)
中值	84.0
范围	(56; 84)
最终日剂量 (mg)	
N	115
平均值(SD)	73.7 (13.51)
中值	84.0
范围	(56; 84)
平均、模式和最终日剂量的计算排除施用鼻内研究药物以外的天数。最终剂量是在双盲诱导期期间接收的最后一个非零剂量。	

[0668] 在双盲诱导期的第25天, 66/99名 (66/7%) 受试者接受84mg剂量的艾司氯胺酮。在用鼻内艾司氯胺酮治疗的115名受试者中, 11名 (9.6%) 的受试者在双盲期降低了他们的剂量。暴露于口服抗抑郁研究药物的持续时间如下表9中所汇总。

[0669]

表 9: 暴露于口服抗抑郁药的程度; 双盲诱导期 (研究 ESKETINTRD3002: 安全性分析集)
--

[0670]

5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (SNRI)			
	度洛西汀	文拉法辛 XR	总计
鼻内 esk+口服 AD	(N=60)	(N=17)	(N=77)
总持续时间, 天数			
类别, n (%)			
≤7	1 (1.7%)	0	1 (1.3%)
8 至 14	2 (3.3%)	1 (5.9%)	3 (3.9%)
15 至 21	1 (1.7%)	0	1 (1.3%)
22 至 28	37 (61.7%)	7 (41.2%)	44 (57.1%)
>28	19 (31.7%)	9 (52.9%)	28 (36.4%)
平均值(SD)	26.8 (4.91)	27.6 (4.73)	27.0 (4.85)
中值	28.0	29.0	28.0
范围	(1; 30)	(10; 32)	(1; 32)
口服 AD+鼻内安慰剂	(N=61)	(N=15)	(N=76)
总持续时间, 天数			
类别, n (%)			
≤7	2 (3.3%)	0	2 (2.6%)
8 至 14	0	0	0
15 至 21	1 (1.6%)	0	1 (1.3%)
22 至 28	30 (49.2%)	8 (53.3%)	38 (50.0%)
>28	28 (45.9%)	7 (46.7%)	35 (46.1%)
平均值(SD)	28.0 (5.99)	28.6 (1.12)	28.2 (5.38)
中值	28.0	28.0	28.0
范围	(4; 48)	(27; 31)	(4; 48)
选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRI)			
	艾司西酞普兰	舍曲林	总计
鼻内 esk+口服 AD	(N=21)	(N=16)	(N=37)
总持续时间, 天数			
类别, n (%)			
≤7	1 (4.8%)	2 (12.5%)	3 (8.1%)
8 至 14	0	1 (6.3%)	1 (2.7%)
15 至 21	0	1 (6.3%)	1 (2.7%)
22 至 28	12 (57.1%)	3 (18.8%)	15 (40.5%)
>28	8 (38.1%)	9 (56.3%)	17 (45.9%)
平均值(SD)	26.8 (4.74)	23.8 (9.50)	25.5 (7.24)
中值	28.0	29.0	28.0
范围	(7; 29)	(1; 30)	(1; 30)
口服 AD+鼻内安慰剂	(N=17)	(N=16)	(N=33)
总持续时间, 天数			
类别, n (%)			

[0671]

≤7	0	0	0
8 至 14	1 (5.9%)	1 (6.3%)	2 (6.1%)
15 至 21	0	0	0
22 至 28	10 (58.8%)	8 (50.0%)	18 (54.5%)
>28	6 (35.3%)	7 (43.8%)	13 (39.4%)
平均值(SD)	27.8 (4.27)	27.3 (4.99)	27.5 (4.56)
中值	28.0	28.0	28.0
范围	(14; 37)	(9; 31)	(9; 37)
以每个治疗组中的受试者数量作为分母来计算百分比。暴露的持续时间被定义为第一次抗抑郁药暴露的日期与最后一次抗抑郁药暴露的日期之间的持续时间。它包括受试者实际上没有服用药物的天数。			

[0672] 研究评价

[0673] 时间和事件计划表示于下表10和表11中,汇总了适用于该研究的疗效、PK、生物标记、药物基因组学、医疗资源利用、卫生经济学和安全性测量的频率和时间。

[0674]

表 10: 时间和事件计划表 (筛选/前瞻性观察期和双盲诱导期)														
	筛选/前瞻性观察期			双盲诱导期										
访视次数	1.1	1.2	1.3 ^a	2.1 ^a	2.2	2.3	2.4	2.5	2.6	2.7	2.8	2.9	2.10	EW ^b
周	第 1 周	第 2 周	第 4 周结束	1			2		3		4			—
研究天数	—	—	—	1 (基线)	2	4	8	11	15	18	22	25	28	EW
临床访视窗口 (以天数为单位)	—	±2	±2	—	—	±1	±1	±1	±1	±1	±1	±1	-1	—
远程 MADRS 访谈窗口 (以天数为单位)	—	-2	-2	-2 ^d	—	—	-2 ^c	—	-2 ^c	—	-2 ^c	—	-1	—

[0675]

表 10: 时间和事件计划表 (筛选/前瞻性观察期和双盲诱导期)														
仅临床访 视 (C) 或远程 MADRS 访谈 (RM)	C	C	C	C	RM	C	C	C	C	C	C	C	C	C
筛选/管理														
知情同意 书 (ICF)	X													
病史、精 神病史、 人口统 计、就业 状况	X													
MINI	X													
MGH- ATRQ	X													
现场独立 资格评估	X													
高度	X													
纳入/排 除标准	X			X										
研究前疗 法	X													
预先计划 的手术/ 过程	X													
STOP- Bang 问 卷 (包括 BMI 和颈 围的评 估)	X													
MGH-女 性 RLHQ: 模块 I	X													
IDS-C ₃₀	X													
研究药物														

[0676]

表 10: 时间和事件计划表 (筛选/前瞻性观察期和双盲诱导期)														
随机化				X										
分配新的口服抗抑郁药 (度洛西汀、艾司西酞普兰、舍曲林或文拉法辛 XR)				X										
鼻内装置使用的实施疗程				X ^c										
鼻内艾司氯胺酮或安慰剂				X		X	X	X	X	X	X	X		
药物问责制 (鼻内研究药物)				X		X	X	X	X	X	X	X		X
药物问责制 (口服抗抑郁研究药物)				X									X	X
口服抗抑郁药依从性检查							X		X		X		X	X
安全性评估 (临床医生)														
体检	X			X									X	X
鼻腔检查 ^c	X			X									X	X
生命体征: 血压、脉搏、呼吸频率、体温 ^c	X			X		X	X	X	X	X	X	X		X

[0677]

表 10: 时间和事件计划表 (筛选/前瞻性观察期和双盲诱导期)														
生命体征 (给药 后): 血 压、脉 搏、呼吸 频率 ^e				X		X	X	X	X	X	X	X		
重量	X			X									X	X
12 导联 ECG ^f	X			X			X		X			X		X
C- SSRS: 基线/筛 选型式	X													
C- SSRS: 自上次访 视型式		X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
MOAA/S 和脉搏血 氧定量 ^g	X			X		X	X	X	X	X	X	X		
BPRS+ ^h				X		X	X	X	X	X	X	X		
CADSS ^h				X		X	X	X	X	X	X	X		
CGADR ⁱ				X		X	X	X	X	X	X	X		
PWC-20												X ^j		X
安全性评估 (受试者完成)														
鼻症状问 卷 ^k				X		X		X		X		X		
BPIC-SS ^c				X					X				X	X
对嗅觉的评估														
UPSIT ^c		X							X				X	X
气味阈值 测试 ^c		X											X	X
疗效评估 (临床医生)														
MADRS (7 天回 忆; 由独 立的远程 评估者执 行)	X	X	X	X ^d			X		X		X		X	X

表 10: 时间和事件计划表
(筛选/前瞻性观察期和双盲诱导期)

MADRS (24 小时回忆; 由独立的 远程评估 者执行)					X									
CGI-S ^c	X			X		X	X	X	X		X		X	X
受试者完成的评估														
PAQ	X	X	X											
PHQ-9 ^c	X			X					X				X	X
SDS ^c	X			X									X	X
GAD-7 ^c	X			X									X	X
EQ-5D-5L ^c	X			X					X				X	X
认知测试														
实施疗程		X												
计算机化 成套测验 和 HVLt-R													X	X
临床实验室评估														
TSH, HbA1c	X													
血脂检查 (空腹)		X												
血液学, 化学 ^c	X			X									X	X
尿液药物 筛选 ^c	X			X					X			X		
酒精呼气 测试	X			X										
尿液分析 ^c	X			X					X				X	X
血清妊娠 试验	X													
尿妊娠试 验 ^c				X					X				X	X
药代动力学														
血液采集 ₁						X					X			
生物标记、药物基因组学 (DNA) 和表达 (RNA) 评价														

[0678]

[0679]

表 10: 时间和事件计划表 (筛选/前瞻性观察期和双盲诱导期)														
血液样本采集 (蛋白质) c· m	X			X			X					X		X
血液样本采集 (DNA) c· m	X											X		X
血液样本采集 (RNA) c· m	X			X			X					X		X
正在进行的受试者审查														
伴随疗法	正在进行													
不良事件	正在进行													
其他														
月经周期跟踪 (研究访视前的最后一个月经期的开始日期)	X			X									X	
口服抗抑郁药的额外供应													X	X

[0680]

表 10: 时间和事件计划表 (筛选/前瞻性观察期和双盲诱导期)													
在鼻内给药日, 时间 0 被定义为第一次鼻内喷雾的时间。因此, 给药后的时间点就以此 为参考。													
a	根据当地处方信息或临床判断, 在完成第 4 周 (第 1.3 次访视) 评估后, 允许至多 3 周的额外任选时间段来减量并停用当前的抗抑郁药物。不需要减量并因此有资格 立即进入双盲诱导期的受试者将在同一天进行第 1.3 次和第 2.1 次访视。												
b	如果受试者在双盲诱导期结束之前 (即, 在完成第 2.10 次访视/第 28 天之前) 出于 同意退出之外的原因退出, 则在停药日期后的 1 周内进行提前退出访视, 然后进入 随访期。如果提前退出访视与计划访视在同一天进行, 则不需要重复评估。												
c	给药前 (如果/当在鼻内给药日进行)。除了给药后评估之外, 在临床访视期间, 在 所有其他研究相关的过程之前进行受试者报告的结果评估。												
d	仅针对在筛选/前瞻性观察期期间需要减量期的受试者进行; 结果被认为是双盲诱导 期受试者的基线 MADRS。对于所有其他受试者, 双盲诱导期的基线 MADRS 是在 筛选/前瞻性观察期的第 4 周结束时进行的 MADRS。												
e	给药后生命体征在给药后 40 分钟、1 小时和 1.5 小时进行。												
f	在第 2.1 次访视时的给药前以及给药后 t=1 小时时进行 12 导联 ECG。在第 2.3 次至 第 2.9 次访视时的给药后 t=1 小时时进行 12 导联 ECG, 但在第 2.3 次至第 2.9 次访 视时则无需给药前 ECG。允许±15 分钟的时间窗口。												
g	在第 1.1 次访视时不执行 MOAA/S (仅脉搏血氧定量)。从给药前至给药后 t=+1.5 小时每 15 分钟进行 MOAA/S。从给药前至给药后 t=1.5 小时每 15 分钟进行脉搏血 氧定量。												
h	BPRS+和 CADSS 在给药前以及给药后 40 分钟和 1.5 小时进行。												
i	CGADR 在给药后 1 小时和 1.5 小时进行; 如果在给药后 1.5 小时反应不是“是”, 则每 15 分钟重复评估一次, 直到实现“是”反应, 或者直到受试者被转诊接受适 当的医疗护理 (如果有临床指征)。受试者在 1.5 小时的时间点之前不得出院。												
j	仅当受试者没有继续进入研究 ESKETINTRD3003 时才进行 PWC-20。												
k	鼻症状问卷在给药前以及给药后 1 小时进行。												
l	PK 血液收集在给药后 t=40 分钟和 t=2 小时进行 (其中时间=0 被定义为第一次鼻内 喷雾的时间)。												
m	在给药前收集血液样本。优选的是, 受试者在样本收集当天坚持低脂肪饮食。												

[0681]

表 11: 时间和事件计划表 (随访期)													
访视次数	跟进阶段												
	3.1	3.2	3.3	3.4	3.5	3.6	3.7	3.8	3.9	3.10	3.11	3.12	3.13
最后一次 鼻内给药 后的周数	1	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24

[0682]

仅用于临床访视或远程评估的访视窗口(天数)	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3
仅临床访视(C)或远程评估(RA)	RA	C	RA	RA	RA	RA	C	RA	RA	RA	RA	RA	C
口服抗抑郁药依从性 ^a													
口服抗抑郁药依从性检查		X											
安全性评估(临床医生完成)													
体检		X											X
鼻腔检查		X											
生命体征: 血压、脉搏、呼吸频率、体温		X											X
12导联ECG		X											
C-SSRS: 自上次访视型式		X					X						X
PWC-20	X ^c	X											
安全性评估(受试者完成)													
BPIC-SS		X											
疗效评估(临床医生完成)													
MADRS (由独立的远程评估者执行)													X
CGI-S		X					X						X
疗效评估(受试者完成)													
PHQ-9		X	X		X		X		X		X		X
SDS		X	X		X		X		X		X		X
GAD-7		X	X		X		X		X		X		X

[0683]

表 11: 时间和事件计划表 (随访期)													
访视次数	跟进阶段												
	3.1	3.2	3.3	3.4	3.5	3.6	3.7	3.8	3.9	3.10	3.11	3.12	3.13
最后一次 鼻内给药 后的周数	1	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
仅用于临 床访视或 远程评估 的访视窗 口 (天 数)	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3
仅临床访 视 (C) 或远程评 估 (RA)	RA	C	RA	RA	RA	RA	C	RA	RA	RA	RA	RA	C
EQ-5D- 5L		X	X		X		X		X		X		X
认知测试													
计算机化 成套测验 和 HVL-T-R		X											
医疗资源利用													
HRUQ ^b		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
临床实验室评估													
血液学, 化学		X											
尿液分析		X											
血清妊娠 试验		X											
生物标记和表达 (RNA) 评价													
血液样本 采集 (蛋 白质) ^d		X											
血液样本 采集 (RNA) ^d		X											
正在进 行的受 试者 审查													

表 11: 时间和事件计划表 (随访期)

表 11: 时间和事件计划表 (随访期)													
访视次数	跟进阶段												
	3.1	3.2	3.3	3.4	3.5	3.6	3.7	3.8	3.9	3.10	3.11	3.12	3.13
最后一次鼻内给药后的周数	1	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
仅用于临床访视或远程评估的访视窗口 (天数)	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3
仅临床访视 (C) 或远程评估 (RA)	RA	C	RA	RA	RA	RA	C	RA	RA	RA	RA	RA	C
伴随疗法	正在进行												
不良事件	正在进行												
在随访期期间未施用鼻内研究药物。													
a 为了更好地评估鼻内研究药物的潜在戒断症状, 建议口服抗抑郁药物在随访期的至少前 2 周内继续, 除非被确定为临床上不合适。													
b 对于 HRUQ, 需要临床医生完成的评估 (基于受试者反应)。													
c 由有资格的现场人员通过电话进行。													
d 优选的是, 受试者在样本收集当天坚持低脂肪饮食。													

[0685] 除给药后评估之外, 特定于访视的受试者报告的结果评估是在针对该临床访视的任何测试、过程或其他咨询之前进行或完成的, 以防止影响受试者的感知。提供了研究过程的推荐顺序。在源文档和eCRF中记录评估的实际日期和时间。

[0686] 待从每个受试者收集的近似总血液体积为123.5mL (参见下表12)。出于安全原因或样本的技术问题, 可能会采用重复或非计划的样本。可根据研究者需要确定或当地法规要求执行额外的血清或尿液妊娠试验, 以确定在受试者参与本研究期间的任何时间没有怀孕。

表 12: 从每个受试者收集的血液体积

样本类型	每个样本的体 积 (mL)	每个受试者的样 本数	血液总体积 (mL) ^a
	筛选/前瞻性观察期		

[0688]

血清化学 ^b	5	1	5
TSH	3.5	1	3.5
血液学 ^c	2	1	2
生物标记: 蛋白质 ^d	13	1	13
生物标记: DNA	8.5	1	8.5
生物标记: RNA	2.5	1	2.5
双盲诱导期			
血清化学	2.5	2	5
血液学	2	2	4
药代动力学	2	4	8
生物标记: 蛋白质 (在第 2.1 次和第 2.9 次访视时) ^d	13	2	26
生物标记: 蛋白质 (在第 2.4 次访视时)	10	1	10
生物标记: DNA	8.5	1	8.5
生物标记: RNA	2.5	3	7.5
跟进阶段			
血清化学	2.5	1	2.5
血液学	2	1	2
生物标记: 蛋白质 ^d	13	1	13
生物标记: RNA	2.5	1	2.5
在研究期间收集的近似血液体积:			123.5mL
a 计算为样本数乘以每个样本的血液量。 b 血清化学包括血清 β-hCG 妊娠试验 (针对具有生育潜力的妇女) 和血脂检查。 c 根据需要, 将从收集用于血液学的样本测量 HbA1c。 d 在蛋白质生物标记下列出的血液体积代表几个不同收集管的合并体积。留置的 IV 插管可用于血液样本收集。 出于安全原因或样本的技术问题, 可能会采取重复或非计划的样本。			

[0689] 筛选/前瞻性观察期

[0690] 在进行任何研究过程之前, 研究者 (或指定的研究人员) 审查并向每个受试者解释书面 ICF。在签署 ICF 之后, 筛选 18 名 (或者如果进行研究的国家的最低法定承诺年龄 > 18 岁, 则为更大年龄) 至年龄 64 岁 (包括端值在内) 的受试者以确定研究参与的资格。

[0691] 基于临床评估并通过 MINI 确认, 受试者必须满足单次发作 MDD (如果是单次发作 MDD, 则病程必须为 ≥ 2 年) 或重复发作 MDD 而无精神病特征的 DSM-5 诊断标准。此外, 在筛选/前瞻性观察期开始时, 受试者的 IDS-C30 总分必须为 ≥ 34 。

[0692] 在该时期开始时, 受试者在当前抑郁症发作中必须有 ≥ 2 次但 ≤ 5 次对口服抗抑郁药治疗无反应, 使用 MGH-ATRQ 进行评估并通过有记录的病史和药房/处方记录进行确认。受试者正在接受口服抗抑郁药治疗, 在进入试验时无反应, 并且在该时期的持续时间内以相同的剂量继续该治疗, 以前瞻性地确认无反应。使用 PAQ 评估抗抑郁药治疗依从性。在之前的 2 周内, 漏服 ≥ 4 天的抗抑郁药物被认为是依从性不足。

[0693] 使用现场独立资格评估来确认受试者的当前重性抑郁发作和对当前抑郁发作期间使用的抗抑郁药疗法的抗抑郁药治疗反应。

[0694] 独立的盲测评估者执行远程MADRS评估以评估该时期期间的抑郁症状。研究者和研究地点对有关进入双盲诱导期的反应标准的具体细节不知情。合格的无反应者(由远程盲测评估者确定)停用其当前的抗抑郁药物和任何其他禁用的精神药物,包括辅助性非典型抗精神病药。允许继续使用苯二氮卓类或非苯二氮卓类的睡眠药物,但关于鼻内治疗疗程内的施用时间有具体限制。

[0695] 此时,未进入双盲诱导期的所有其他受试者结束参与研究。不需要进一步的研究访视或随访。

[0696] 任选的抗抑郁药减量期

[0697] 由于所有无反应受试者都在双盲诱导期期间开始新的口服抗抑郁药,因此在中止当前的抗抑郁药治疗后,不需要清洗期或无药期。然而,根据当地处方信息或临床判断,允许至多3周的额外任选时间段来减量并停用当前的口服抗抑郁药物。

[0698] 直到完成4周的前瞻性抗抑郁药治疗和抗抑郁药治疗反应的评估后,减量期才开始。

[0699] 双盲诱导期

[0700] 在该时期期间,受试者每周两次自施用艾司氯胺酮(56mg或84mg)或安慰剂进行双盲鼻内治疗,持续4周,作为灵活给药方案。此外,受试者同时开始服用新的开放标签口服抗抑郁药。

[0701] 将研究受试者(患有TRD)以1:1的比率随机分配到以下2个双盲治疗组中的1个(每组大约98名受试者):1.鼻内安慰剂或2.鼻内艾司氯胺酮(56mg或84mg)。在同一天(即,第1天),将受试者切换到新的开放标签口服抗抑郁药治疗。口服抗抑郁药是4种口服抗抑郁药物(度洛西汀、艾司西酞普兰、舍曲林或文拉法辛XR)中的1种。该抗抑郁药物由研究者(基于对MGH-ATRQ的综述和先前抗抑郁药治疗的相关信息)来分配,并且是这样的药物:受试者先前没有在当前抑郁发作中对该抗抑郁药物出现无反应,先前没有对该抗抑郁药物不耐受(终生),并且该抗抑郁药物在参与国中可获得。该口服抗抑郁药的给药在第1天开始,并且遵循相应产品的当地处方信息,强制滴定至最大耐受剂量。所选口服抗抑郁药的滴定计划表示于上表5中。

[0702] 对于经由电话联系获得的消息,获得通信的书面文档以查看源文档。在现场人员与受试者的电话联系访视期间,获得不良事件和伴随的治疗信息。此外,指定的临床医生管理评估由具有适当资格的人员进行。

[0703] 在双盲诱导期结束时,为反应者的受试者(定义为从基线[第1天随机化前]到4周双盲诱导期结束时MADRS总分降低 $\geq 50\%$)有资格进入后续维持临床研究(研究ESKEINTRD3003)。为了保持研究的盲性,所有反应受试者,包括活性对照剂(即,口服抗抑郁药+鼻内安慰剂)的反应者,都有资格进入研究ESKETINTRD3003。在双盲诱导期完成后立即开始参与ESKETINTRD3003。受试者接受了口服抗抑郁药物治疗,并被告知在下一次研究访视(即,研究ESKETINTRD3003中稳定期的第一次研究访视)期间继续服用他们的口服抗抑郁药物。

[0704] 未进入研究ESKETINTRD3003的那些受试者进入随访期。

[0705] 提前退出

[0706] 如果受试者在双盲诱导期结束之前出于同意退出之外的原因退出,则在停药日期

后的1周内进行提前退出访视,然后进入随访期。如果提前退出访视与计划访视发生在同一天,则提前退出访视在同一天进行并且不需要重复评估。

[0707] 由研究的研究者和/或受试者的主治医生安排用于治疗抑郁症的其他临床/标准护理。研究的研究者和/或主治医生确定当前的口服抗抑郁药物是否会继续使用。

[0708] 如果适用的话,提前退出的受试者接受额外的口服抗抑郁药物,并且建议他们在随访期的至少前2周内继续服用该口服抗抑郁药物,除非被确定为临床上不合适。

[0709] 跟进阶段

[0710] 在双盲诱导期接受至少1剂鼻内研究药物并且不参与后续ESKETINTRD3003研究的所有受试者进入24周随访期。按照时间和事件计划表中所规定的进行了临床访视和远程评估访视。在该时期期间,评估了停用鼻内艾司氯胺酮后的安全性和耐受性,包括潜在的戒断症状。此外,收集数据以评估6个月时间段内受试者的当前重性抑郁发作的过程。

[0711] 由研究的研究者和/或受试者的主治医生安排用于治疗抑郁症的其他临床/标准护理。在该时期期间未施用鼻内研究药物。为了更好地评估鼻内药物的潜在戒断症状,建议口服抗抑郁药物在随访期的至少前2周内继续,除非被确定为临床上不合适。研究人员可自行决定继续该抗抑郁药。

[0712] 如果经由电话联系获得消息,则获得通信的书面文档以查看源文档。

[0713] 在研究结束时任何临床上显著的异常持续将由研究者跟进,直到解决或达到临床稳定终点。所有不良事件和特殊报告情况,无论严重与否,均在受试者最后一次研究相关过程完成前进行报告。

[0714] 功效评价

[0715] 建议在其他过程之前完成各种受试者报告的结果评估。

[0716] 主要疗效评价

[0717] 主要疗效评价为MADRS总分。MADRS在研究期间由独立的远程评估者执行。临床医生主持的、临床医生评定的10项量表MADRS被设计用于患有MDD的受试者,以测量抑郁症状的总体严重程度(包括抑郁严重程度)并检测由于抗抑郁药治疗引起的变化。MADRS量表用作该研究的主要疗效量度,因为它为经验证的、可靠的并被监管卫生当局接受为确定在重性抑郁中的疗效的主要量表。

[0718] MADRS量表由10个项组成,每个项的评分从0(项不存在或正常)到6(症状的严重或持续存在),总的可能评分为60。评分越高表明病症越严重。MADRS评估明显的悲伤、报告的悲伤、内心紧张、睡眠、食欲、注意力、倦怠、兴趣水平、悲观想法和自杀想法。该测试表现出高的评分者间可靠性。

[0719] 主要疗效终点是从基线(随机化前第1天)到4周双盲诱导期结束时MADRS总分的变化。

[0720] 在该研究中,对研究药物有反应的2个治疗组的任一个组中的受试者(即,反应者)被定义为满足反应标准的受试者,该反应标准被定义为从基线(第1天随机化前)到4周双盲诱导期结束时MADRS总分降低 $\geq 50\%$ 。

[0721] 除了作为主要疗效度量之外,MADRS还用于评估到第2天开始临床反应(即,抗抑郁效果)的关键次要疗效终点,该临床反应在双盲诱导期的持续时间内得以维持。临床反应的开始被定义为到第2天(即,服用第一剂双盲鼻内药物后的那天)MADRS总分改善 $\geq 50\%$,这

种情况持续到双盲期结束。

[0722] 在4周双盲诱导期结束时,MADRS还用于评价次要目标,即评估有反应的受试者和处于缓解状态的受试者(定义为MADRS总分 ≤ 12 的受试者)的比例。

[0723] 关键次要疗效评价(临床医生完成)

[0724] MADRS使用24小时的修改的回忆期实施,以用于与到第2天开始临床反应相关的关键次要疗效评价,该临床反应在双盲诱导期的持续时间内得以维持。

[0725] 在第2天使用了具有24小时回忆期的MADRS。这种缩短的回忆期的可行性已经被患者和医生确认,并且有数据支持这种缩短的回忆期的心理测量特性。将具有7天回忆的MADRS用于所有随后的MADRS评估,所述MADRS评估用于关键次要疗效评价(在第2天实现的临床反应在双盲诱导期的持续时间内得以维持)。

[0726] 关键次要疗效评价(患者报告的结果)

[0727] 患者健康问卷(PHQ-9)是用于评估抑郁症状的受试者报告的9项结果度量。该量表对DSM-5MDD标准的9个症状域中的每一个进行评分,并且已被用作筛选工具和对抑郁症治疗反应的度量。每个项以4分制评分(0=完全不,1=几天,2=超过一半天数,3=几乎每天)。将受试者的项目回答相加得出总分(范围为0至27),评分越高表示抑郁症状的严重程度越高。回忆期为2周。

[0728] 使用Sheehan残疾量表(SDS)来评估功能影响和相关残疾的次要目标。SDS是受试者报告的结果度量,是已被广泛使用并被接受用于评估功能障碍和相关残疾的5项问卷。前三项使用0-10分评定量表评估以下的中断:(1)工作/学校,(2)社会生活,以及(3)家庭生活/家庭责任。将前三项的评分相加,得到0-30的总分,其中评分越高表明损伤越大。SDS还有关于缺课或缺勤天数的一项,以及关于生产力不足天数的一项。本研究的回忆期为7天。

[0729] 临床总体印象-严重程度(CGI-S)提供了由临床医生确定的受试者疾病严重程度的总体概括性度量,其考虑了所有可用信息,包括受试者的病史、心理社会情况、症状、行为的知识,以及症状对受试者工作能力的影响。CGI-S以0到7的等级评估心理病理学的严重程度。考虑到总的临床经验,在评级时根据以下评估受试者的精神疾病严重程度:0=未评估;1=正常(完全没有病);2=边缘性精神病;3=轻度患病;4=中度患病;5=显著患病;6=严重患病;7=在病情最严重的患者中。CGI-S允许在给定时间对受试者的病症进行全局评价。

[0730] 使用7项受试者报告的广泛性焦虑障碍7项量表(GAD-7)来测量焦虑症状的次要目标。GAD-7是对总体焦虑的简短且经过验证的度量。每个项以4分制评分(0=完全不;1=几天;2=超过一半天数;以及3=几乎每天)。将项目回答相加得出范围为0至21的总分,其中评分越高表示焦虑越严重。回忆期为2周。

[0731] EuroQol-5维-5级(EQ-5D-5L)是用作健康结果度量的标准化工具,主要设计用于由回答者自我完成。它由EQ-5D-5L描述系统和EQ视觉模拟量表(EQ-VAS)组成。EQ-5D-5L描述系统包括以下5个维度:移动性、自我护理、常见活动、疼痛/不适和焦虑/抑郁。将5个维度中的每个维度分成5个级别的感知问题(1级表示无问题,2级表示轻微问题,3级表示中度问题,4级表示严重问题,并且5级表示极端问题)。

[0732] 受试者为5个维度中的每个维度选择答案,考虑的是最符合他或她的“今天”健康状况的答案。描述系统用于表示健康状态。EQ-VAS自评记录了回答者在完成问卷时对其整体健康状态的自我评估,评估等级为0至100。

[0733] 主要终点

[0734] 主要疗效终点是MADRS总分的变化,如通过从基线(随机化前第1天)到4周双盲诱导期结束时的变化来衡量。

[0735] 主要终点结果:

[0736] 应用串行网守(固定序列)方法来调整多重性并严格控制主要疗效终点和3个关键次要疗效终点(临床反应的开始、SDS总分的变化以及PHQ-9总分的变化)中的I类误差。对3个关键次要终点进行了顺序分析,并且只有当终点在单侧0.025水平处具有单独显著性,并且分级结构中的先前终点在单侧0.025水平处具有显著性(包括主要终点)时,才认为在单侧0.025水平处具有统计意义上的显著性。如果主要终点具有统计意义上的显著性,则以如下顺序评估所选次要终点:临床反应的开始、SDS总分的变化、PHQ-9总分的变化。

[0737] 主要疗效终点是MADRS总分从基线到第28天的变化。MADRS总分的范围为0至60。对完整分析集进行主要疗效分析,其包括接受至少1剂鼻内研究药物和1剂口服抗抑郁研究药物的所有随机受试者。如下表13所示,MADRS总分的变化结果表明,与口服AD+鼻内安慰剂相比,鼻内艾司氯胺酮+口服AD更有优势。(图2呈现了在基于MMRM分析的双盲期中,随时间推移MADRS总分自基线的最小二乘平均值变化(±SE)。)在第28天,对于艾司氯胺酮+口服AD,自基线的平均值变化(SD)为-21.4(12.32),并且对于活性对照剂,自基线的平均值变化(SD)为-17.0(13.88)。基于以治疗、天数、国家、口服抗抑郁药类别和每日治疗量作为因素并且以基线值作为协变量的MMRM模型,艾司氯胺酮+口服AD与活性对照剂之间的最小二乘平均值差(SE)为-4.0(1.69)。治疗组之间的差异具有统计意义上的显著性(单侧p=0.010)。MMRM分析被认为是除EU之外的所有档案的主要分析。

[0738] 基于MADRS总分从基线到终点(DB)的变化的ANCOVA模型的结果与MMRM分析一致(艾司氯胺酮+口服AD与活性对照剂之间的最小二乘平均值差(SE)为-3.5(1.63),单侧p=0.017),在ANCOVA模型中以治疗因素、国家和口服抗抑郁药类别和基线值作为协变量。

[0739]

表 13: 蒙哥马利-阿斯伯格抑郁评定量表 (MADRS) 总分: 从基线到第 28 天 MMRM 的变化; 双盲诱导期 (研究 ESKETINTRD3002: 完整分析集)		
	鼻内 Esk+口服 AD (N=114)	口服 AD+鼻内安慰剂 (N=109)
基线		
N	114	109
平均值(SD)	37.0 (5.69)	37.3 (5.66)
中值 (范围)	37.0 (22; 48)	37.0 (21; 52)

[0740]	第 28 天		
	N	101	100
	平均值(SD)	15.5 (10.67)	20.6 (12.70)
	中值 (范围)	12.0 (1; 49)	19.0 (0; 49)
	从基线到第 28 天的变化		
	N	101	100
	平均值(SD)	-21.4 (12.32)	-17.0 (13.88)
	中值 (范围)	-24.0 (-44; 13)	-18.5 (-43; 8)
	MMRM 分析 ^a		
	LS 平均值差 (SE) (Esk+AD 减去 AD+安慰剂)	-4.0 (1.69)	
	差的 95%置信区间	-7.31; -0.64	
	单侧 p 值	0.010	
	^a 治疗效果的检验基于重复测量混合效应模型 (MMRM) , 其中以自基线的变化作为反应变量, 并以治疗的固定效应模型项 (鼻内 esk+口服 AD, 口服 AD+鼻内安慰剂) 、天数、国家、口服抗抑郁药类别 (SNRI 或 SSRI) 、每日治疗量和基线值作为协变量。负差异说明艾司氯胺酮较优。 MADRS 总分的范围为 0 至 60; 评分越高表明病症越严重。 分数的负向变化表明得到了改善。		

[0741] 次要终点

[0742] 第一关键次要终点是使用PHQ-9总分,受试者报告的抑郁症状自基线(随机化前第1天)到4周双盲诱导期结束的变化。

[0743] 第二关键次要终点是到第2天显示临床反应开始的受试者比例,该临床反应维持直到4周双盲诱导期结束。临床反应的开始被定义为到服用第一剂双盲药物后的那天[第2天],MADRS总分有 $\geq 50\%$ 的降低,这种情况持续到4周双盲诱导期结束。在双盲诱导期结束之前中止研究的受试者不被认为具有维持的临床反应。

[0744] 第三关键次要终点是SDS总分的变化,如通过从基线(随机化前第1天)到4周双盲诱导期结束时的变化来衡量。

[0745] 其他次要疗效终点包括:(a)在4周双盲诱导期结束时,反应者(MADRS总分自基线降低 $\geq 50\%$)的比例,(b)在4周双盲诱导期结束时,处于缓解状态的受试者(MADRS ≤ 12)的比例,以及(c)自基线(随机化前第1天)到4周双盲诱导期结束时在以下方面的变化:使用CGI-S评定的抑郁疾病的严重程度,如通过GAD-7来衡量的焦虑症状,如通过EQ-5D-5L评估的健康相关生活质量和健康状况。

[0746] 次要终点结果

[0747] 临床反应的开始

[0748] 如果到第2天开始时MADRS总分自基线改善至少50%,并且这种情况在每次访视时维持至第28天,则受试者被定义为具有临床反应。在第8天、第15天或第22天允许受试者发生一次偏移(无反应),然而评分必须已显示出至少25%的改善。不满足该标准或在研究期间的第28天之前因任何原因中止的受试者均被视为无反应者并被分配“否”值,这意味着他们不满足临床反应开始的标准。

[0749] 如下表14所示,艾司氯胺酮+口服AD组中实现临床反应的受试者为7.9%,而活性对照剂组中实现临床反应的受试者为4.6%。治疗组之间的差异在单侧0.025水平处不具有

统计意义上的显著性。因此,基于关键次要终点的预定义测试序列,无法正式评估SDS总分和PHQ-9总分。

[0750]

表 14: 基于蒙哥马利-阿斯伯格抑郁评定量表 (MADRS) 总分 CMH 分析的临床反应的开始; 双盲诱导期 (研究 ESKETINTRD3002: 完整分析集)		
	鼻内 Esk+口服 AD (N=114)	口服 AD+鼻内安慰剂 (N=109)
临床反应的开始, n (%) ^a		
N	114	109
是	9 (7.9%)	5 (4.6%)
否	105 (92.1%)	104 (95.4%)
广义 Cochran-Mantel-Haenszel 检验 ^b		
单侧 p 值 (esk+AD 与 AD+安慰剂) ^c	0.161	
几率比 (95% CI) ^d	1.79 (0.57, 5.67)	
^a 临床反应的开始被定义为到第 2 天开始时 MADRS 总分自基线改善至少 50%, 并且这种情况维持至第 28 天。在第 8 天、第 15 天或第 22 天允许受试者发生一次偏移 (无反应), 前提是评分有至少 25% 的改善。错过评估或早期停药的受试者不被认为开始了临床反应。 ^b 用于按国家和口服抗抑郁药类别 (SNRI 或 SSRI) 进行调整的治疗之间的平均评分差异的广义 Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 检验。 ^c 只有当 MADRS 总分分析也有意义时, 才认为该分析在单侧 0.025 水平处具有统计意义上的显著性。 ^d 用鼻内艾司氯胺酮+口服 AD 实现临床反应开始的几率除以用口服 AD+鼻内安慰剂实现临床反应开始的几率。		

[0751] 基于MADRS总分的反应率和缓解率

[0752] 反应率 (MADRS 总分自基线改善 $\geq 50\%$) 和缓解率 (MADRS 总分 ≤ 12) 示于表15和图3至图5中。

[0753]

表 15: 基于蒙哥马利-阿斯伯格抑郁评定量表 (MADRS) 的反应率和缓解率; 双盲诱导期 (研究 ESKETINTRD3002: 完整分析集)				
	反应		缓解率	
	鼻内 Esk+口服 AD	口服 AD+鼻内安慰剂	鼻内 Esk+口服 AD	口服 AD+鼻内安慰剂
第 2 天 (24 小时)	18/109 (16.5%)	11/102 (10.8%)	10/109 (9.2%)	6/102 (5.9%)
第 8 天	15/109 (13.8%)	13/105 (12.4%)	8/109 (7.3%)	7/105 (6.7%)
第 15 天	29/107 (27.1%)	23/102 (22.5%)	13/107 (12.1%)	13/102 (12.7%)
第 22 天	54/103 (52.4%)	35/104 (33.7%)	32/103 (31.1%)	20/104 (19.2%)
第 28 天	70/101 (69.3%)	52/100 (52.0%)	53/101 (52.5%)	31/100 (31.0%)
如果 MADRS 总分自基线的改善百分比为至少 50%, 则受试者被定义为在给定时间点的反应者。如果 MADRS 总分 ≤ 12 , 则受试者在给定时间点处于缓解状态。				

[0754] Sheehan 残疾量表 (SDS)

[0755] SDS 是受试者报告的结果度量, 是已被广泛使用并被接受用于评估功能障碍和相

关残疾的5项问卷。前三项使用0-10分评定量表评估以下的中断：(1) 工作/学校，(2) 社会生活，以及 (3) 家庭生活/家庭责任。将前三项的评分相加，得到0-30的总分，其中评分越高表明损伤越大。

[0756] 如下表16所示，SDS总分的变化结果表明，与口服AD+鼻内安慰剂相比，鼻内艾司氯胺酮+口服AD更有优势。在第28天，对于艾司氯胺酮+口服AD，自基线的平均值变化 (SD) 为-13.3 (8.22)，并且对于活性对照剂，自基线的平均值变化 (SD) 为-9.5 (8.38)。基于以治疗、天数、国家、口服抗抑郁药类别和每日治疗量作为因素并且以基线值作为协变量的MMRM模型，艾司氯胺酮+口服AD与活性对照剂之间的最小二乘平均值差 (SE) 为-3.6 (1.18)。基于关键次要终点的预定义测试序列，无法正式评估SDS总分，因为治疗组之间在临床反应的开始方面没有统计意义上的显著差异。标称单侧p值=0.001。

[0757] 基于SDS总分从基线到终点 (DB) 的变化的ANCOVA模型的结果与MMRM分析一致，在ANCOVA模型中以治疗因素、国家和口服抗抑郁药类别和基线值作为协变量。

[0758]

表 16: Sheehan 残疾量表 (SDS) 总分: 从基线到第 28 天的变化 MMRM; 双盲诱导期 (研究 ESKETINTRD3002: 完整分析集)		
	鼻内 Esk+口服 AD (N=114)	口服 AD+鼻内安慰剂 (N=109)
基线		
N	111	104
平均值(SD)	24.0 (4.07)	24.2 (4.38)
中值 (范围)	25.0 (11; 30)	25.0 (11; 30)
第 28 天		
N	84	85
平均值(SD)	10.3 (7.73)	14.6 (9.06)
中值 (范围)	9.0 (0; 29)	15.0 (0; 30)
从基线到第 28 天的变化		
N	84	84
平均值(SD)	-13.3 (8.22)	-9.5 (8.38)
中值 (范围)	-14.0 (-30; 6)	-9.5 (-29; 6)
MMRM 分析 ^a		
LS 平均值差 (SE) (Esk+AD 减去 AD+安慰剂)	-3.6 (1.18)	
差的 95%置信区间	-5.94; -1.27	
单侧 p 值 ^b	0.001	
^a 治疗效果的检验基于重复测量混合效应模型 (MMRM)，其中以自基线的变化作为反应变量，并以治疗的固定效应模型项 (鼻内艾司氯胺酮+口服 AD，口服 AD+鼻内安慰剂)、天数、国家、口服抗抑郁药类别 (SNRI 或 SSRI)、每日治疗量和基线值作为协变量。负差异表明，艾司氯胺酮更有优势。 ^b 只有当 MADRS 总分和临床反应开始的分析也有意义时，才认为该分析在单侧 0.025 水平处具有统计意义上的显著性。 SDS 评分的负向变化表明得到了改善。		

[0759] 患者健康问卷-9项 (PHQ-9)

[0760] PHQ-9是评估抑郁症状的9项自我报告量表。每个项以4分制评分 (0=完全不, 1=几天, 2=超过一半天数, 3=几乎每天)，其中总分范围为0-27。评分越高表明抑郁的严重程度越高。

[0761] 如下表17所示, PHQ-9总分的变化结果表明, 与口服AD+鼻内安慰剂相比, 鼻内艾司氯胺酮+口服AD更有优势。在第28天, 对于艾司氯胺酮+口服AD, 自基线的平均值变化 (SD) 为-12.8 (6.43), 并且对于活性对照剂, 自基线的平均值变化 (SD) 为-10.2 (7.84)。基于以治疗、天数、国家、口服抗抑郁药类别和每日治疗量作为因素并且以基线值作为协变量的MMRM模型, 艾司氯胺酮+口服AD与活性对照剂之间的最小二乘平均值差 (SE) 为-2.2 (0.89)。基于关键次要终点的预定义测试序列, 无法正式评估PHQ-9总分, 因为治疗组之间在临床反应的开始方面没有统计意义上的显著差异。标称单侧p值=0.006。

[0762] 基于PHQ-9总分从基线到终点 (DB) 的变化的ANCOVA模型的结果与MMRM分析一致 (参考附件3), 在ANCOVA模型中以治疗因素、国家和口服抗抑郁药类别和基线值作为协变量。

表 17: 患者健康问卷 (PHQ-9) 总分: 从基线到第 28 天的变化 MMRM, 双盲诱导期 (研究 ESKETINTRD3002: 完整分析集)		
	鼻内 Esk+口服 AD (N=114)	口服 AD+鼻内安慰剂 (N=109)
基线		
N	114	109
平均值(SD)	20.2 (3.63)	20.4 (3.74)
中值 (范围)	20.0 (5; 27)	21.0 (10; 27)
第 28 天		
N	101	99
平均值(SD)	7.4 (5.76)	10.1 (7.71)
中值 (范围)	6.0 (0; 27)	8.0 (0; 26)
从基线到第 28 天的变化		
N	101	99
平均值(SD)	-12.8 (6.43)	-10.2 (7.84)
中值 (范围)	-14.0 (-26; 3)	-9.0 (-25; 6)
MMRM 分析 ^a		
LS 平均值差 (SE) (Esk+AD 减 去 AD+安慰剂)	-2.2 (0.89)	
差的 95%置信区间	-3.99; -0.48	
单侧 p 值 ^b	0.006	

[0764] ^a 治疗效果的检验基于重复测量混合效应模型 (MMRM), 其中以自基线的变化作为反应变量, 并以治疗的固定效应模型项 (鼻内艾司氯胺酮+口服 AD, 口服 AD+鼻内安慰剂)、天数、国家、口服抗抑郁药类别 (SNRI 或 SSRI)、每日治疗量和基线值作为协变量。负差异表明, 艾司氯胺酮更有优势。

^b 只有当 MADRS 总分、临床反应开始和 SDS 总分的分析也有意义时, 才认为该分析在单侧 0.025 水平处具有统计意义上的显著性。

PHQ-9 评分的负向变化表明得到了改善。

[0765] 安全性评价

[0766] 研究期间发生的任何临床相关变化记录在eCRF的不良事件部分。在研究结束/提前退出时任何临床上显著的异常持续由研究者跟进, 直到解决或达到临床稳定终点。该研究包括根据时间和事件计划表中提供的时间点对安全性和耐受性进行的以下评价。

[0767] 不良事件

[0768] 在研究期间,由受试者(或在适当时,由护理人员、替代人或受试者的法律上可接受的代表)报告不良事件。不良事件由研究者跟进。单独地检查特别关注的TEAE。

[0769] 临床实验室测试

[0770] 收集用于血清化学和血液学的血液样本以及用于尿液分析的尿液样本。研究者审查了实验室报告,记录了该审查,并将研究期间发生的任何临床相关变化记录在eCRF的不良事件部分。实验室报告与源文档一起提交。如果开始治疗或安全随访时间紧迫,并且在需要开始给药之前或出于安全原因需要采取行动的情况下,预计无法获得中央实验室的结果,则允许使用本地实验室。

[0771] 除非另外指明,否则以下测试由中央实验室进行:

血液学检查	
-血红蛋白	-血小板计数
[0772] -血细胞比容	
-红细胞(RBC)计数	
-差示白细胞(WBC)计数	

血清化学检查	
[0773] -钠	-碱性磷酸酶
-钾	-肌酸磷酸激酶(CPK)

[0774]	-氯化物	-钙
	-碳酸氢盐	-磷酸盐
	-血尿素氮(BUN)	-白蛋白
	-肌酸酐	-总蛋白
	-葡萄糖	
	-天冬氨酸转氨酶(AST)	
	-丙氨酸转氨酶(ALT)	
	-γ-谷氨酰基转移酶(GGT)	

尿液分析	
试纸	沉淀物(如果试纸结果异常)
-比重	-红细胞
-pH	-白细胞
-葡萄糖	-上皮细胞
-蛋白质	-晶体
[0775] -血液	-脱落物
-酮	-细菌
-胆红素	
-尿胆素原	
-亚硝酸盐	
-白细胞酯酶	
如果试纸结果异常,则使用流式细胞术或显微镜法来测量沉淀物。如果试纸结果与流式细胞术结果之间存在不一致性,则在显微镜下检查沉淀物。	

[0776] 在时间和事件计划表中指定的时间点进行以下测试:

[0777] 1. 血脂检查:总胆固醇、低密度脂蛋白(LDL)-胆固醇、低密度脂蛋白(HDL)-胆固醇

和甘油三酯

[0778] 2. 血清和尿液妊娠试验 (仅针对具有生育潜力的妇女)

[0779] 3. 尿液药物筛选: 巴比妥类药物、美沙酮、阿片类药物、可卡因、大麻素 (仅在给药前1天检测大麻素)、苯环利定和苯丙胺/甲基苯丙胺

[0780] 4. 酒精呼气测试

[0781] 5. 促甲状腺激素 (TSH)

[0782] 6. 糖化血红蛋白 (HbA1c) 测试

[0783] 7. 血清促卵泡激素 (FSH) 水平测试, 仅在需要记录女性受试者不具有生育潜力的时才进行 (请参阅0号纳入标准)

[0784] 单个12导联ECG

[0785] 在ECG的采集期间, 受试者应处于安静的环境中, 不受干扰 (例如, 电视、手机)。受试者应在ECG采集之前以仰卧体位休息至少5分钟, 并且应避免说话或移动手臂或腿。

[0786] 将所有ECG描记线发送到中央ECG实验室。ECG在计划的时间点读取并由中央ECG实验室汇总。研究者或助理研究者需要在研究访视时查看所有ECG, 以评估是否存在任何潜在的安全性问题或排除性条件的证据。

[0787] 生命体征 (体温、脉搏/心率、呼吸频率、血压)

[0788] 使用全自动化装置仰卧评估血压和脉搏/心率测量值。只有当自动化装置不可用时, 才使用手动技术。在安静的环境中不受干扰 (例如, 电视、手机) 地休息至少5分钟后才进行血压和脉搏/心率测量。

[0789] 推荐鼓膜温度。自动化装置用于测量呼吸频率。

[0790] 脉搏血氧定量

[0791] 脉搏血氧定量用于测量动脉氧饱和度。在每个给药日, 在第一次鼻内喷雾之前将装置附接到手指、脚趾或耳朵, 然后在第一次喷雾之后对其进行监测和记录。任何动脉血氧饱和度 (SpO_2) $<93\%$ 并持续超过2分钟, 并且通过对身体的另一部分的额外手动测量得到证实, 被报告为不良事件。

[0792] 在鼻内治疗疗程日, 从给药前至给药后 $t=1.5$ 小时每15分钟进行脉搏血氧定量。如果在给药后1.5小时间隔期间的任何时间动脉血氧饱和度 $\leq 93\%$, 则每5分钟进行脉搏血氧定量, 直到其回到 $\geq 93\%$, 或者直到受试者被转诊接受适当的医疗护理 (如果有临床指征)。

[0793] 体检、身高、体重和颈围

[0794] 体检、体重和身高按照时间和事件计划表进行或测量。此外, 还计算了身体质量指数 (BMI), 并且测量了作为STOP-Bang问卷所需信息的一部分的颈围。

[0795] 鼻腔检查

[0796] 由合格的医疗保健从业者进行鼻腔检查 (包括上呼吸道/咽喉)。筛选时检查的目标是排除任何可能妨碍药物递送或吸收的解剖或医学病症的受试者。

[0797] 随后的检查包括目视检查鼻孔、鼻粘膜和咽喉是否有鼻红斑、鼻液溢、鼻炎、毛细血管/血管破裂和鼻出血, 并分级为无、轻度、中度或重度。将基线检查的任何治疗-出现的变化或恶化记录为不良事件。

[0798] 鼻症状问卷

[0799] 受试者完成鼻症状问卷。建立鼻症状问卷以评估鼻内施用研究药物后的鼻耐受性。该问卷询问了鼻症状,受试者根据他或她在评估时的感觉将鼻症状评定为无、轻度、中度或重度。

[0800] C-SSRS

[0801] 进行C-SSRS以评估潜在的自杀意念和行为。C-SSRS是自杀意念和行为谱的低负荷度量,是在由美国国家心理健康研究所进行的青少年自杀未遂者研究中开发的,用于评估严重程度并通过任何治疗跟踪自杀事件。这是提供自杀意念和行为的总结的临床访谈,该汇总可在任何评价或风险评估期间实施,以识别存在的自杀水平和类型。C-SSRS还可在治疗期间用于监测临床恶化。

[0802] 本研究使用了两种型式的C-SSRS,即“基线/筛选”型式和“自上次访视以来”型式。C-SSRS的基线/筛选型式用于筛选/前瞻性观察期。在该型式中,在2个时间点(“终生”和“过去6个月中”)评估自杀意念,并在2个时间点(“终生”和“过去一年中”)评估自杀行为。本研究中的所有后续C-SSRS评估使用“自上次访视以来”型式,该型式评估自受试者的上次访视以来的自杀意念和行为。

[0803] CADSS

[0804] CADSS是用于测量当前状态解离症状的工具,并且实施以评估治疗期出现的解离症状。CADSS由23个主观项组成,分为3个部分:人格解体(项3至7、20和23)、现实解体(项1、2、8至13、16至19和21)和失忆症(项14、15和22)。参与者的回答以5分制进行编码(“0=完全不”至“4=极端”)。CADSS具有出色的评估者间可靠性和内部一致性。

[0805] BPRS+

[0806] 实施BPRS的四项,以评估潜在的治疗期出现的精神病症状。BPRS是18项评定量表,用于评估一系列精神病和情感症状,根据受试者的观察和受试者自身的报告进行评定。它被报告为在临床药物研究和临床环境中提供了快速有效的治疗反应评价。在该研究中仅使用了4项阳性症状子量表BPRS+ (即,怀疑、幻觉、不寻常思维内容和概念紊乱)。该子量表对变化非常敏感,并且可通过训练和标准访谈过程来实现出色的评估者间可靠性。

[0807] MOAA/S

[0808] MOAA/S用于测量治疗期出现的镇静,其与美国麻醉医师协会(ASA)连续性定义的镇静水平相关。MOAA/S评分的范围从0=对疼痛刺激无反应(对应于ASA连续性中的全身麻醉)到5=容易对以正常音调说出的名字有反应(清醒;对应于ASA连续性中的最小镇静)。

[0809] 在每个鼻内给药日,从给药前至给药后 $t=+1.5$ 小时每15分钟进行MOAA/S。如果在给药后1.5小时间隔期间的任何时间评分 ≤ 3 ,则每5分钟进行MOAA/S,直至评分达到4(此时可恢复每15分钟的频率,直至给药后 $t=+1.5$ 小时)。如果受试者在给药后 $t=+1.5$ 小时不具有至少5的评分,则进一步监测它们。对于评分为4的受试者,每15分钟重复评估一次。并且对于评分 ≤ 3 的受试者,每5分钟重复评估一次,直到评分回到5,或者将受试者转诊接受适当的医疗护理(如果有临床指征)。

[0810] CGADR

[0811] CGADR用于测量受试者的当前临床状态,也是临床医生对从研究地点出院的准备情况的评估。临床医生对“根据受试者的总体临床状态(例如,镇静、血压和其他不良事件),是否认为受试者已准备好出院?”的问题回答“是”或“否”。

[0812] 在每个鼻内给药日,在给药后1小时和1.5小时进行CGADR;如果在给药后1.5小时反应不是“是”,则每15分钟重复评估一次,直到实现“是”反应,或者直到受试者被转诊接受适当的医疗护理(如果有临床指征)。受试者在1.5小时的时间点之前不得出院。在所有鼻内治疗疗程日,受试者留在临床地点,直到研究过程完成并且受试者准备出院为止。

[0813] PWC-20

[0814] 实施PWC-20以评估鼻内艾司氯胺酮治疗停止后的潜在戒断症状。在第25天进行评估,以在停止鼻内艾司氯胺酮治疗之前建立基线。为了更好地评估鼻内药物的潜在戒断症状,建议口服抗抑郁药物在随访期的至少前2周内继续,除非被确定为临床上不合适。

[0815] PWC-20是用于评估停止研究药物后停药症状的潜在发展的20项简单且准确的方法。PWC-20是用于评估停药症状的可靠且灵敏的工具。根据减量速度、每日药物剂量和药物消除半衰期,停药症状较早出现,并且很快消失。

[0816] BPIC-SS

[0817] BPIC-SS是受试者报告的结果度量,其被开发用于确定合适的膀胱疼痛综合征/间质性膀胱炎人群,以用于评价膀胱疼痛综合征的新治疗的临床研究。

[0818] BPIC-SS用于监测受试者的膀胱炎、膀胱疼痛和间质性膀胱炎的潜在症状。BPIC-SS包括8个问题,回忆期为过去7天,并且解决由患有BPS(前列腺增生)的受试者确定的关键症状,包括疼痛和/或膀胱压力和尿频的症状概念。受试者使用5分制对项进行回答(0=从不,1=很少,2=有时,3=大多数时间,4=总是基于频率的问题,以及0=完全没有,1=很少,2=有点,3=中度和4=与症状相关的烦恼相关的项很多)。问题8使用0-10数值评定量表记录了过去7天中最严重的膀胱疼痛。通过将受试者选择的反应选项旁边的数字相加来计算总分。该量表的可能评分范围为0至38。19或更高的总分展示出良好的敏感性/特异性,并且被认为是区分那些患有严重膀胱症状或膀胱炎的患者的相关截止值。

[0819] 如果缺失任何项,则不能计算总分。

[0820] 在当前的研究中,如果受试者在BPIC-SS量表上的评分>18,并且基于尿液分析和显微镜法没有尿道感染的证据,则将其转诊至专科医生进行进一步评价。因此,除了尿液分析之外,如果在适用的研究日BPIC-SS评分>18,则获得尿液培养物。

[0821] 认知测试:计算机化认知成套测验和HVL-T-R

[0822] 计算机化认知成套测验提供对多个认知领域的评估,包括注意力、视觉学习和记忆以及执行功能。这些测试使用文化中性的刺激,能够在多语言/多文化环境中使用。该计算机化成套测验包括:

[0823] 简单且选择性的反应时间测试;对反应的速度评分(正确反应的对数10变换的反应时间的平均值)

[0824] 视觉情景记忆;视觉回忆测试使用正确反应比例的反正弦变换进行评分

[0825] 工作记忆(n回);对正确反应的速度评分(正确反应的对数10变换的反应时间的平均值)

[0826] 执行功能;迷宫/测序测试,对误差总数进行评分

[0827] 所有措施均已针对传统的神经心理学测验进行了验证,并且对各种药物(包括酒精和苯二氮卓类)对认知表现的影响敏感。完成认知成套测验需要大约25分钟。

[0828] HVL-T-R是语言学习和记忆的度量,是12项单词列表回忆测试。实施包括3次学习试

验、24个单词的识别列表(包括12个目标词和12个陪衬词)和延迟回忆(20分钟)试验。实施是计算机辅助的;说明书和单词列表出现在屏幕上。测试管理员记录每个正确回忆的单词,并经由测试软件生成学习、短期和延迟回忆的评分。HVLT-R是经过充分验证并广泛使用的视觉情景记忆度量。

[0829] 测试按以下顺序实施:HVLT-R、计算机化认知成套测验和HVLT-R延迟。

[0830] UPSIT和气味阈值测试

[0831] 为了评估对嗅觉的任何潜在的治疗期影响,在研究前和研究期间的指定时间点,使用经验证的标准化嗅觉测试定性和定量地评估嗅觉功能。所实施的2个测试为:

[0832] UPSIT评估受试者识别气味的能力。这种标准化测试是世界上使用最广泛的嗅觉测试,源自基本心理测试测量理论,侧重于受试者在超阈值水平上识别增味剂的比较能力。UPSIT由4个信封大小的小册子组成,每个小册子包含10个嵌入10 μ m至50 μ m聚合物微胶囊中的“一刮即嗅”增味剂,这些微胶囊位于小册子页面底部的棕色条带上。该工具的内部一致性和重测信度系数均 >0.90 。许多研究表明,该测试和相关测试对与多发病因相关的嗅觉功能的细微变化敏感,包括由于病毒、头部创伤和多种神经退行性疾病引起的那些变化。

[0833] 气味阈值测试使用强制选择单阶梯阈值过程评估气味阈值。该测试量化了玫瑰般气味的增味剂苯乙醇(PEA)的检测阈值。使用该增味剂是因为其几乎没有刺激鼻内的三叉神经的倾向。这种测试对多种疾病引起的嗅觉障碍很敏感。

[0834] 这些测试是双向实施的(即,两个鼻孔同时进行)。在筛选/前瞻性观察期期间进行测试,以建立受试者的基线敏感性。随后确定随时间推移自该基线的变化程度。自基线的变化百分比用作每个测试的每个受试者的因变量。

[0835] MINI

[0836] 受试者接受了MINI(简短的结构化诊断访谈),以确认MDD的诊断并确定是否存在其他精神疾病。其实施时间为大约15分钟。

[0837] MGH-ATRQ

[0838] MGH-ATRQ用于确定MDD的难治性。MGH-ATRQ评估了用于当前重性抑郁发作的所有抗抑郁药物的持续时间和剂量是否适当。此外,MGH-ATRQ还按0%(根本未改善)至100%(完全改善)的量表评估改善程度。MGH-ATRQ由临床医生与受试者合作完成。

[0839] STOP-Bang问卷

[0840] STOP-Bang问卷是用于阻塞性睡眠呼吸暂停症(OSA)的简洁、易用、经验证且敏感的筛选工具。该调查问卷有8个项,涉及阻塞性睡眠呼吸暂停症的关键风险因素:打鼾、疲劳、睡眠中观察到的呼吸中断、高血压、身体质量指数、年龄、颈部大小和性别。STOP-Bang问题未指定回忆期。受试者对关于打鼾、疲劳、观察到的呼吸中断和高血压的问题(这些是基于STOP-BANG缩写词中的“STOP”项)回答是或否;这花费大约1分钟。

[0841] 研究现场人员对关于身体质量指数(是否大于35kg/m²)、年龄(是否大于50岁?)、颈围(男性是否大于17英寸[43cm],或者女性是否大于16英寸[41cm])和性别(是否为男性?)的问题回答是或否。

[0842] 通过对肯定回答的数量求和来计算总STOP-BANG评分,得到0至8的评分范围。STOP-Bang上的评分 ≥ 5 表示阻塞性睡眠呼吸暂停症的中度到重度风险(呼吸暂停低通气指数 >30)。

[0843] 现场独立资格评估

[0844] 在筛选/前瞻性观察期,独立精神病医生/心理医生通过电话对所有受试者进行现场独立资格评估,以确认抑郁症的诊断和研究资格。

[0845] IDS-C₃₀

[0846] 30项IDS-C₃₀被设计用于评估抑郁症状的严重程度。IDS评估由DSM-5指定的所有标准症状域,以诊断重性抑郁发作。这些评估可用于筛选抑郁症,尽管它们主要用作症状严重程度的度量。评估前的7天时间段是用于评估症状严重程度的通常时间范围。已在各种研究样本中建立IDS-C₃₀的心理测量特性。

[0847] 马萨诸塞州总医院女性生殖周期和激素问卷 (MGH- 女性RLHQ):模块I和月经周期跟踪

[0848] MGH- 女性RLHQ模块I (生育潜力、更年期状况和月经周期) 是旨在使关于生殖激素和状况的相关信息的最少收集标准化的简短问卷。它由临床医生完成。该信息可有利于对内源性和外源性生殖激素对MDD治疗过程的影响进行探索性分析,并潜在地告知注意在将来可能患有MDD的妇女。

[0849] 在时间和事件计划表中指定的研究访视中记录月经周期跟踪(最后一个月经期的开始日期)。

[0850] PAQ

[0851] 使用PAQ评估受试者在筛选/前瞻性观察期期间对其口服抗抑郁药治疗方案的依从性。这是简短的受试者报告的2项结果度量,由德克萨斯大学西南医学中心 (University of Texas Southwestern Medical Center) 开发,用于评估受试者服药的频率,以及他/她在过去2周内是否对其抗抑郁药治疗方案做出了任何改变。通过添加对问题1c至1f的回答选择来计算总分,其中0=坚持,1或更多=不坚持。

[0852] 样品收集和处理

[0853] 样本收集的实际日期和时间记录在eCRF或实验室申请表中。如果经由留置套管收集血液样本,则从套管中取出适量(1mL) 稍大于锁的死空间体积的血清血液流体,并在每次采集血液样本之前将其丢弃。收集血液样本后,用0.9%的氯化钠(美国药典(USP) (或同等标准)) 冲洗套管,并充入等于锁的死空间体积的体积。

[0854] 受试者完成/退出

[0855] 完成

[0856] 如果受试者在4周双盲诱导期结束时完成MADRS评估(即,第28天MADRS),则认为他或她已完成研究的双盲诱导期。在双盲诱导期完成之前由于任何原因过早中止研究治疗的受试者不被认为已完成研究的双盲诱导期。如果进入随访期的受试者已在随访期的第24周完成MADRS评估,则认为他或她已完成研究的该时期。

[0857] 退出研究

[0858] 受试者由于以下原因中的任一种而退出研究:

[0859] 1. 失去随访

[0860] 2. 同意退出

[0861] 3. 方案违背过程(根据具体情况确定)

[0862] 4. 揭盲(双盲诱导期)

[0863] 5.没有疗效

[0864] 6.研究者或申办方认为(例如,出于安全性或耐受性原因,例如不良事件),中止研究符合受试者的最佳利益。

[0865] 7.受试者怀孕

[0866] 8.研究因无效被申办方终止

[0867] 9.死亡

[0868] 如果对受试者失去随访,则研究现场人员做出一切合理的努力来联系受试者并确定停止/退出的原因。

[0869] 当受试者在完成研究之前退出时,记录退出的原因。分配给退出受试者的研究药物不会被分配给另一个受试者。如果受试者在双盲诱导期结束之前出于同意退出之外的原因退出研究,则在停药日期后的1周内进行提前退出访视,然后进入随访期。

[0870] 安全性分析

[0871] 使用安全性分析集分析双盲诱导期的安全性数据。

[0872] 不良事件

[0873] 研究者在eCRF中用于识别不良事件的逐字术语是用MedDRA编码的。所有报告的在双盲诱导期期间开始的不良事件(即,TEAE和自基线起恶化的不良事件)都包括在分析中。对于每个不良事件,通过治疗组汇总了经历给定事件的至少1次发生的受试者的百分比。分别汇总了在随访期期间发生的不良事件。

[0874] 单独地检查特别关注的TEAE。SAP中列出了特别关注的AES。分别汇总了死亡的受试者、由于不良事件而中止治疗的受试者或出现严重或危急不良事件的受试者。

[0875] 临床实验室测试

[0876] 实验室数据按实验室测试的类型进行汇总。在实验室数据的总结中使用了参考范围和明显异常的结果(在统计分析计划中规定)。在研究的每个时期,在基线和每个计划时间点处计算每种实验室分析物的描述性统计。示出了相对于基线结果的变化。提供了异常的频率列表。提供实验室结果超出参考范围和明显异常结果的受试者列表。

[0877] ECG

[0878] 借助于描述性统计和频率列表评估对心血管变量的影响。这些表包括观察值和自基线值的变化。

[0879] 心电图数据通过ECG参数汇总。在基线处计算描述性统计,并且计算在每个计划时间点处观察到的值和自基线的变化。制作了异常的频率列表。

[0880] 使用以下校正方法分析的ECG变量为心率、PR间期、QRS间期、QT间期和QTc间期:QT根据Bazett公式(QTcB)和QTcF校正。

[0881] 在每个计划的时间点,对QTc间期和自双盲基线变化的描述性统计进行汇总。汇总了QTc间期>450毫秒、>480毫秒或>500毫秒的受试者的百分比,以及QTc间期自基线增加<30毫秒、30-60毫秒或>60毫秒的受试者的百分比。

[0882] 报告了自基线读数变化的ECG波形中的所有重要异常(例如,T波形态的变化或U波的出现)。

[0883] 生命体征

[0884] 在每个计划的时间点,对温度、脉搏/心率、呼吸频率、脉搏血氧定量和血压(收缩

压和舒张压) (仰卧) 值的描述性统计以及自基线的变化进行汇总。汇总了值超过临床重要限值的受试者的百分比。

[0885] 鼻腔检查

[0886] 由治疗组列出了基线鼻腔检查(包括上呼吸道/咽喉)的发现变化。检查提供了基于目视检查鼻孔、鼻粘膜和咽喉是否有鼻红斑、鼻液溢、鼻炎、毛细血管/血管破裂和鼻出血的评级(无、轻度、中度或重度)。由治疗组提供每个检查的评分自双盲基线的变化的移位表。

[0887] 鼻症状问卷

[0888] 由治疗组针对每个计划的时间点对鼻症状问卷的评分进行描述性汇总。

[0889] C-SSRS

[0890] 基于C-SSRS的与自杀相关的想法和行为由治疗组在关联表和移位表中汇总。由治疗组定义并描述性地汇总了自杀意念和自杀行为的单独终点。未估算缺失的评分。

[0891] CADSS、BPRS+和MOAA/S

[0892] 在每个计划的时间点对每个评分的描述性统计和给药前的变化进行汇总。

[0893] 出院准备的临床总体评估、PWC-20、BPIC-SS、UPSIT和气味阈值测试

[0894] 在每个计划的时间点对每个评分的描述性统计和自基线的变化和/或变化百分比进行汇总。

[0895] 认知测试

[0896] 在每个计划的时间点对认知域评分的描述性统计和自基线的变化进行汇总。

[0897] 不良事件定义和分类

[0898] 不良事件是在施用药物(研究性或非研究性)产品的临床研究受试者中发生的任何不良医学事件。不良事件不一定与治疗有因果关系。因此,不良事件可以是与使用药物(研究性或非研究性)产品暂时相关的任何不利且非预期的体征(包括异常发现)、症状或疾病,无论是否与该药物(研究性或非研究性)产品相关(根据国际医药法规协和会[ICH]的定义)。这包括任何新出现的或严重程度或频率较基线情况恶化的事件,或诊断过程的异常结果,包括实验室检测异常。

[0899] 基于ICH和EU的《人用医药产品药物警戒指南》的严重不良事件是任何剂量下的任何不良医学事件:

[0900] • 导致死亡

[0901] • 是危及生命的(例如,受试者在事件发生时有死亡风险。“危及生命的”不是指假设如果更严重则可能导致死亡的事件。)

[0902] • 需要住院或延长现有住院时间

[0903] • 导致持久性或显著能力丧失/无力

[0904] • 是先天性异常/出生缺陷

[0905] • 是经由医药产品的任何感染原的可疑传播

[0906] • 在医学上很重要*

[0907] *应当运用医学和科学判断来决定速报制度是否也适用于其他情况,例如可能不会立即危及生命或导致死亡或住院但可能危及受试者或可能需要干预以防止上述定义中列出的其他结果之一的重要医疗事件。这些通常应被认为是严重的。

[0908] 如果发生了严重和意外的不良事件,并且有证据表明研究药物和该事件之间存在因果关系(例如,由过敏反应导致的死亡),则该事件被报告为严重和意外的可疑不良反应,即使它是研究终点的组成部分(例如,全因死亡率)。

[0909] 如果性质或严重程度与适用的产品参考安全信息不一致,则认为不良事件未列出。对于艾司氯胺酮,不良事件的预期性由其是否列于研究者手册的“参考安全信息”部分来确定。

[0910] 对于度洛西汀、艾司西酞普兰、舍曲林和文拉法辛XR,不良事件的预期性由其是否列于SmPC或美国处方信息中决定。

[0911] 如果根据下面列出的属性定义,该属性是可能的、很可能的或非常可能的,则认为不良事件与药物的使用相关。

[0912] 不相关:与药物的使用不相关的不良事件。

[0913] 可疑:更可能有替代解释的不良事件,例如伴随药物、伴随疾病或时间关系表明因果关系不太可能。

[0914] 可能的:可能由于使用该药物引起的不良事件。替代解释(例如,伴随的药物、伴随的疾病)是不确定的。时间上的关系是合理的;因此,不能排除因果关系。

[0915] 很可能的:可能由于使用该药物引起的不良事件。时间上的关系是暗示性的(例如,通过去激发来证实)。替代解释不太可能是,例如,伴随的药物、伴随的疾病。

[0916] 非常有可能:不良事件被列为可能的不良反应,并且不能用替代解释(例如,伴随的药物、伴随的疾病)合理地解释。时间上的关系是非常有暗示性的(例如,通过去激发和再激发来证实)。

[0917] 使用以下一般类别描述符对严重度进行评估:

[0918] 轻度:意识到容易忍受的症状,将不适感降到最低,并且不干扰日常活动。

[0919] 中度:存在足以干扰正常活动的不适感。

[0920] 重度:极度痛苦,导致严重的功能障碍或丧失能力。阻止了正常的日常活动。

[0921] 研究者使用临床判断来评估受试者未直接经历的事件(例如,实验室异常)的严重程度。

[0922] 特殊报告情况

[0923] 可能需要速报制度和/或安全性评价的有关申办方研究药物的所关注安全事件包括但不限于:

[0924] 申办方研究药物的过量

[0925] 申办方研究药物的可疑滥用/误用

[0926] 无意或意外接触申办方研究药物

[0927] 涉及申办方产品的药物差错(受试者/患者是否接触申办方研究药物,例如名字混淆)

[0928] 在eCRF中记录了特殊报告情况。在eCRF的严重不良事件页面上记录满足严重不良事件标准的任何特殊报告情况。

[0929] 过程:所有不良事件

[0930] 所有不良事件和特殊报告情况,无论是严重还是不严重,都是从获得签署并注明日期的ICF时开始报告的,直到完成受试者的最后一次研究相关过程(其可能包括联系以进

行安全性随访)。使用严重不良事件表报告严重不良事件,包括在最后一剂研究药物后30天内自发向研究者报告的那些不良事件。申办方评估了研究者自发报告的超出方案规定时间范围的任何安全信息。

[0931] 满足严重不良事件定义的所有事件均被报告为严重不良事件,而不管它们是否为方案特异性评估。记录并报告了预期事件。

[0932] 所有不良事件,无论其严重性、严重程度或与研究药物的假定关系如何,均使用医学术语记录在源文档和eCRF中。如果可能的话,当体征和症状由常见病因引起(例如,咳嗽、流鼻涕、打喷嚏、喉咙痛和头部充血应报告为“上呼吸道感染”)时进行诊断。研究者在eCRF中记录了他们对不良事件与研究疗法之间关系的看法。不良事件管理所需的所有措施均记录在源文档中并报告。

[0933] 申办方承担了向监管机构适当报告不良事件的责任。

[0934] 对于所有门诊期的研究,包括开放标签研究,向受试者提供“钱包(研究)卡”,并指示他们在研究期间随身携带该卡,该卡写明以下项:

- [0935] • 研究编号
- [0936] • 用当地语言声明受试者正在参与临床研究
- [0937] • 研究者姓名和24小时联系电话
- [0938] • 当地申办方的姓名和24小时联系电话号码(仅适用于医务人员)
- [0939] • 站点编号
- [0940] • 受试者编号
- [0941] • 紧急揭盲所需的任何其他信息

[0942] 严重不良事件

[0943] 研究期间发生的所有严重不良事件由研究现场人员在了解事件后24小时内报告给适当的申办方联系人。

[0944] 所有在研究结束时尚未解决的严重不良事件,或在受试者停止参与研究后仍未解决的严重不良事件,都将进行随访,直至出现以下任何情况:

- [0945] • 事件已解决
- [0946] • 事件已稳定
- [0947] • 如果基线值/状态可用,则事件返回基线
- [0948] • 事件可归因于研究药物以外的药剂或与研究行为无关的因素
- [0949] • 不太可能获得任何额外信息(受试者或医疗保健从业者拒绝提供额外信息,在通过随访努力证明尽职调查后失去随访)

[0950] 由医药产品引起的任何感染原的可疑传播报告为严重不良事件。在受试者参与研究过程中发生的任何需要住院(或延长住院)的事件均被报告为严重不良事件,但以下住院情况除外:

[0951] • 并非旨在治疗急性疾病或不良事件的住院(例如,出于社会原因,诸如待安置在长期护理机构中)

[0952] • 在进入研究之前计划的手术或过程(必须记录在eCRF中)。在签署ICF之前计划的住院,以及计划住院的潜在病症尚未恶化的住院,均不视为严重不良事件。任何导致原计划住院时间延长的不良事件将被报告为新的严重不良事件。

[0953] 为方便起见,研究者能够选择在治疗期的持续时间内让受试者住院。

[0954] 无论事件是预期的还是与研究药物相关,研究中受试者的死亡原因都被认为是严重不良事件。

[0955] 怀孕

[0956] 研究现场人员应在了解事件后24小时内,使用适当的怀孕通知表,将妊娠期的所有初始报告报告给申办方。异常妊娠期结果(例如,自然流产、死胎和先天性异常)被认为是严重不良事件,并且将使用严重不良事件表进行报告。在研究期间怀孕的任何受试者都应立即中止研究,并中止进一步的研究治疗。

[0957] 因为研究药物对精子的影响未知,所以研究中包括的男性受试者的伴侣怀孕情况应由研究现场人员在了解事件后24小时内使用适当的怀孕通知表进行报告。

[0958] 需要关于妊娠结果和婴儿任何产后后遗症的随访信息。

[0959] 所有不良事件的总结

[0960] 双盲期期间所有治疗期不良事件 (TEAE) 的总体总结示于表18中。总的来说,艾司氯胺酮+口服AD组中84.3%的受试者和活性对照剂组中60.6%的受试者在双盲期期间经历了至少一次TEAE。

[0961]

表 18: 治疗期不良事件的总体总结; 双盲诱导期 (研究 ESKETINTRD3002: 安全性分析集)		
	鼻内 Esk+口服 AD (N=115)	口服 AD+鼻内安慰剂 (N=109)
TEAE	97 (84.3%)	66 (60.6%)
可能与鼻内药物相关的 TEAE ^a	90 (78.3%)	39 (35.8%)
可能与口服抗抑郁药相关的 TEAE ^a	37 (32.2%)	26 (23.9%)
致死的 TEAE	0	0
1 级或更严重的 TEAE	1 (0.9%)	1 (0.9%)
导致鼻内药物召回的 TEAE ^b	8 (7.0%)	1 (0.9%)
导致口服抗抑郁药召回的 TEAE ^b	4 (3.5%)	0
^a 该类别中包括了可能、很可能、非常可能的研究药物关系。		
^b 在双盲诱导期开始并导致在随访期停药的不良事件被视为在双盲诱导期内的治疗期出现的。		
发生率基于至少经历一次不良事件的受试者数量, 而不是事件数量。		

[0962] 图6示出了在基线和终点处报告问题的受试者的百分比,如由EQ-5D-%L个体维度所确定的。

[0963] 针对下表19中的安全性分析集,由治疗组汇总在双盲期期间发生的治疗期不良事件(任一治疗组中 $\geq 5\%$ 的受试者)。双盲期期间艾司氯胺酮+口服AD组中最常见($\geq 20\%$)的TEAE是恶心(26.1%)、眩晕(26.1%)、味觉障碍(24.3%)和头晕(20.9%)。活性对照剂组中最常见的TEAE是头痛(17.4%)。

表 19: 另一治疗组中至少 5% 的受试者中的治疗期不良事件; 双盲诱导期 (研究 ESKETINTRD3002: 安全性分析集)

[0964]

	鼻内 Esk+口服 AD (N=115)	口服 AD+鼻内安慰剂 (N=109)
出现 TEAE 的受试者总数	97 (84.3%)	66 (60.6%)
神经系统疾病	72 (62.6%)	38 (34.9%)
味觉障碍	28 (24.3%)	13 (11.9%)
头晕	24 (20.9%)	5 (4.6%)
头痛	21 (18.3%)	19 (17.4%)
嗜睡	15 (13.0%)	7 (6.4%)
感觉异常	13 (11.3%)	1 (0.9%)
直立性眩晕	8 (7.0%)	1 (0.9%)
感觉迟钝	8 (7.0%)	1 (0.9%)
胃肠道疾病	52 (45.2%)	26 (23.9%)
恶心	30 (26.1%)	7 (6.4%)
呕吐	11 (9.6%)	2 (1.8%)
痢疾	10 (8.7%)	10 (9.2%)
口干	9 (7.8%)	3 (2.8%)
口服感觉迟钝	9 (7.8%)	1 (0.9%)
口服感觉异常	9 (7.8%)	1 (0.9%)
精神疾病	52 (45.2%)	20 (18.3%)
解离	14 (12.2%)	2 (1.8%)
焦虑症	12 (10.4%)	5 (4.6%)
失眠症	11 (9.6%)	6 (5.5%)
现实感丧失	9 (7.8%)	2 (1.8%)
妄想知觉	6 (5.2%)	0
错觉	6 (5.2%)	1 (0.9%)
耳及迷路疾病	34 (29.6%)	6 (5.5%)
眩晕	30 (26.1%)	3 (2.8%)
一般异常及施药部位状况	34 (29.6%)	14 (12.8%)

[0965]

情志失调	10 (8.7%)	1 (0.9%)
酒醉感	8 (7.0%)	1 (0.9%)
疲劳	5 (4.3%)	6 (5.5%)
呼吸道、胸部及纵膈疾病	25 (21.7%)	15 (13.8%)
咽喉刺激	9 (7.8%)	5 (4.6%)
鼻腔不适	8 (7.0%)	2 (1.8%)
眼疾病	18 (15.7%)	3 (2.8%)
视力模糊	14 (12.2%)	3 (2.8%)
调查研究	14 (12.2%)	4 (3.7%)
血压升高	11 (9.6%)	0
发生率基于至少经历一次不良事件的受试者数量, 而不是事件数量。		

[0966] 导致研究药物召回的不良事件

[0967] 有 9 名受试者 (8 名受试者在艾司氯胺酮+口服 AD 组, 1 名受试者在活性对照剂组) 因治疗期不良事件而停用双盲诱导期鼻内研究药物 (表 20)。艾司氯胺酮+口服 AD 组中有 4 名受试者因治疗期不良事件而停用双盲诱导期口服抗抑郁研究药物 (表 21)。艾司氯胺酮+口服

AD组中的3名受试者由于鼻内和口服AD药物两者而中止了双盲期。(汇总于表20和21中)。

表 20: 导致停用鼻内研究药物的治疗期不良事件; 双盲诱导期 (研究 ESKETINTRD3002: 安全性分析集)		
	鼻内 Esk+口服 AD (N=115)	口服 AD+鼻内安慰剂 (N=109)
出现导致停药的 TEAE 的受试者总数 ^a	8 (7.0%)	1 (0.9%)
精神疾病	4 (3.5%)	0
焦虑症	1 (0.9%)	0
抑郁症	1 (0.9%)	0
抑郁症状	1 (0.9%)	0
惊恐发作	1 (0.9%)	0
一般异常及施药部位状况	2 (1.7%)	0
药物不耐受	1 (0.9%)	0
酒醉感	1 (0.9%)	0
神经系统疾病	2 (1.7%)	0
头晕	1 (0.9%)	0
头痛	1 (0.9%)	0
耳及迷路疾病	1 (0.9%)	0
眩晕	1 (0.9%)	0
胃肠道疾病	1 (0.9%)	0
恶心	1 (0.9%)	0
受伤、中毒和手术并发症	1 (0.9%)	0
多发性损伤	1 (0.9%)	0
皮肤及皮下组织异常	0	1 (0.9%)
全身性皮疹	0	1 (0.9%)
a 在双盲诱导期开始并导致在随访期停药的不良事件被视为在双盲诱导期内的治疗期出现的。 发生率基于至少经历一次不良事件的受试者数量, 而不是事件数量。		

表 21: 导致停用口服抗抑郁药的治疗期不良事件; 双盲诱导期 (研究 ESKETINTRD3002: 安全性分析集)		
	鼻内 Esk+口服 AD (N=115)	口服 AD+鼻内安慰剂 (N=109)
出现导致停药的 TEAE 的受试者总数 ^a	4 (3.5%)	0
精神疾病	2 (1.7%)	0
抑郁症状	2 (1.7%)	0
一般异常及施药部位状况	1 (0.9%)	0
药物不耐受	1 (0.9%)	0
受伤、中毒和手术并发症	1 (0.9%)	0
多发性损伤	1 (0.9%)	0
a 在双盲诱导期开始并导致在随访期停药的不良事件被视为在双盲诱导期内的治疗期出现的。 发生率基于至少经历一次不良事件的受试者数量, 而不是事件数量。		

[0971] 严重不良事件

[0972] 在双盲期期间,2名受试者经历了严重治疗期不良事件。活性对照剂组中的1名受试者经历了位置性眩晕,这被认为与鼻内安慰剂和口服AD有怀疑关系。艾司氯胺酮+口服AD组中的1名受试者因摩托车事故多处受伤(并在正式数据库锁定后死亡)。该事件被认为与艾司氯胺酮无关,并且与口服AD有怀疑关系。

[0973] 艾司氯胺酮+口服AD组中的1名受试者在最后一次鼻内施用艾司氯胺酮后83天的随访期期间经历了脑出血。这被认为与艾司氯胺酮有怀疑关系而与口服AD无关。

[0974] 血压

[0975] 艾司氯胺酮组在给药后大约40分钟时短暂性血压升高到峰值,并且在90分钟时恢复到正常范围。收缩BP的最大平均增加值(在所有给药天数内)在艾司氯胺酮+口服AD组中为11.6,并且在活性对照剂组中为5.0。舒张BP的最大平均增加值(在所有给药天数内)在艾司氯胺酮组中为8.1,并且在活性对照剂组中为4.5。图7和图8示出了在双盲期中治疗组的测量血压随时间推移的平均值。

[0976] 临床医师主持的解离症状量表(CADSS)

[0977] 在每次给药开始前、给药后40分钟和1.5小时测量临床医生主持的解离状态量表(CADSS)。CADSS用于评估治疗后出现的解离症状和感知变化,并且总分在0至92的范围内,其中较高的评分表示较严重的病症。通过CADSS测得的解离和感知变化症状表明,这些症状在开始给药后不久发作,并在给药后1.5小时消退(如图9所示)。

[0978] 修正的观察者警觉/镇静评估(MOAA/S)

[0979] 修正的观察者警觉/镇静评估(MOAA/S)用于测量治疗期出现的镇静,其与美国麻醉医师协会(ASA)连续性定义的镇静水平相关。MOAA/S评分的范围从0(对疼痛刺激无反应;对应于ASA连续性中的全身麻醉)到5(容易对以正常音调说出的名字有反应[清醒];对应于ASA连续性中的最小镇静)。通过MOAA/S来衡量的镇静表明,在给药后1.5小时即可消除镇静(如图10所示)。

[0980] 药代动力学

[0981] 收集大约2mL的静脉血液样本,用于在时间和事件计划表中指定的时间点测量艾司氯胺酮、去甲艾司氯胺酮和其他代谢物(如有必要)的血浆浓度。记录PK血液采样的确切日期和时间。

[0982] 通过申办方或在申办方的监督下,使用经验证的、特异性的、非手性的和灵敏的液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)方法分析血浆样本,以确定艾司氯胺酮(和去甲艾司氯胺酮,如有必要)的浓度。如果需要,使用合格的研究方法对一些血浆样本进行分析,以记录其他分析物(例如,循环代谢物或苯甲地那铵)的存在。此外,血浆PK样本可被储存,以供将来分析代谢谱。

[0983] 药代动力学参数

[0984] 使用群体PK建模分析艾司氯胺酮(和去甲艾司氯胺酮,如有必要)的血浆浓度-时间数据。估计基本PK参数的典型群体值(例如,艾司氯胺酮清除率分布体积)以及个体间变异性。探索了受试者人口统计、实验室参数值和其他协变量对艾司氯胺酮的PK的影响。

[0985] 药代动力学/药效动力学评价

[0986] 评估了艾司氯胺酮的MADRS总分(以及可能选择的不良事件作为附加PD参数)与PK

量度之间的关系。如果图形分析中存在任何视觉趋势,则应用合适的模型来描述暴露-效应关系。

[0987] 生物标记、药物基因组学 (DNA) 和表达 (RNA) 评价

[0988] 在研究期间,在时间和事件计划表中指示的时间点收集血液以评估生物标记。在给药前收集生物标记血液样本。优选的是,受试者在样本收集当天坚持低脂肪饮食。

[0989] 在血液中,研究了与(但不限于)免疫系统活性、下丘脑-垂体-肾上腺 (HPA) 轴激活、神经营养因子和代谢因子相关的生物标记(蛋白质、代谢物和核糖核酸[RNA])。在不增加所收集血液的总体积的情况下,根据科学信息或技术创新来添加或删除生物标记。

[0990] 在时间和事件计划表中指示的时间点收集用于DNA分析的血液样本,以评估与抑郁症相关的途径(例如,HPA轴、炎症、生长因子、单胺转运蛋白、离子通道和昼夜节律)中基因的遗传和表观遗传变异。仅对筛选样本进行基因分型;可对任何/所有收集的样本进行药物基因组学和表观遗传学评价。

[0991] DNA样本用于与艾司氯胺酮、口服抗抑郁药、TRD或MDD相关的研究。它们还可用于开发与艾司氯胺酮、口服抗抑郁药、TRD或MDD相关的测试/测定。药物基因组学研究包括分析一个或多个候选基因的分析,或分析整个基因组中(视情况而定)与艾司氯胺酮、口服抗抑郁药、TRD或MDD临床终点相关的遗传标记。

[0992] 医疗资源利用

[0993] 在研究的随访期收集与医疗接触相关的医疗资源利用数据。排除了方案规定的过程、测试和接触。所收集的数据可用于进行探索性经济分析,并且包括:(a) 医疗护理接触的次數和持续时间,包括手术和其他所选择的过程(住院和门诊);(b) 住院时间(住院总天数,包括病房的持续时间;例如,重症监护病房);(c) 诊断和治疗测试和过程的数量和特征,和/或(d) 门诊医疗接触和治疗(包括医生或急诊室就诊、测试和过程以及药物)。

[0994] 药代动力学分析

[0995] 列出了所有受试者的血浆艾司氯胺酮(和去甲艾司氯胺酮,如有必要)的浓度。使用群体PK建模分析艾司氯胺酮(和去甲艾司氯胺酮,如有必要)的血浆浓度-时间数据。数据可能已与其他所选研究的数据组合以支持相关的结构模型。估计基本PK参数的典型群体值以及个体间变异性。探索了受试者人口统计、实验室参数值和其他协变量对艾司氯胺酮的PK的影响。

[0996] 药代动力学/药效学分析

[0997] 评估了艾司氯胺酮的MADRS总分(以及可能选择的不良事件作为附加PD参数)与PK量度之间的关系。如果图形分析中存在任何视觉趋势,则应用合适的模型来描述暴露-效应关系。

[0998] 生物标记和药物基因组学分析

[0999] 汇总了基线生物标记值以及到时间和事件计划表中指定的时间点时自基线生物标记值的变化。探索性分析可包括比较治疗组之间的生物标记量度以及与基线的相关性,以及在疗效和其他量度方面自基线生物标记值的变化。另外的探索性分析也可包括基线和生物标记量度自基线到临床反应、反应的维持/稳定、复发和无反应的变化之间的关系。

[1000] 药物基因组学分析还可包括候选基因分析或与治疗反应、反应的维持/稳定、复发、无反应和MDD/TRD相关的全基因组关联分析。表达分析可包括测试已知的信使RNA/微

RNA (mRNA/miRNA) 转录物或与抗抑郁治疗反应和MDD/TRD相关的全转录组分析。

[1001] 用于分析的统计方法

[1002] 下面概述了用于分析疗效和安全性数据的统计方法的一般描述。在双盲诱导期结束时,数据库被锁定用于该时期的分析和报告。受试者治疗分配仅透露给申办方的研究人员。在所有受试者都完成了直到随访期的研究参与之前,研究者和现场人员对治疗分配不知情。

[1003] 主要疗效和安全性分析集如下:

[1004] 完整分析集:在双盲诱导期内接受至少1剂鼻内研究药物和1剂口服抗抑郁药的所有随机受试者。

[1005] 安全性分析集:在双盲诱导期内接受至少1剂鼻内研究药物或1剂口服抗抑郁药的所有随机受试者。

[1006] 假设艾司氯胺酮和活性对照剂之间的MADRS总分的双盲诱导期治疗差异为6.5个点,标准偏差为12,单侧显著性水平为0.0125,退出率为25%,计算本研究计划的最大样本量。最多需要将约98名受试者随机分配到每个治疗组,使用固定设计达到90%的功效,而无需中期分析。该计算中所用的治疗差异和标准偏差基于ESKETINTRD2003研究的A组结果和临床判断。

[1007] 样本量重新估计或因无效被停止的中期分析

[1008] 在将研究中的66名受试者(每个治疗组大约33名受试者)随机分配之后4周进行一次揭盲中期分析。预计当时,完整分析集中的大约50名受试者将已完成研究的双盲诱导期(每个治疗组大约25名受试者)。监测退出率以确保在中期分析中包括足够数量的受试者。中期分析的目的是重新估计样本量或由于无效而停止研究。可调整样本量以获得所需的功效,同时保持对总体I类误差的控制。为该研究计划的最大样本量为每个治疗组98名。

[1009] 开发了严格的中期统计分析计划(SAP)和图表,详细描述了基于中期数据和如何执行分析的用于样本量重新估计的算法。IDMC执行中期分析并基于中期SAP中定义的规则对任何样本量调整提出建议。IDMC(或统计支持组的统计学家)将对样本量的任何改变告知IWRS供应商,以确保适当数量的受试者参加了本研究。进行临床研究的研究地点没有艾司氯胺酮团队成员或工作人员被告知中期分析的结果以及对样本量进行的任何调整。

[1010] 制定过程,以确保中期分析的结果不影响研究、研究者或受试者的行为。

[1011] 功效分析

[1012] 对完整分析集进行疗效分析,其包括在双盲诱导期内接受至少1剂鼻内研究药物和1剂口服抗抑郁研究药物的所有随机受试者。

[1013] 使用MMRM分析主要疗效变量,即双盲诱导期内第4周MADRS总分自基线的变化。该模型包括基线MADRS总分作为协变量,以及治疗、国家、抗抑郁药类别(SNRI或SSRI)、天数和日治疗相互作用作为固定效应,以及随机受试者效应。使用适当的对比进行艾司氯胺酮+口服抗抑郁药组与口服抗抑郁药+鼻内安慰剂的比较。

[1014] 对于EU档案,主要疗效分析是基于使用末次观察推进(LOCF)数据进行的协方差分析(ANCOVA)模型。该模型包括治疗因素、国家和口服抗抑郁药的类别(SNRI或SSRI)和基线MADRS总分作为协变量。使用适当的对比进行艾司氯胺酮+口服抗抑郁药组与鼻内安慰剂+口服抗抑郁药的比较。

[1015] 在监管接受PHQ-9作为关键次要终点的情况下,使用与上述MADRS总分相同的模型,分析3个关键次要疗效终点中的第一个,即在双盲诱导期内第4周PHQ-9总分自基线的变化。

[1016] 对于第二关键次要疗效终点的分析,使用针对国家和抗抑郁药类别(SNRI或SSRI)进行的Cochran-Mantel-Haenszel卡方检验调整,将在艾司氯胺酮+口服抗抑郁药组中在双盲诱导期的持续时间内维持的到第2天表现出临床反应开始的受试者的比例与口服抗抑郁药+鼻内安慰剂组进行比较。临床反应被定义为到第2天(即,服用第一剂双盲鼻内药物后的那天)MADRS总分改善 $\geq 50\%$,其持续到双盲期结束。在双盲诱导期结束之前中止研究的受试者不被认为具有维持的临床反应。

[1017] 使用ANCOVA分析第三关键次要疗效终点,即双盲诱导期内第4周SDS总分自基线的变化。该模型包括治疗因素、国家和口服抗抑郁药的类别(SNRI或SSRI)和基线SDS总分作为协变量。使用适当的对比进行每个鼻内艾司氯胺酮+口服抗抑郁药组与口服抗抑郁药+鼻内安慰剂的比较。分别汇总了对问题H1至H3的回答。

[1018] 应用串行网守(固定序列)方法来调整多重性并严格控制主要疗效终点和3个关键次要疗效终点(PHQ-9总分的变化、临床反应的开始以及SDS总分的变化)中的I类误差。

[1019] 每次访视时汇总反应率和缓解率。

[1020] 基于LOCF数据,使用ANCOVA模型,以国家和抗抑郁药类别(SNRI或SSRI)作为因素,并且以相应的基线评分(在CGI-S的情况下为未排序的评分)作为协变量,分析在双盲诱导期结束时GAD-7总分自基线的变化以及CGI-S评分自基线的变化等级。

[1021] 随时间推移,对EQ-5D-5L数据的维度评分、健康状况指数以及总体健康状况评分进行了汇总。

[1022] 另外,对双盲诱导期内所有访视的所有疗效终点的评分进行汇总。提供汇总以示出相关亚组(例如,抗抑郁药类别SNRI和SSRI)之间效果的一致性。

[1023] 美国亚群的分析—临床疗效和安全性

[1024] 在总体分析中,与AD+PBO相比,ESK+AD在主要疗效终点(即,MADRS总分自基线的变化)方面表现出统计意义上显著且有临床意义的优越性(Montgomery,British Journal of Psychiatry,1979年,第134卷:第382-389页)。在该分析中,仅在美国患者中分析这些治疗组的疗效和安全性,并且评估美国人群和总体研究人群之间的疗效和安全性差异。

[1025] A. 结果

[1026] 对于临床医生评定的评估,在基线处,以及第2天(给药后约24小时)、第8天、第15天、第22天和第28天实施MADRS。类似地,在基线处、第4天、第8天、第11天、第15天和第22天以及在4周双盲终点处实施临床总体印象-严重程度(CGI-S)量表(Guy W.ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology(028Clinical Global Impressions [CGI]),第1976卷,第218-222页)。

[1027] 对于患者评定的评估,在基线处、第15天和第28天实施9项患者健康问卷-9(PHQ-9)(Spitzer,JAMA,1999年,第282卷第18期,第1737-1744页)和Sheehan残疾量表(SDS)(Sheehan DV,The Anxiety Disease,“A Leading Psychiatrist Offers New Hope for Victims of Severe Anxiety”,New York,NY:Charles Scribner&Sons,1983年)。

[1028] B. 患者人口统计特征/疾病特征

[1029] 纳入标准包括18岁至64岁(包括端值在内)的成人,这些成人满足按简明国际神经精神访谈确认的MDD的DSM-5诊断标准,以及临床医生评定的抑郁症症状清单,30项总分 ≥ 34 (中度至重度抑郁症)

[1030] 患者必须已患有TRD并且在筛选期结束时无反应,定义为从第1周到第4周的MADRS总分改善 $\leq 25\%$,第2周和第4周的MADRS总分 ≥ 28 。

[1031] 在91名美国患者中,46名接受了ESK+AD,44名接受了AD+PBO,还有1名未服药。2个治疗组之间的基线患者人口统计特征和疾病特征通常相似。参见表22。总体平均年龄为44.1岁,大约三分之二(61.1%)的患者为女性,并且大多数(83.3%)的患者为白种人。MDD诊断的平均年龄为27.5岁,表明平均有 >15 年的抑郁症病史。基线MADRS、CGI-S和PHQ-9评分与患有TRD的人群一致。

表 22: 基线患者人口统计特征和疾病特征

参数	ESK+AD (n=46)	AD+PBO (n=44)
年龄, 岁, 平均值 (SD)	43.4 (13.5)	44.7 (12.4)
性别, n (%)		
男性	17 (37.0)	18 (40.9)
女性	29 (63.0)	26 (59.1)
种族, n (%)		
白种人	38 (82.6)	37 (84.1)
黑种人或美籍非裔	6 (13.0)	5 (11.4)
亚洲人	1 (2.2)	1 (2.3)
混血	1 (2.2)	1 (2.3)
口服抗抑郁药的类别, n (%) [†]		
SNRI	27 (58.7)	26 (59.1)
SSRI	19 (41.3)	18 (40.9)
当前发作的持续时间, 周, 平均值 (SD)	132.2 (109.8)	177.6 (252.4)
MDD 诊断时的年龄, 岁, 平均值 (SD)	25.5 (11.8)	29.5 (14.0)
MADRS 总分, ^a 平均值 (SD)	36.6 (5.9)	36.0 (6.0)
CGI-S, ^b 平均值 (SD)	4.8 (0.6)	4.8 (0.7)
SDS 导出的总分, ^c 平均值 (SD)	23.4 (4.5)	24.1 (4.9)
PHQ-9 总分, ^d 平均值 (SD)	20.2 (3.3)	20.9 (3.8)
^a MADRS 总分的范围为 0 至 60; 评分越高表明病症越严重。 ^b CGI-S 评分范围为 1 (正常, 完全没有病) 至 7 (最严重的疾病患者)。 ^c SDS 总分的范围为 0 至 30, 其中 0=未受损, 并且 30=高度受损。 ^d PHQ-9 总分的范围为 0 至 27; 评分越高表明抑郁越严重。		

[1032] C. 疗效

[1034] 通过测量MADRS总分、SDS评分、PHQ-9评分和CGI-S评分来确定疗效。对于MADRS总分、SDS评分和PHQ-9评分,治疗效果测试基于重复测量混合效应模型(MMRM),以自基线的变化作为反应变量,并以治疗的固定效应模型项(ESK+AD、AD+PBO)、天数、口服抗抑郁药物类别(5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂[SNRI]或选择性5-羟色胺再摄取抑制剂

[SSRI])、每日治疗量和基线值作为协变量。对于CGI-S评分,治疗效果的测试基于对末次观察推进(LOCF)的协方差分析(ANCOVA)模型,以自基线的变化等级作为反应变量,以治疗因素(ESK+AD、AD+PBO)和口服抗抑郁药类别(SNRI或SSRI)以及基线值(未排序)作为协变量。对于每次分析,负差异有利于艾司氯胺酮鼻腔喷雾+新的口服AD。

[1035] 结果表明,在4周的双盲诱导期期间,两个治疗组的MADS总分的最小二乘(LS)平均值变化均降低。参见图11。

[1036] 在给药后约24小时(第2天)和第28天,治疗效果表明,ESK+AD组更有优势,其中差异在第28天达到统计显著性。参见表23。LS平均值差(SE)在给药后约24小时(第2天)为-1.6(2.15;P=0.225),在第28天为-5.5(2.58;P=0.017)。

[1037]

表 23: 患有 TRD 的美国患者的 MADRS 总分 (观察到的病例) 自基线的变化		
MADRS 参数	ESK+AD (n=46)	AD+PBO (n=44)
基线处的总分	36.6 (5.9)	36.0 (6.0)
第 2 天 (初次给药后约 24 小时) 的变化		
LS 平均值变化	-10.4	-8.8
与安慰剂鼻腔喷雾+新口服 AD 的 LS 平均值差 (SE)		-1.6 (2.15)
P 值		0.225
第 28 天的变化		
LS 平均值变化	-19.2	-13.7
与安慰剂鼻腔喷雾+新口服 AD 的 LS 平均值差 (SE)		-5.5 (2.58)
P 值		0.017
MADRS 总分的范围为 0 至 60; 评分越高表明病症越严重。AD, 抗抑郁药; ESK, 艾司氯胺酮鼻腔喷雾; LS, 最小二乘; MADRS, 蒙哥马利-阿斯伯格抑郁评定量表; PBO, 安慰剂鼻腔喷雾; SE, 标准误差。		

[1038] 在第4天,在2个治疗组之间观察到如通过CGI-S来衡量的抑郁疾病的严重程度改善的统计意义上的显著差异(P=0.015)。该差异在初次给药后4周接近显著性(p=0.070)。参见表24。

[1039]

表 24: 如用 CGI-S 评估的患有 TRD 的美国患者的抑郁疾病 (LOCF) 的临床医生评定的严重程度的变化。		
CGI-S 参数	ESK+AD (n=46)	AD+PBO (n=44)
基线		
N	45	44
中值 (范围)	5.0 (4, 6)	5.0 (4, 6)
初次给药后第 4 天		
N	42	38
中值 (范围)	4.0 (2, 6)	4.0 (3, 6)
初次给药后第 4 天自基线的变化		
N	42	38
中值 (范围)	0.0 (-3, 0)	0.0 (-2, 1)
单侧 P 值	0.015	
4 周双盲终点		
N	44	44
中值 (范围)	3.0 (1, 6)	4.0 (1, 6)
从基线到 4 周双盲终点的变化		
N	44	44
中值 (范围)	-1.5 (-5, 1)	-1.0 (-4, 1)
单侧 P 值	0.070	
CGI-S 评分范围为 1 (正常, 完全没有病) 至 7 (最严重的疾病患者)。AD, 抗抑郁药; 临床总体印象-严重程度; ESK, 艾司氯胺酮鼻腔喷雾; LOCF, 末次观察推进; Max, 最大值; Min, 最小值; PBO, 安慰剂鼻腔喷雾。		

[1040] 在两个治疗组中, 抑郁疾病的患者评定严重程度降低, 但在第 28 天 ESK+AD 组中降低的幅度更大。参见图 12。在基线处的平均 PHQ-9 评分, 在 ESK+AD 组中为 20.2, 并且在 AD+PBO 组中为 20.9。在第 28 天, 平均 PHQ-9 总分分别为 8.0 和 11.7。PHQ-9 中的 LS 平均值差 (SE) 为 -3.1 (1.52; P=0.024)。

[1041] 两个治疗组的功能障碍均有所下降, 但在第 28 天, ESK+AD 组中的改善幅度更大。参见图 13。基线处的平均 SDS 评分在 ESK+AD 组中为 23.4, 在 AD+PBO 组中为 24.1。在第 28 天, 得到的平均 SDS 总分分别为 9.7 和 16.7。SDS 总分的 LS 平均值差 (SE) 为 -5.2 (2.13; P=0.009)。

[1042] D.LS 安全性

[1043] 经由治疗时出现的不良事件 (TEAE)、严重 AE、生命体征、如通过简明精神病评定量表 (BPRS) 评估的精神症状、通过临床医生主持的解离状态量表 (CADSS) 来衡量的解离以及出院准备来评估安全性。

[1044] 总的来说, 在 ESK+AD 组的 91.3% 的患者和 AD+PBO 组的 77.3% 的患者中观察到 TEAE。参见表 25A。没有死亡。ESK+AD 组中的 1 名患者在随访期间经历了 SAE (第 98 天出现脑出血)。4 名患者停用鼻腔喷雾药物 (n=3ESK; n=1PBO); 没有患者停用新的口服 AD。

[1045] 最常见的 TEAE (在任一治疗组中 ≥ 5%) 示于表 4 中。在美国患者和总体研究人群中, TEAE 的发生率相似。在研究期间观察到的 AE 的严重程度主要是轻度至中度, 并且在性质上往往是短暂性的。

[1046] 如在总体人群中所观察到的, 在出院前和给药后的观察期内 (出院后 60-90 分钟内), 如通过 CADSS 总分来衡量的当前状态的解离症状和短暂性感知效果会自动消退。在给

药后1.5小时,每个治疗组中的大多数(>90%)患者准备好出院。生命体征和BPRS发现与总体人群一致。

[1047]

表 25A: 治疗期不良事件的概述		
参数	ESK+AD (n=46)	AD+PBO (n=44)
总体 TEAE, n (%)	42 (91.3)	34 (77.3)
可能与鼻腔喷雾药物有关	38 (82.6)	22 (50.0)
可能与口服 AD 相关	23 (50.0)	15 (34.1)
导致死亡	0	0
1 级或更严重的 TEAE	0	0
导致鼻腔喷雾药物召回	3 (6.5)	1 (2.3)
导致口服 AD 召回	0	0
任一治疗组中最常见的 (≥5%) TEAE		
头晕	15 (32.6)	4 (9.1)
恶心	14 (30.4)	2 (4.5)
头痛	13 (28.3)	8 (18.2)
味觉障碍	11 (23.9)	3 (6.8)
咽喉刺激	9 (19.6)	5 (11.4)
眩晕	9 (19.6)	1 (2.3)
鼻腔不适	8 (17.4)	2 (4.5)
情志失调	7 (15.2)	1 (2.3)
解离	6 (13.0)	1 (2.3)
感觉迟钝	6 (13.0)	0
失眠症	6 (13.0)	4 (9.1)

[1048]

表 25A: 治疗期不良事件的概述		
感觉异常	6 (13.0)	1 (2.3)
焦虑症	5 (10.9)	4 (9.1)
妄想知觉	5 (10.9)	0
错觉	5 (10.9)	0
口服感觉迟钝	5 (10.9)	1 (2.3)
呕吐	5 (10.9)	1 (2.3)
直立性眩晕	4 (8.7)	0
痢疾	4 (8.7)	4 (9.1)
酒醉感	4 (8.7)	1 (2.3)
鼻液溢	4 (8.7)	0
发音障碍	3 (6.5)	1 (2.3)
隧道视觉	3 (6.5)	1 (2.3)
现实解体	3 (6.5)	0
极其兴奋的心情	3 (6.5)	0
口干	3 (6.5)	2 (4.5)
血压升高	3 (6.5)	0
嗜睡	2 (4.3)	3 (6.8)
疲劳	2 (4.3)	5 (11.4)

[1049] E. 总结

[1050] 这些结果表明,ESK+AD提供持续4周快速起效,并且在患有TRD的美国患者中通常耐受性良好。这些观察结果与来自总体研究人群的观察结果一致,表明美国人群在疗效上没有显著差异。在STAR-D 3级患者(即未通过1级或2级治疗缓解的MDD患者)中,在大约6周的时间内8%-12%的患者达到了主要结果(17项汉密尔顿抑郁评定量表评分 ≤ 7)。参见Rush,CNS Drugs,2009年,第23卷第8期,第627-647页。相比之下,在初次给药后4周,ESK+AD导致MADRS总分的LS平均值变化、抑郁疾病的患者评定严重程度和功能障碍的改善。

[1051] 此外,在ESK+AD给药后24小时,观察到抑郁疾病的临床医生评定的严重程度具有统计意义上的显著改善。在ESK+AD和AD+PBO治疗组中注意到临床医生和患者评定的疗效量度均有所改善。

[1052] 在患有TRD的美国患者中,ESK+AD与AD+PBO(活性对照剂)相比,提供了有临床意义的、统计意义上显著和快速减轻抑郁症状的证据。在一些患者中,早在给药后24小时,就观察到抑郁疾病的临床医生评定的严重程度显著改善。在初次给药后4周,观察到MADRS总分的LS平均值变化、抑郁疾病的患者评定的严重程度和功能障碍的改善。

[1053] 总的来说,美国患者的安全性和反应/缓解结果与总体人群中发现的那些结果相似。

[1054] 美国亚群的最终分析—反应、缓解和安全性

[1055] 如上文针对总体分析所述,与AD+PBO相比,ESK+AD在主要疗效终点(即,MADRS总分自基线的变化)方面表现出统计意义上显著且有临床意义的优越性。参见上文引用的蒙哥马利量表。在该分析中,仅在美国患者中分析这些治疗组的反应、缓解和安全性,并且评估美国人群和总体研究人群之间的疗效和安全性差异。

[1056] A. 结果

[1057] 对于临床医生评定的评估,在基线处,以及第2天(给药后约24小时)、第8天、第15天、第22天和第28天实施MADRS。类似地,在基线处、第4天、第8天、第11天、第15天和第22天以及在4周双盲终点处实施临床总体印象-严重程度(CGI-S)量表(Guy W.ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology(028Clinical Global Impressions [CGI]),第1976卷,第218-222页)。

[1058] 对于患者评定的评估,在基线处、第15天和第28天实施9项患者健康问卷-9(PHQ-9)(Spitzer,JAMA,1999年,第282卷第18期,第1737-1744页)和Sheehan残疾量表(SDS)(Sheehan DV,The Anxiety Disease,“A Leading Psychiatrist Offers New Hope for Victims of Severe Anxiety”,New York,NY:Charles Scribner&Sons,1983年)。

[1059] B. 患者人口统计特征/疾病特征

[1060] 纳入标准包括18岁至64岁(包括端值在内)的成人,这些成人满足按简明国际神经精神访谈确认的MDD的DSM-5诊断标准,以及临床医生评定的抑郁症症状清单,30项总分 ≥ 34 (中度至重度抑郁症)。

[1061] 患者必须已患有TRD并且在筛选期结束时无反应,定义为从第1周到第4周的MADRS总分改善 $\leq 25\%$,第2周和第4周的MADRS总分 ≥ 28 。

[1062] 在91名美国患者中,46名接受了ESK+AD,44名接受了AD+PBO,还有1名未服药。2个治疗组之间的基线患者人口统计特征和疾病特征通常相似。参见表22。总体平均年龄为44.1岁,大约三分之二(61.1%)的患者为女性,并且大多数(83.3%)的患者为白种人。MDD

诊断的平均年龄为27.5岁,表明平均有>15年的抑郁症病史。基线MADRS、CGI-S和PHQ-9评分与患有TRD的人群一致。

[1063] C. 疗效

[1064] 通过测量反应、缓解和临床医生评定的症状严重程度的变化来评估疗效。如果MADRS基线评分降低 $\geq 50\%$,则认为患者有反应。如果临床医生评定的MADRS评分 ≤ 12 并且患者评定的PHQ-9评分 < 5 ,则患者被分类为“处于缓解状态”。最后,如果CGI-S降低 ≥ 1 分,并且CGI-S降低 ≥ 2 分,则认为患者的临床医生评定的症状严重程度发生了变化。

[1065] 给药后大约24小时(第2天),ESK+AD中11/43(25.6%)的患者和AD+PBO中9/40(22.5%)的患者实现了反应。患者在第28天的反应在ESK+AD组为26/40(65.0%),相比之下在AD+PBO组为15/38(39.5%)。参见图14。类似地,给药后大约24小时(第2天),ESK+PBO组中6/43(14.0%)的患者和AD+PBO组中4/40(10.0%)的患者实现了临床医生评定的缓解。

[1066] 在第28天,临床医生评定的缓解率为:ESK+AD组中18/40(45.0%)的患者和AD+PBO组中9/38(23.7%)的患者。参见图15。

[1067] 第15天和第28天PHQ-9严重程度类别的频率分布在图16中示出。在第15天,缓解(即,评分 < 5)的患者的百分比在ESK+AD组中为11.4%,并且在AD+PBO组中为19.5%。在初次给药后4周,缓解(即,评分 < 5)的患者的百分比在ESK+AD组中为23.8%,并且在AD+PBO组中为18.4%。另外,在初次给药后4周,重度抑郁症(即,评分为20-27)的患者的百分比在AD+PBO组中(26.3%)为在ESK+AD组中(2.4%)的10倍以上。

[1068] 此外,在第4天,观察到ESK+AD组中CGI-S降低 ≥ 1 分的患者几乎是PBO+AD组中此类患者的两倍(47.6%比26.3%);在第28天,百分比分别为77.5%和63.9%。参见图17。在第4天,CGI-S降低 ≥ 2 分的患者的百分比在ESK+AD组中为在PBO+AD组中的几乎2倍(14.3%比7.9%);在第28天,百分比分别为52.5%和44.4%。

[1069] D. LS安全性

[1070] 经由治疗时出现的不良事件(TEAE)、严重AE、生命体征、如通过简明精神病评定量表(BPRS)评估的精神症状、通过临床医生主持的解离状态量表(CADSS)来衡量的解离以及出院准备来评估安全性。参见表25B,其示出了基于总体临床状态(包括镇静、感知变化、血压和其他不良事件)评估的出院准备的临床总体评估。

[1071]	表 25B		
	每个给药日的出院准备 (患者%)	艾司氯胺酮+口服 AD	口服 AD+鼻用安慰剂
	给药后 1 小时	$\geq 44.3\%$	92.0%
	给药后 1.5 小时	$\geq 93.2\%$	98.9%

[1072] 总的来说,在ESK+AD组的91.3%的患者和AD+PBO组的77.3%的患者中观察到TEAE。参见表23。没有死亡。ESK+AD组中的1名患者在随访期间经历了SAE(第98天出现脑出血)。4名患者停用鼻腔喷雾药物($n=3$ ESK; $n=1$ PBO),但没有患者停用新的口服AD。

[1073] 最常见的TEAE(在任一治疗组中 $\geq 5\%$)示于表23中。在美国患者和总体研究人群中,TEAE的发生率相似。在研究期间观察到的AE的严重程度主要是轻度至中度,并且在性质上往往是短暂性的。

[1074] 如在总体人群中所观察到的,在出院前和给药后的观察期内(出院后60-90分钟

内),如通过CADSS总分来衡量的当前状态的解离症状和短暂性感知效果会自动消退。在给药后1.5小时,每个治疗组中的大多数(>90%)患者准备好出院。生命体征和BPRS发现与总体人群一致。

[1075] E. 结论

[1076] 这些结果表明,与AD+PBO相比,ESK+AD提供持续4周快速起效,并且在患有TRD的美国患者中通常耐受性良好。这些结果还表明,ESK+AD在抑郁症状反应和缓解方面显示出有临床意义的改善,并且在患有TRD的美国患者中具有良好的安全特性。具体地讲,ESK+AD表现出临床医生评定的(CGI-S)和患者评定的(PHQ-9)评估的改善。同样,这些观察结果与来自总体研究人群的观察结果一致,表明美国人群在疗效上没有显著差异。

[1077] 然而,在STAR-D 3级患者中,其包括未通过1级或2级治疗缓解的MDD患者,总体急性反应率(基于每次急性治疗门诊访视时实施的抑郁症状快速清单-自我报告)为16.8%,总体急性缓解率为13.7%。参见,Rush,American Journal of Psychiatry,2006年,第163卷第11期,第1905-1917页和Howland RH,Journal of Psychosocial Nursing and Mental Health Services,2008年,第46卷第10期,第21-24页。通过比较,在初次给药后4周时用ESK+AD观察到的反应率和缓解率高得多(分别为45%和65.0%,如用MADRS所评估的)。

[1078] 实施例2:

[1079] 鼻内艾司氯胺酮用于治疗老年患者的难治性抑郁症(TRD)的疗效,第3期临床试验

[1080] 经由下述临床研究评估艾司氯胺酮治疗顽固性或难治性抑郁症(TRD)的能力,进行该临床研究以评估灵活给药的鼻内艾司氯胺酮+新开始的口服抗抑郁药在患有TRD的老年受试者中的疗效、安全性和耐受性。该研究用作关键的第3期短期疗效和安全性研究,以支持监管机构对鼻内艾司氯胺酮注册用于治疗TRD的要求。图18中提供了本研究设计的图表。

[1081] 该研究的假设是,在患有TRD的老年受试者中,从失败的抗抑郁药治疗切换到鼻内艾司氯胺酮+新开始的口服抗抑郁药将优于切换到新开始的口服抗抑郁药治疗(活性对照剂)+鼻内安慰剂以改善抑郁症状。

[1082] 该研究的主要目标是评估将患有难治性抑郁症(TRD)的成人受试者从先前的抗抑郁药治疗(他们对其没有反应)切换到灵活给药的鼻内艾司氯胺酮(28mg、56mg或84mg)+新开始的口服抗抑郁药,与切换到新开始的口服抗抑郁药+鼻内安慰剂相比,在改善抑郁症状方面的疗效,如通过蒙哥马利-阿斯伯格抑郁评定量表(MADRS)总分从第1天(随机化前)到4周双盲诱导期结束时自基线的变化所评估的。

[1083] 关键的次要目标是评估鼻内艾司氯胺酮+新开始的口服抗抑郁药与新开始的口服抗抑郁药(活性对照剂)+鼻内安慰剂相比对患有TRD的老年受试者的以下参数的影响:(a)抑郁症状(受试者报告的),(b)到第2天开始临床反应,以及(c)功能和相关残疾。另外的次要目标包括(a)抑郁反应率、(b)抑郁缓解率、(c)抑郁疾病的总体严重程度、(d)焦虑症状和(e)与健康相关的生活质量和健康状况。

[1084] 为了研究鼻内艾司氯胺酮+新开始的口服抗抑郁药与新开始的口服抗抑郁药(活性对照剂)+鼻内安慰剂相比,在患有TRD的老年受试者中的安全性和耐受性,还测量了以下参数:(a)TEAE,包括特别关注的AE,(b)局部鼻耐受性,(c)对心率、血压、呼吸频率和血氧饱和度的影响,(d)对警觉和镇静的影响,(e)潜在的精神病样影响,(f)解离症状,(g)对认知

功能的潜在影响, (h) 对自杀意念/行为的潜在影响, (i) 膀胱炎和/或下尿路症状的潜在治疗紧急症状, (j) 鼻内艾司氯胺酮治疗停止后的潜在戒断和/或反弹症状, 以及 (k) 对嗅觉的潜在影响。

[1085] 如“研究药物信息”中的实施例1所述, 提供艾司氯胺酮、安慰剂溶液和口服抗抑郁药物。

[1086] 研究设计概况

[1087] 这是随机、双盲、活性对照、多中心研究, 该研究包括138名患有TRD的随机老年受试者。该研究具有下文简要描述的3个时期。

[1088] 筛选/前瞻性观察期 (4周持续时间) 与实施例1中所述的相同。

[1089] 双盲诱导期 (4周持续时间)

[1090] 该研究包括138名随机受试者 (1名受试者未接受任何研究药物 (鼻内或口服AD), 因此不包括在安全性分析集和完整分析集中)。其他137名受试者接受鼻内和口服AD研究药物, 并且包括在完整分析集 (FAS) 中。鼻内治疗疗程 (艾司氯胺酮或安慰剂) 每周进行两次。此外, 所有受试者在第1天开始服用新的开放标签口服抗抑郁药, 在该时期的持续时间内每天服用。指定的口服抗抑郁药是4种口服抗抑郁药物 (度洛西汀、艾司西酞普兰、舍曲林或文拉法辛缓释剂[XR]) 中的1种, 受试者先前没有在当前抑郁发作中对该口服抗抑郁药物出现无反应, 先前没有对该口服抗抑郁药物不耐受 (终生), 并且该口服抗抑郁药物在参与国中可获得。

[1091] 在诱导期结束时, 为反应者的受试者 (定义为从基线 [第1天随机化前] 到4周双盲诱导期结束时MADRS总分降低 $\geq 50\%$) 如果满足所有其他研究入选标准, 则有资格参与后续研究ESKEINTRD3003 (ESKEINTRD3003是涉及鼻内艾司氯胺酮的重复治疗疗程的长期疗效维持研究)。

[1092] 如果受试者在双盲诱导期结束之前出于同意退出之外的原因退出研究, 则在停药日期后的1周内进行提前退出访视, 然后进入随访期。

[1093] 随访期 (24周持续时间) 与实施例1中所述的相同。

[1094] 研究群体

[1095] 将受试者纳入本研究的纳入和排除标准如“研究人群”下的实施例1中所述, 不同的是在签署知情同意书 (ICF) 时, 受试者为年龄 ≥ 65 岁 (包括端值在内) 的男性或女性。每个潜在受试者满足所有参加本研究的标准。

[1096] 另外, 潜在受试者必须愿意并且能够遵守如“研究人群”下的实施例1中所述的禁止事项和限制条款。

[1097] 治疗分配、随机化和盲法

[1098] 如实施例1所述进行治疗分配、随机化和盲法。

[1099] 在FAS中, 130/137 (94.9%) 的受试者为白种人, 并且85/137 (62.0%) 的受试者为女性。平均年龄为70.0岁, 范围为65至86岁。在所有随机分析集的138名受试者中, 122名 (88.4%) 完成了双盲期, 16名提前退出, 其中6名由于“不良事件”退出, 3名由于“受试者退出”, 4名由于“没有疗效”退出, 1名由于“失去随访”退出, 1名由于方案违背退出, 1名由于“其他”原因退出。随后, 15名受试者进入随访期, 111名受试者继续进行ESKETINTRD3004研究, 并且2名受试者继续进行54135419TRD3008。

[1100] 受试者和治疗信息

[1101] 在13个国家(比利时、巴西、保加利亚、芬兰、法国、意大利、立陶宛、波兰、南非、西班牙、瑞典、英国和美国)的57个地点共筛选了302名受试者。因GCP问题排除来自美国的地点的3名受试者,将根据DSM-5(《精神障碍诊断与统计手册》,第5版)诊断为MDD的138名受试者(65岁或超过65岁)以1:1的比率随机分为两组(72名为鼻内艾司氯胺酮+口服AD组,66名为口服AD+鼻内安慰剂组)。

[1102] 在138名随机受试者中,1名受试者未接受任何研究药物(鼻内或口服AD),因此不包括在安全性分析集和完整分析集中。其他137名受试者接受鼻内和口服AD研究药物,并且包括在完整分析集中。

[1103]

表 26: 每个分析集中的受试者数量 (研究 ESKETINTRD3005: 所有随机分析集)			
	鼻内 Esk+口服 AD (N=72)	口服 AD+鼻内安慰剂 (N=66)	总计 (N=138)
所有随机的	72 (100.0%)	66 (100.0%)	138 (100.0%)
全环	72 (100.0%)	65 (98.5%)	137 (99.3%)
安全性	72 (100.0%)	65 (98.5%)	137 (99.3%)
随访	12 (16.7%)	3 (4.5%)	15 (10.9%)

[1104] 在138名随机受试者中,122名(88.4%)受试者完成了28天的双盲诱导期。结果示于表27中。退出的最常见原因是不良事件。随后,15名受试者进入随访期,111名受试者继续进行ESKETINTRD3004研究,并且2名受试者在ESKETINTRD3004关闭后继续进行54135419TRD3008。

[1105]

表 27: 研究完成/退出信息; 双盲诱导期 (研究 ESKETINTRD3005: 所有随机分析集)			
	鼻内 Esk+口服 AD (N=72)	口服 AD+鼻内安慰剂 (N=66)	总计 (N=138)
完成	62 (86.1%)	60 (90.9%)	122 (88.4%)
退出	10 (13.9%)	6 (9.1%)	16 (11.6%)
不良事件	4 (5.6%)	2 (3.0%)	6 (4.3%)
没有疗效	3 (4.2%)	1 (1.5%)	4 (2.9%)
失去随访	1 (1.4%)	0	1 (0.7%)
方案违背	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
受试者退出	1 (1.4%)	2 (3.0%)	3 (2.2%)
其他	1 (1.4%)	0	1 (0.7%)

[1106] 对于完整分析集,人口统计特征和基线特征显示在表28中。一般来讲,治疗组在基线特征方面相似。进入该研究的大多数受试者为女性(62.0%)。所有受试者的平均(SD)年龄为70.0(4.52)岁,范围为65至86岁。参见图26。

[1107] 表 28: 人口统计特征和基线特征 (研究 ESKETINTRD3005: 完整分析集)

	鼻内 Esk+口服 AD (N=72)	口服 AD+鼻内 安慰剂 (N=65)	总计 (N=137)
年龄 (岁)			
N	72	65	137
平均值(SD)	70.6 (4.79)	69.4 (4.15)	70.0 (4.52)
中值	70.0	68.0	69.0
范围	(65; 86)	(65; 82)	(65; 86)
年龄类别 (岁), n (%)			
N	72	65	137
65 至 74	59 (81.9%)	57 (87.7%)	116 (84.7%)
75	13 (18.1%)	8 (12.3%)	21 (15.3%)
性别, n (%)			
N	72	65	137
男性	27 (37.5%)	25 (38.5%)	52 (38.0%)
女性	45 (62.5%)	40 (61.5%)	85 (62.0%)
种族, n (%)			
N	72	65	137
白种人	66 (91.7%)	64 (98.5%)	130 (94.9%)
混血	4 (5.6%)	0	4 (2.9%)
未报告	1 (1.4%)	1 (1.5%)	2 (1.5%)
未知	1 (1.4%)	0	1 (0.7%)
种族划分, n (%)			
N	72	65	137
西班牙裔或拉丁裔	10 (13.9%)	5 (7.7%)	15 (10.9%)
非西班牙裔或拉丁裔	59 (81.9%)	59 (90.8%)	118 (86.1%)
未报告	2 (2.8%)	1 (1.5%)	3 (2.2%)
未知	1 (1.4%)	0	1 (0.7%)
基线体重 (kg)			
N	72	65	137
平均值(SD)	78.44 (16.665)	81.70 (18.948)	79.99 (17.794)
中值	76.25	77.60	77.50
范围	(44.0; 113.5)	(43.0; 134.8)	(43.0; 134.8)
基线身高 (cm)			

[1108]

表 28: 人口统计特征和基线特征 (研究 ESKETINTRD3005: 完整分析集)

	鼻内 Esk+口服 AD (N=72)	口服 AD+鼻内 安慰剂 (N=65)	总计 (N=137)
N	72	65	137
平均值(SD)	165.46 (10.951)	166.79 (10.346)	166.09 (10.650)
中值	162.80	165.00	164.00
范围	(139.7; 191.0)	(149.9; 193.0)	(139.7; 193.0)
基线身体质量指数 (kg/m ²)			
N	72	65	137
平均值(SD)	28.6 (5.17)	29.3 (6.14)	28.9 (5.64)
中值	27.6	28.3	27.8
范围	(20; 45)	(16; 45)	(16; 45)
BMI 类别 (kg/m ²), n (%)			
N	72	65	137
体重不足<18.5	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
正常 18.5-<25	18 (25.0%)	14 (21.5%)	32 (23.4%)
超重 25-<30	28 (38.9%)	21 (32.3%)	49 (35.8%)
肥胖 30-<40	23 (31.9%)	24 (36.9%)	47 (34.3%)
病态肥胖≥40	3 (4.2%)	5 (7.7%)	8 (5.8%)
就业状况, n (%) ^a			
N	72	65	137
任何就业类型	11 (15.3%)	13 (20.0%)	24 (17.5%)
任何失业类型	2 (2.8%)	6 (9.2%)	8 (5.8%)
其他	59 (81.9%)	46 (70.8%)	105 (76.6%)
高血压状态, n (%) ^b			
N	72	65	137
是	41 (56.9%)	32 (49.2%)	73 (53.3%)
否	31 (43.1%)	33 (50.8%)	64 (46.7%)
国家, n (%)			
N	72	65	137
比利时	2 (2.8%)	4 (6.2%)	6 (4.4%)
巴西	1 (1.4%)	0	1 (0.7%)
保加利亚	3 (4.2%)	0	3 (2.2%)
芬兰	1 (1.4%)	1 (1.5%)	2 (1.5%)

[1109]

表 28: 人口统计特征和基线特征 (研究 ESKETINTRD3005: 完整分析集)

	鼻内 Esk+口服 AD (N=72)	口服 AD+鼻内 安慰剂 (N=65)	总计 (N=137)
法国	4 (5.6%)	3 (4.6%)	7 (5.1%)
意大利	6 (8.3%)	3 (4.6%)	9 (6.6%)
立陶宛	2 (2.8%)	0	2 (1.5%)
波兰	4 (5.6%)	3 (4.6%)	7 (5.1%)
南非	2 (2.8%)	5 (7.7%)	7 (5.1%)
西班牙	4 (5.6%)	4 (6.2%)	8 (5.8%)
瑞典	8 (11.1%)	6 (9.2%)	14 (10.2%)
英国	1 (1.4%)	0	1 (0.7%)
美国	34 (47.2%)	36 (55.4%)	70 (51.1%)
地区, n (%)			
N	72	65	137
欧洲	35 (48.6%)	24 (36.9%)	59 (43.1%)
北美	34 (47.2%)	36 (55.4%)	70 (51.1%)
其他	3 (4.2%)	5 (7.7%)	8 (5.8%)
口服抗抑郁药的类别, n (%)			
N	72	65	137
SNRI	31 (43.1%)	30 (46.2%)	61 (44.5%)
SSRI	41 (56.9%)	35 (53.8%)	76 (55.5%)
口服抗抑郁药, n (%)			
N	72	65	137
度洛西汀	25 (34.7%)	23 (35.4%)	48 (35.0%)
艾司西酞普兰	25 (34.7%)	25 (38.5%)	50 (36.5%)
舍曲林	15 (20.8%)	10 (15.4%)	25 (18.2%)
文拉法辛缓释剂 (XR)	7 (9.7%)	7 (10.8%)	14 (10.2%)
a 任何就业类型包括: 包含“已就业”、庇护性就业、家庭主妇或受抚养的丈夫和学生的任何类别; 任何失业类型包括: 包含“失业”的任何类别; 其他包括: 退休和无信息可用。			
b 如果病史中记录有高血压, 则将高血压状态分类为是。			

[1111] 完整分析集的基线精神病史示于表29中。平均 (SD) 基线MADRS总分为35.2 (6.16), 范围为19至51。在MGH-ATRQ上记录了84.7%的受试者在筛选时对进行至少6周的2次或2次以上抗抑郁药治疗的无反应。记录了其余15.3%的受试者在筛选时对1种抗抑郁药的无反应, 并且前瞻性确认了在筛选/前瞻性观察期期间对第二种抗抑郁药的无反应。

表 29: 基线精神病史 (研究 ESKETINTRD3005: 完整分析集)

	鼻内 Esk+口服 AD (N=72)	口服 AD+鼻内安慰剂 (N=65)	总计 (N=137)
诊断为患有 MDD 的年龄 (岁)			
N	72	65	137
平均值(SD)	42.6 (16.18)	43.7 (16.28)	43.1 (16.18)
中值	43.0	45.0	44.0
范围	(10; 75)	(11; 77)	(10; 77)
基线 MADRS 总分			
N	72	65	137
平均值(SD)	35.5 (5.91)	34.8 (6.44)	35.2 (6.16)
中值	36.0	35.0	36.0
范围	(23; 50)	(19; 51)	(19; 51)
筛选 IDS-C30 总分			
N	71	63	134
平均值(SD)	44.2 (6.50)	43.1 (6.71)	43.7 (6.60)
中值	45.0	43.0	44.0
范围	(33; 60)	(31; 67)	(31; 67)
基线 CGI-S			
N	72	65	137
平均值(SD)	5.1 (0.76)	4.8 (0.80)	5.0 (0.79)
中值	5.0	5.0	5.0
范围	(3; 7)	(3; 6)	(3; 7)
基线 CGI-S 类别, n (%)			
N	72	65	137
正常, 完全没有病	0	0	0
边缘性精神病	0	0	0
轻度患病	2 (2.8%)	2 (3.1%)	4 (2.9%)
中度患病	10 (13.9%)	20 (30.8%)	30 (21.9%)
显著患病	39 (54.2%)	29 (44.6%)	68 (49.6%)
严重患病	20 (27.8%)	14 (21.5%)	34 (24.8%)
在病情最严重的患者中	1 (1.4%)	0	1 (0.7%)
基线 PHQ-9 总分			

[1112]

表 29: 基线精神病史 (研究 ESKETINTRD3005: 完整分析集)

	鼻内 Esk+口服 AD (N=72)	口服 AD+鼻内安慰剂 (N=65)	总计 (N=137)
N	72	65	137
平均值(SD)	17.6 (4.99)	17.4 (6.33)	17.5 (5.65)
中值	19.0	18.0	19.0
范围	(2; 27)	(0; 27)	(0; 27)
终生筛选 C-SSRS ^a , n (%)			
N	70	64	134
无事件	38 (54.3%)	34 (53.1%)	72 (53.7%)
自杀意念	24 (34.3%)	19 (29.7%)	43 (32.1%)
自杀行为	8 (11.4%)	11 (17.2%)	19 (14.2%)
在过去 6 个月或 12 个月筛选 C-SSRS ^a , n (%)			
N	70	64	134
无事件	42 (60.0%)	43 (67.2%)	85 (63.4%)
自杀意念 (过去 6 个月)	28 (40.0%)	20 (31.3%)	48 (35.8%)
自杀行为 (过去 12 个月)	0	1 (1.6%)	1 (0.7%)
当前发作的持续时间 (周)			
N	72	65	137
平均值(SD)	163.1 (277.04)	274.1 (395.47)	215.8 (341.71)
中值	83.5	104.0	92.0
范围	(8; 1700)	(8; 2184)	(8; 2184)
先前抗抑郁药物的数量 ^b , n (%)			
N	72	65	137
1	15 (20.8%)	6 (9.2%)	21 (15.3%)
2	31 (43.1%)	32 (49.2%)	63 (46.0%)
3	13 (18.1%)	17 (26.2%)	30 (21.9%)
4	12 (16.7%)	4 (6.2%)	16 (11.7%)
5	1 (1.4%)	4 (6.2%)	5 (3.6%)
7	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
8	0	1 (1.5%)	1 (0.7%)
抑郁症家族史, n (%)			
N	72	65	137
是	30 (41.7%)	26 (40.0%)	56 (40.9%)
否	42 (58.3%)	39 (60.0%)	81 (59.1%)
焦虑障碍家族史, n (%)			

[1113]

表 29: 基线精神病史 (研究 ESKETINTRD3005: 完整分析集)

	鼻内 Esk+口服 AD (N=72)	口服 AD+鼻内安慰剂 (N=65)	总计 (N=137)
N	72	65	137
是	6 (8.3%)	5 (7.7%)	11 (8.0%)
否	66 (91.7%)	60 (92.3%)	126 (92.0%)
双相性精神障碍家族史, n (%)			
N	72	65	137
是	3 (4.2%)	4 (6.2%)	7 (5.1%)
否	69 (95.8%)	61 (93.8%)	130 (94.9%)
精神分裂症家族史, n (%)			
N	72	65	137
是	2 (2.8%)	4 (6.2%)	6 (4.4%)
否	70 (97.2%)	61 (93.8%)	131 (95.6%)
酒精滥用家族史, n (%)			
N	72	65	137
是	3 (4.2%)	7 (10.8%)	10 (7.3%)
否	69 (95.8%)	58 (89.2%)	127 (92.7%)
物质滥用家族史, n (%)			
N	72	65	137
是	1 (1.4%)	0	1 (0.7%)
否	71 (98.6%)	65 (100.0%)	136 (99.3%)
^a C-SSRS 类别: 无事件=0; 自杀意念=1、2、3、4、5; 自杀行为=6、7、8、9、10; ^b 如从 MGH-ATRQ 获得的在当前发作期间服用至少 6 周无反应 (定义为 ≤25%改善) 的抗抑郁药物的数量。			

[1114]

[1115] 剂量和施用

[1116] 筛选/前瞻性观察期: 筛选/前瞻性观察期与实施例1中所述的相同。

[1117] 双盲诱导期: 双盲诱导期与实施例1中所述的相同。

[1118] 鼻内研究药物: 鼻内研究药物与实施例1中所述的相同。参见表4。

[1119] 口服抗抑郁药物: 口服抗抑郁药物治疗与实施例1中所述的治疗相同。参见表5。

[1120] 鼻内给药日血压监测指南: 鼻内给药日血压监测指南与实施例1中所述相同。

[1121] 随访期: 随访期与实施例1中所述的相同。

[1122] 治疗依从性: 治疗依从性与实施例1中所述的相同。

[1123] 研究前和伴随疗法: 研究前和伴随疗法与实施例1中所述的相同。

[1124] 急救药物: 急救药物的使用在实施例1中有所描述。

[1125] 禁用药物: 禁用药物列表与实施例1的表6中列出的那些相同。

[1126] 鼻内研究药物的剂量数与实施例1的表7中所述的剂量数相同。

[1127] 鼻内研究药物的平均、模式和最终剂量的总结汇总于表30中。在双盲诱导期的第15天, 49/65 (75.4%) 接受84mg剂量的艾司氯胺酮。在用鼻内艾司氯胺酮治疗的72名受试者中, 17名 (23.6%) 的受试者在双盲期降低了他们的剂量。

表 30: 鼻内研究药物的平均、模式和最终日剂量; 双盲诱导期 (研究 ESKETINTRD3005: 安全性分析集)

[1128]		鼻内 Esk+口服 AD (N=72)
	平均日剂量 (mg)	
	N	72
	平均值(SD)	59.8 (15.40)
	中值	66.5
	范围	(28; 74)
	模式日剂量 (mg)	
	N	71
	平均值(SD)	68.6 (22.09)
	中值	84.0
	范围	(28; 84)
	最终日剂量 (mg)	
	N	72
	平均值(SD)	68.1 (21.45)
	中值	84.0
	范围	(28; 84)
	平均、模式和最终日剂量的计算排除施用鼻内研究药物以外的天数。最终剂量是在双盲诱导期期间接收的最后一个非零剂量。	

[1129] 口服AD的平均、模式和最终剂量的总结按每种类型的口服AD汇总于表31中。

[1130]	表 31: 口服抗抑郁药的平均、模式和最终日剂量; 双盲诱导期 (研究 ESKETINTRD3005: 安全性分析集)	
	鼻内 Esk+口服 AD (N=72)	口服 AD+鼻内安慰剂 (N=65)

表 31: 口服抗抑郁药的平均、模式和最终日剂量; 双盲诱导期 (研究 ESKETINTRD3005: 安全性分析集)

	鼻内 Esk+口服 AD (N=72)	口服 AD+鼻内安慰剂 (N=65)
度洛西汀		
平均日剂量 (mg)		
N	25	23
平均值(SD)	49.8 (7.42)	50.3 (7.65)
中值	52.2	52.2
范围	(30; 60)	(30; 60)
模式日剂量 (mg)		
N	25	23
平均值(SD)	52.8 (13.08)	56.1 (10.33)
中值	60.0	60.0
范围	(30; 60)	(30; 60)
最终日剂量 (mg)		
N	25	23
平均值(SD)	57.6 (8.31)	57.4 (8.64)
中值	60.0	60.0
范围	(30; 60)	(30; 60)
艾司西酞普兰		
平均日剂量 (mg)		
N	25	25
平均值(SD)	10.2 (0.89)	9.9 (0.58)
中值	10.0	10.0
范围	(10; 14)	(7; 10)
模式日剂量 (mg)		
N	25	25
平均值(SD)	10.2 (1.00)	9.8 (1.00)
中值	10.0	10.0
范围	(10; 15)	(5; 10)
最终日剂量 (mg)		
N	25	25
平均值(SD)	10.2 (1.00)	9.8 (1.00)
中值	10.0	10.0
范围	(10; 15)	(5; 10)
舍曲林		
平均日剂量 (mg)		
N	15	10
平均值(SD)	70.7 (18.54)	80.6 (18.70)
中值	74.1	82.4
范围	(40; 100)	(38; 108)
模式日剂量 (mg)		

[1131]

表 31: 口服抗抑郁药的平均、模式和最终日剂量; 双盲诱导期 (研究 ESKETINTRD3005: 安全性分析集)

	鼻内 Esk+口服 AD (N=72)	口服 AD+鼻内安慰剂 (N=65)
N	15	10
平均值(SD)	81.7 (49.52)	90.0 (55.53)
中值	50.0	75.0
范围	(25; 150)	(25; 150)
最终日剂量 (mg)		
N	15	10
平均值(SD)	110.0 (42.05)	127.5 (41.58)
中值	100.0	150.0
范围	(50; 150)	(25; 150)
文拉法辛 XR		
平均日剂量 (mg)		
N	7	8
平均值(SD)	92.7 (29.05)	86.3 (29.60)
中值	102.2	94.1
范围	(49; 140)	(38; 131)
模式日剂量 (mg)		
N	7	8
平均值(SD)	112.5 (48.41)	107.8 (46.74)
中值	150.0	112.5
范围	(38; 150)	(38; 150)
最终日剂量 (mg)		
N	7	8
平均值(SD)	117.9 (40.09)	117.2 (46.74)
中值	150.0	150.0
范围	(75; 150)	(38; 150)
平均、模式和最终日剂量的计算排除施用口服抗抑郁药以外的天数。最终剂量是在双盲诱导期期间接收的最后一个非零剂量。		

[1132]

[1133] 暴露于口服抗抑郁研究药物的持续时间汇总于表32和表33中。

表 32: 暴露于口服抗抑郁药的程度; 双盲诱导期 (研究 ESKETINTRD3005: 安全性分析集)

	5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (SNRI)		
	度洛西汀	文拉法辛 XR	总计
鼻内 esk+口服 AD	(N=25)	(N=7)	(N=32)
总持续时间, 天数			

[1134]

表 32: 暴露于口服抗抑郁药的程度; 双盲诱导期 (研究
ESKETINTRD3005: 安全性分析集)

	5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (SNRI)		
	度洛西汀	文拉法辛 XR	总计
类别, n (%)			
≤7	1 (4.0%)	0	1 (3.1%)
8 至 14	2 (8.0%)	0	2 (6.3%)
15 至 21	1 (4.0%)	2 (28.6%)	3 (9.4%)
22 至 28	12 (48.0%)	2 (28.6%)	14 (43.8%)
>28	9 (36.0%)	3 (42.9%)	12 (37.5%)
平均值(SD)	25.6 (6.70)	25.6 (5.32)	25.6 (6.34)
中值	27.0	28.0	28.0
范围	(5; 31)	(16; 29)	(5; 31)
口服 AD+鼻内安慰剂	(N=23)	(N=8)	(N=31)
总持续时间, 天数			
类别, n (%)			
≤7	1 (4.3%)	1 (12.5%)	2 (6.5%)
8 至 14	0	0	0
15 至 21	1 (4.3%)	0	1 (3.2%)
22 至 28	9 (39.1%)	5 (62.5%)	14 (45.2%)
>28	12 (52.2%)	2 (25.0%)	14 (45.2%)
平均值(SD)	27.2 (5.52)	26.3 (8.31)	26.9 (6.22)
中值	29.0	28.0	28.0
范围	(5; 35)	(7; 36)	(5; 36)
以每个治疗组中的受试者数量作为分母来计算百分比。暴露的持续时间被定义为第一次抗抑郁药暴露的日期与最后一次抗抑郁药暴露的日期之间的持续时间。它包括受试者实际上没有服用药物的天数。			

表 33: 暴露于口服抗抑郁药的程度; 双盲诱导期 (研究
ESKETINTRD3005: 安全性分析集)

	选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRI)		
	艾司西酞普兰	舍曲林	总计
鼻内 esk+口服 AD	(N=25)	(N=15)	(N=40)
总持续时间, 天数			
类别, n (%)			
≤7	0	0	0

表 33: 暴露于口服抗抑郁药的程度; 双盲诱导期 (研究
ESKETINTRD3005: 安全性分析集)

	选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRI)		
	艾司西酞普兰	舍曲林	总计
8 至 14	0	0	0
15 至 21	0	1 (6.7%)	1 (2.5%)
22 至 28	11 (44.0%)	7 (46.7%)	18 (45.0%)
>28	14 (56.0%)	7 (46.7%)	21 (52.5%)
平均值(SD)	28.9 (2.14)	28.0 (2.39)	28.6 (2.25)
中值	29.0	28.0	29.0
范围	(26; 37)	(21; 32)	(21; 37)
口服 AD+鼻内安慰剂	(N=25)	(N=10)	(N=35)
总持续时间, 天数			
类别, n (%)			
≤7	0	0	0
8 至 14	1 (4.0%)	0	1 (2.9%)
15 至 21	1 (4.0%)	1 (10.0%)	2 (5.7%)
22 至 28	11 (44.0%)	5 (50.0%)	16 (45.7%)
>28	12 (48.0%)	4 (40.0%)	16 (45.7%)
平均值(SD)	27.8 (4.93)	31.2 (9.47)	28.7 (6.59)
中值	28.0	28.0	28.0
范围	(11; 35)	(20; 49)	(11; 49)
以每个治疗组中的受试者数量作为分母来计算百分比。暴露的持续时间被定义为第一次抗抑郁药暴露的日期与最后一次抗抑郁药暴露的日期之间的持续时间。它包括受试者实际上没有服用药物的天数。			

[1137] 研究评价

[1139] 如实施例1所述进行研究评价。时间和事件计划表与表10和表11中的实施例1中所述的相同。待从每个受试者收集的近似总血液体积与实施例1中所述的相同。参见表12。

[1140] 筛选/前瞻性观察期

[1141] 筛选/前瞻性观察期与实施例1中所述的相同。在签署ICF之后, 对年龄≥65岁(含65岁)的受试者进行筛选以确定参与研究的资格。

[1142] 任选的抗抑郁药减量期: 任选的抗抑郁药减量期如实施例1中所述进行。

[1143] 双盲诱导期: 双盲诱导期如实施例1中所述进行。

[1144] 提前退出: 根据实施例1中的过程跟踪患者的提前退出。

[1145] 随访期: 随访期如实施例1中所述进行。

[1146] 功效评价

[1147] 如实施例1所述进行疗效评价。

[1148] 主要疗效评价: 主要疗效评价描述于实施例1中。

[1149] 关键次要疗效评价(临床医生完成):关键次要疗效评价(临床医生完成)描述于实施例1中。

[1150] 关键次要疗效评价(患者报告的结果):关键次要疗效评价(患者报告的结果)描述于实施例1中。

[1151] 主要终点:主要疗效终点描述于实施例1中。

[1152] 主要终点结果:主要终点结果与实施例1中所述的相同。参见表34和图19。

[1153]

表 34: MADRS 总分: 从基线到第 28 天的变化 MMRM; 双盲诱导期 (研究 ESKETINTRD3005: 完整分析集)		
	鼻内 Esk+口服 AD (N=72)	口服 AD+鼻内安慰剂 (N=65)
基线		
N	72	65
平均值(SD)	35.5 (5.91)	34.8 (6.44)
中值 (范围)	36.0 (23; 50)	35.0 (19; 51)
第 28 天		
N	63	60
平均值(SD)	25.4 (12.70)	28.7 (10.11)
中值 (范围)	25.0 (0; 47)	30.0 (2; 44)
从基线到第 28 天的变化		
N	63	60
平均值(SD)	-10.0 (12.74)	-6.3 (8.86)
中值 (范围)	-5.0 (-42; 10)	-4.5 (-33; 11)
MMRM 分析 ^a		
LS 平均值差 (Esk+AD 减去 AD+安慰剂) ^b	-3.6	
差的 95%置信区间 ^c	-7.20; 0.07	
单侧 p 值 ^d	0.029 NS	

[1154]

表 34: MADRS 总分: 从基线到第 28 天的变化 MMRM; 双盲诱导期 (研究 ESKETINTRD3005: 完整分析集)		
	鼻内 Esk+口服 AD (N=72)	口服 AD+鼻内安慰剂 (N=65)
^a 治疗效果的检验基于重复测量混合效应模型 (MMRM), 其中以自基线的变化作为反应变量, 并以治疗的固定效应模型项 (鼻内 esk+口服 AD, 口服 AD+鼻内安慰剂)、天数、地区、口服抗抑郁药类别 (SNRI 或 SSRI)、每日治疗量和基线值作为协变量。负差异说明艾司氯胺酮较优。 ^b 与安慰剂的差值是中值无偏估计值, 它是与安慰剂的差值的最小二乘均值的加权组合 ^c 双侧灵活置信区间 ^d P 值基于加权组合检验统计量 MADRS 总分的范围为 0 至 60; 评分越高表明病症越严重。分数的负向变化表明得到了改善。		

[1155] 图23呈现了在基于MMRM分析的双盲期中,随时间推移MADRS总分自基线的最小二乘平均值变化(±)。该数据表明,与较年轻人群相比,需要更长的诱导期才能实现所需的反应。参见图2,该图显示了对应的较年轻人群的反应(—▲—)。

[1156] 第二终点:第二终点与实施例1中所述的相同。

[1157] 亚组分析

[1158] 图24示出了森林图,该森林图示出了基于预先计划的亚组的MMRM分析的治疗差异。存在按年龄亚组计的显著差异。MADRS总分的算术平均值变化随时间推移在图25和图26中按年龄组显示。基于第28天的MMRM分析,65-74岁受试者的LS平均值变化(SE)差值为-4.9(2.04),75岁及以上受试者的LS平均值变化(SE)差值为-0.4(5.02)。但是,较高年龄组的受试者数量较少。

[1159] 主要终点的事后分析

[1160] 如SAP中所规定的,加权组合检验是主要疗效终点的主要分析,因为已进行了对样本量重新估计的中期分析。使用未加权的MMRM分析进行事后分析(基本上不考虑中期分析),使用这种方法,单侧p值为0.018。使用未加权ANCOVA分析,事后单侧p值为0.017。

[1161] 此外,还探索了分阶段治疗(在执行IA之前和之后)的相互作用。对于第1阶段(在执行IA之前登记的那些受试者)和第2阶段(在执行IA之后登记的那些受试者),观察到了差异治疗效果。LS平均值(SE)治疗差值对于第1阶段为-1.6(2.62),对于第2阶段为-5.6(2.63)。有关每个治疗组的LS平均值随时间推移的变化,参见图27(第1阶段)和图28(第2阶段)。

[1162] 基于MADRS总分的反应率和缓解率

[1163] 反应率(MADRS总分自基线改善 $\geq 50\%$)和缓解率(MADRS总分 ≤ 12)示于表35中。

表 35: 基于 MADRS 的反应率和缓解率; 双盲诱导期 (研究 ESKETINTRD3005: 完整分析集)				
	反应		缓解率	
	鼻内 Esk+口服 AD	口服 AD+鼻内安慰剂	鼻内 Esk+口服 AD	口服 AD+鼻内安慰剂
[1164] 第 8 天	4/66 (6.1%)	3/63 (4.8%)	4/66 (6.1%)	1/63 (1.6%)
第 15 天	4/68 (5.9%)	8/62 (12.9%)	2/68 (2.9%)	5/62 (8.1%)
第 22 天	9/60 (15.0%)	8/56 (14.3%)	4/60 (6.7%)	4/56 (7.1%)
第 28 天	17/63 (27.0%)	8/60 (13.3%)	11/63 (17.5%)	4/60 (6.7%)
如果 MADRS 总分自基线的改善百分比为至少 50%, 则受试者被定义为在给定时间点的反应者。如果 MADRS 总分 ≤ 12 , 则受试者在给定时间点处于缓解状态。				

[1165] 鼻内艾司氯胺酮+口服AD组和口服AD+鼻内安慰剂组在第28天基于MADRS总分的反应率(自基线改善 $\geq 50\%$)分别为17/63(27.0%)和8/60(13.3%)。鼻内艾司氯胺酮+口服AD组和口服AD+鼻内安慰剂组在第28天的缓解率(MADRS总分 ≤ 12)分别为11/63(17.5%)和4/60(6.7%)。

[1166] 安全性评价:如实施例1中所述进行安全性评价。

[1167] 不良事件:如实施例1中所述跟踪不良事件。

[1168] 临床实验室测试:如实施例1中所述进行临床实验室测试。

[1169] 受试者完成/退出

[1170] 完成

[1171] 如果受试者在4周双盲诱导期结束时完成了MADRS评估(即,第28天MADRS),则认为他或她已完成研究的双盲诱导期,如实施例1中所述。

[1172] 退出研究:受试者因实施例1中提供的九个原因中的任一个退出研究。

- [1173] 安全性分析:使用安全性分析集分析双盲诱导期的安全性数据。
- [1174] 不良事件:使用如实施例1中所述的MedDRA对研究者在eCRF中用于识别不良事件的逐字术语进行编码。
- [1175] 临床实验室测试:如实施例1中所述进行临床实验室测试。
- [1176] ECG:借助于描述性统计和频率列表评估对心血管变量的影响。这些表包括观察值和自基线值的变化。心电图数据通过ECG参数汇总,如实施例1中所述。
- [1177] 生命体征:如实施例1中所述获得生命体征。
- [1178] 鼻腔检查:如实施例1中所述进行鼻腔检查。
- [1179] 鼻症状问卷:如实施例1中所述,由治疗组针对每个计划的时间点对鼻症状问卷的评分进行描述性汇总。
- [1180] C-SSRS:如实施例1中所述,基于C-SSRS的与自杀相关的想法和行为由治疗组在关联表和移位表中汇总。由治疗组定义并描述性地汇总了自杀意念和自杀行为的单独终点。未估算缺失的评分。
- [1181] CADSS、BPRS+和MOAA/S:如实施例1中所述,在每个计划的时间点对每个评分的描述性统计和给药前的变化进行汇总。
- [1182] 出院准备的临床总体评估、PWC-20、BPIC-SS、UPSIT和气味阈值测试
- [1183] 如实施例1中所述,在每个计划的时间点对每个评分的描述性统计和自基线的变化和/或变化百分比进行汇总。
- [1184] 认知测试:在每个计划的时间点对认知域评分的描述性统计和自基线的变化进行汇总。
- [1185] 不良事件定义和分类:如实施例1中所述进行不良事件定义和分类。
- [1186] 特殊报告情况:在实施例1中讨论了特殊报告情况
- [1187] 过程:所有不良事件
- [1188] 所有不良事件和特殊报告情况,无论是严重还是不严重,都是从获得签署并注明日期的ICF时开始报告的,直到完成受试者的最后一次研究相关过程(其可能包括联系以进行安全性随访),如实施例1中所述。
- [1189] 严重不良事件:如实施例1中所述进行严重不良事件研究。
- [1190] 怀孕:如实施例1所述评估怀孕。
- [1191] 所有不良事件的总结
- [1192] 双盲期期间所有治疗期不良事件(TEAE)的总体总结示于表36中。总的来说,艾司氯胺酮+口服AD组中70.8%的受试者和口服AD+安慰剂组中60.0%的受试者在双盲期期间经历了至少一次TEAE。

[1193]

表 36: 治疗期不良事件 (TEAE) 的总体总结; 双盲诱导期 (研究 ESKETINTRD3005: 安全性分析集)		
	鼻内 Esk+口服 AD (N=72)	口服 AD+鼻内安慰剂 (N=65)
TEAE	51 (70.8%)	39 (60.0%)
可能与鼻内药物相关的 TEAE ^a	42 (58.3%)	22 (33.8%)
可能与口服抗抑郁药相关的 TEAE ^a	13 (18.1%)	11 (16.9%)
致死的 TEAE	0	0
1 级或更严重的 TEAE	3 (4.2%)	2 (3.1%)
导致鼻内药物召回的 TEAE ^b	4 (5.6%)	2 (3.1%)
导致口服抗抑郁药召回的 TEAE ^b	1 (1.4%)	1 (1.5%)
^a 该类别中包括了可能、很可能、非常可能的研究药物关系。 ^b 在双盲诱导期开始并导致在随访期停药的不良事件被视为在双盲诱导期内的治疗期出现的。 发生率基于至少经历一次不良事件的受试者数量, 而不是事件数量。使用 MedDRA 版本 20.0 编码不良事件。		

[1194] 针对表37中的安全性分析集,由治疗组汇总在双盲期期间发生的治疗期不良事件(任一治疗组中>5%的受试者)。双盲期期间艾司氯胺酮+口服AD组中最常见(>10%)的TEAE是头晕(20.8%)、恶心(18.1%)、头痛(12.5%)、疲劳(12.5%)、血压升高(12.5%)、眩晕(11.1%)和解离(11.1%)。口服AD+安慰剂组中最常见的TEAE是焦虑(7.7%)、头晕(7.7%)和疲劳(7.7%)。没有死亡。

[1195]

表 37: 另一治疗组中至少 5% 的受试者中的治疗期不良事件; 双盲诱导期 (研究 ESKETINTRD3005: 安全性分析集)		
	鼻内 Esk+口服 AD (N=72)	口服 AD+鼻内安慰剂 (N=65)
出现 TEAE 的受试者总数	51 (70.8%)	39 (60.0%)

表 37: 另一治疗组中至少 5% 的受试者中的治疗期不良事件; 双盲诱导期 (研究 ESKETINTRD3005: 安全性分析集)

	鼻内 Esk+口服 AD (N=72)	口服 AD+鼻内安慰剂 (N=65)
精神疾病	26 (36.1%)	11 (16.9%)
解离	8 (11.1%)	1 (1.5%)
烦躁不安	4 (5.6%)	0
失眠症	4 (5.6%)	3 (4.6%)
焦虑症	2 (2.8%)	5 (7.7%)
神经系统疾病	24 (33.3%)	15 (23.1%)
头晕	15 (20.8%)	5 (7.7%)
头痛	9 (12.5%)	2 (3.1%)
味觉障碍	4 (5.6%)	3 (4.6%)
感觉迟钝	4 (5.6%)	1 (1.5%)
感觉异常	4 (5.6%)	2 (3.1%)
胃肠道疾病	19 (26.4%)	8 (12.3%)
恶心	13 (18.1%)	3 (4.6%)
口服感觉迟钝	5 (6.9%)	0
呕吐	5 (6.9%)	1 (1.5%)
一般异常及施药部位状况	14 (19.4%)	9 (13.8%)
疲劳	9 (12.5%)	5 (7.7%)
调查研究	14 (19.4%)	6 (9.2%)
血压升高	9 (12.5%)	3 (4.6%)
耳及迷路疾病	10 (13.9%)	4 (6.2%)
眩晕	8 (11.1%)	2 (3.1%)
感染及侵染	8 (11.1%)	6 (9.2%)
尿路感染	6 (8.3%)	1 (1.5%)
发生率基于至少经历一次不良事件的受试者数量, 而不是事件数量。使用 MedDRA 版本 20.0 编码不良事件。		

[1196]

[1197] 导致研究药物召回的不良事件

[1198] 有6名受试者(4名受试者在艾司氯胺酮+口服AD组, 2名受试者在口服AD+安慰剂组)因治疗期不良事件而停用双盲诱导期鼻内研究药物。参见表19。有2名受试者(1名受试者在艾司氯胺酮+口服AD组, 1名受试者在口服AD+安慰剂组)因TEAE而中止双盲诱导期。参见表38和表39。

[1199]

表 38: 导致停用鼻内研究药物的治疗期不良事件; 双盲诱导期 (研究 ESKETINTRD3005: 安全性分析集)		
	鼻内 Esk+口服 AD (N=72)	口服 AD+鼻内安慰剂 (N=65)
出现导致停药的 TEAE 的受试者总数 ^a	4 (5.6%)	2 (3.1%)
调查研究	2 (2.8%)	0
血压升高	1 (1.4%)	0
收缩压升高	1 (1.4%)	0
受伤、中毒和手术并发症	1 (1.4%)	0
髌骨折	1 (1.4%)	0
精神疾病	1 (1.4%)	1 (1.5%)
焦虑障碍	1 (1.4%)	0
焦虑症	0	1 (1.5%)
绝望感	0	1 (1.5%)
眼疾病	0	1 (1.5%)
干眼	0	1 (1.5%)
眼睛颜色变化	0	1 (1.5%)
眼部炎症	0	1 (1.5%)
眼瘙痒症	0	1 (1.5%)
一般异常及施药部位状况	0	1 (1.5%)
步态障碍	0	1 (1.5%)
^a 在双盲诱导期开始并导致在随访期停药的不良事件被视为在双盲诱导期内的治疗期出现的。发生率基于至少经历一次不良事件的受试者数量, 而不是事件数量。 使用 MedDRA 版本 20.0 编码不良事件。		

[1200]

表 39: 导致停用口服抗抑郁药的治疗期不良事件; 双盲诱导期 (研究 ESKETINTRD3005: 安全性分析集)		
	鼻内 Esk+口服 AD (N=72)	口服 AD+鼻内安慰剂 (N=65)
出现导致停药的 TEAE 的受试者总数 ^a	1 (1.4%)	1 (1.5%)
精神疾病	1 (1.4%)	0

表 39: 导致停用口服抗抑郁药的治疗期不良事件; 双盲诱导期 (研究 ESKETINTRD3005: 安全性分析集)

[1201]

	鼻内 Esk+口服 AD (N=72)	口服 AD+鼻内安慰剂 (N=65)
焦虑障碍	1 (1.4%)	0
眼疾病	0	1 (1.5%)
干眼	0	1 (1.5%)
眼睛颜色变化	0	1 (1.5%)
眼部炎症	0	1 (1.5%)
眼瘙痒症	0	1 (1.5%)
皮肤及皮下组织异常	0	1 (1.5%)
瘙痒症	0	1 (1.5%)
^a 在双盲诱导期开始并导致在随访期停药的不良事件被视为在双盲诱导期内的治疗期出现的。 发生率基于至少经历一次不良事件的受试者数量, 而不是事件数量。使用 MedDRA 版本 20.0 编码不良事件。		

[1202] 严重不良事件

[1203] 在双盲期期间, 5名受试者经历了严重治疗期不良事件。艾司氯胺酮+口服AD组中的1名受试者经历了焦虑障碍, 这被认为可能与鼻内艾司氯胺酮和口服AD两者有关系。艾司氯胺酮+口服AD组中的1名受试者经历了血压升高, 这被认为可能与鼻内艾司氯胺酮有关而与口服AD无关。此外, 艾司氯胺酮+口服AD组中的1名受试者经历了髌骨折, 这被认为与鼻内艾司氯胺酮和口服AD两者均无关。口服AD+安慰剂组中的1名受试者经历了绝望感和步态障碍。第一个事件被认为可能与鼻内安慰剂有关, 而与口服AD无关。第二个事件被认为可能与鼻内安慰剂有关, 并且非常可能与口服AD有关。口服AD+安慰剂组中的1名受试者经历了头晕, 这被认为与鼻内安慰剂和口服AD两者有怀疑关系。

[1204] 血压

[1205] 艾司氯胺酮+口服AD组的短暂性血压升高, 在给药后大约40分钟达到峰值, 并且在90分钟时恢复到正常范围。收缩BP的最大平均增加值(在所有给药天数内)在艾司氯胺酮+口服AD组中为16.0mm Hg, 并且在口服AD+安慰剂组中为11.1mm Hg。舒张BP的最大平均增加值(在所有给药天数内)在艾司氯胺酮+口服AD组中为9.5mm Hg, 并且在口服AD+安慰剂组中为6.8mm Hg。图20和图21示出了在双盲期中治疗组的血压随时间推移的平均值。

[1206] 临床医师主持的解离症状量表 (CADSS)

[1207] 在每次给药开始前、给药后40分钟和1.5小时测量临床医师主持的解离状态量表 (CADSS)。CADSS用于评估治疗后出现的解离症状和感知变化, 并且总分在0至92的范围内, 其中较高的评分表示较严重的病症。

[1208] 通过CADSS测得的解离和感知变化症状表明, 这些症状在开始给药后不久发作, 并在给药后1.5小时消退。参见图22。在每个给药日, 对于艾司氯胺酮组, 镇静(给药后MOAA/S评分 ≤ 3)的受试者的比例 $< 4\%$ 。

[1209] 修正的观察者警觉/镇静评估 (MOAA/S)

[1210] 修正的观察者警觉/镇静评估 (MOAA/S) 用于测量治疗期出现的镇静, 其与美国麻

醉医师协会 (ASA) 连续性定义的镇静水平相关。MOAA/S评分的范围从0 (对疼痛刺激无反应；对应于ASA连续性中的全身麻醉) 到5 (容易对以正常音调说出的名字有反应[清醒]；对应于ASA连续性中的最小镇静)。按给药日计的给药后MOAA/S评分 ≤ 3 的受试者比例示于表40中。在每个给药日,对于艾司氯胺酮组,镇静的受试者的比例 $< 4\%$ 。

[1211]

表 40: 修正的观察者警觉/镇静评估 (MOAA/S): 按给药日计评分为 3 或更小的受试者频率; 双盲诱导期 (研究 ESKETINTRD3005: 安全性分析集)		
	鼻内 Esk+口服 AD (N=72)	口服 AD+鼻内安慰剂 (N=65)
第 1 天的评分 ≤ 3 , n (%)	70	64
是	0	0
否	70 (100.0%)	64 (100.0%)
第 4 天的评分 ≤ 3 , n (%)	67	65
是	2 (3.0%)	1 (1.5%)
否	65 (97.0%)	64 (98.5%)
第 8 天的评分 ≤ 3 , n (%)	63	62
是	2 (3.2%)	0
否	61 (96.8%)	62 (100.0%)
第 11 天的评分 ≤ 3 , n (%)	65	60

[1212]

表 40: 修正的观察者警觉/镇静评估 (MOAA/S): 按给药日计评分为 3 或更小的受试者频率; 双盲诱导期 (研究 ESKETINTRD3005: 安全性分析集)		
	鼻内 Esk+口服 AD (N=72)	口服 AD+鼻内安慰剂 (N=65)
是	2 (3.1%)	0
否	63 (96.9%)	60 (100.0%)
第 15 天的评分 ≤ 3 , n (%)	60	59
是	1 (1.7%)	0
否	59 (98.3%)	59 (100.0%)
第 18 天的评分 ≤ 3 , n (%)	58	60
是	2 (3.4%)	0
否	56 (96.6%)	60 (100.0%)
第 22 天的评分 ≤ 3 , n (%)	60	56
是	1 (1.7%)	0
否	59 (98.3%)	56 (100.0%)
第 25 天的评分 ≤ 3 , n (%)	63	54
是	0	0
否	63 (100.0%)	54 (100.0%)
MOAA/S 评分的范围从 0 (对疼痛刺激无反应) 到 5 (容易对以正常音调说出的名字有反应[清醒])。		

[1213] 药代动力学

[1214] 收集大约2mL的静脉血液样本,用于在时间和事件计划表中指定的时间点测量艾司氯胺酮、去甲艾司氯胺酮和其他代谢物(如有必要)的血浆浓度,如实施例1中所述。如实施例1中所述分析血浆样本。

[1215] 药代动力学参数:如实施例1中所述分析艾司氯胺酮(和去甲艾司氯胺酮,如有必要)的血浆浓度-时间数据。

[1216] 药代动力学/药效动力学评价:评价了艾司氯胺酮的MADRS总分(以及可能选择的不良事件作为附加PD参数)与PK量度之间的关系,如实施例1中所述。

[1217] 生物标记、药物基因组学(DNA)和表达(RNA)评价

[1218] 在研究期间,在时间和事件计划表中指示的时间点收集血液以评估生物标记,如实施例1中所述。

[1219] 在血液中,研究了与(但不限于)免疫系统活性、下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴激活、神经营养因子和代谢因子相关的生物标记(蛋白质、代谢物和核糖核酸[RNA]),如实施例1中所述。

[1220] 在时间和事件计划表中指示的时间点收集用于DNA分析的血液样本,以评估与抑郁症相关的途径(例如,HPA轴、炎症、生长因子、单胺转运蛋白、离子通道和昼夜节律)中基因的遗传和表观遗传变异,如实施例1中所述。

[1221] 医疗资源利用:在研究的随访期收集与医疗接触相关的医疗资源利用数据,如实施例1中所述。

[1222] 药代动力学分析:如实施例1中所述进行药代动力学分析。

[1223] 药代动力学/药效动力学分析:评估了艾司氯胺酮的MADRS总分(以及可能选择的不良事件作为附加PD参数)与PK量度之间的关系,如实施例1中所述。

[1224] 生物标记和药物基因组学分析:如实施例1中所述进行生物标记和药物基因组学分析。

[1225] 用于分析的统计方法

[1226] 在实施例1中概述了用于分析疗效和安全性数据的统计方法的一般描述。

[1227] 样本量重新估计或因无效被停止的中期分析:如实施例1中所述进行样本量重新估计或因无效被停止的中期分析。

[1228] 疗效分析:如实施例1中所述进行疗效分析。

[1229] 美国亚群的分析—临床疗效和安全性

[1230] 尽管使用加权组合检验的主要疗效分析不具有统计意义上的显著性,但根据患有TRD的老年受试者28天后MADRS总分的变化评估,ESK+AD与AD+PBO相比的变化在改善抑郁症状方面的治疗差异具有临床意义。基于MMRM分析,ESK+AD和AD+PBO之间的差值的中值无偏估计值为-3.6(95%CI:-7.20,0.07)。差异类似于在对患有抑郁症的成人进行的SSRI/SNRI口服AD与安慰剂对比评估的研究中发现的差异。

[1231] 在第28天,与AD+PBO相比,ESK+AD的抑郁症反应率(大约2倍以上)和缓解率(大约3倍以上)有更大的数值改善,这表明在患有TRD的老年受试者中,使用艾司氯胺酮鼻腔喷雾+口服抗抑郁药治疗具有真正的临床益处。

[1232] 基于CGI-S评分(ESK+AD优于AD+PBO),对于抑郁疾病的总体严重程度的改善也存在具有临床意义的治疗差异。

[1233] A. 结果

[1234] 对于临床医生评定的评估,在基线处,以及第8天、第15天、第22天和第28天实施MADRS。MADRS评分是由对受试者治疗反应不知情的独立评估者通过电话远程获得的。类似地,在基线处、第4天、第8天、第11天、第15天、第18天、第22天、第25天,以及在4周双盲终点处实施临床总体印象-严重程度 (CGI-S) 量表。

[1235] 对于患者评定的评估,在基线处、第15天和第28天施用9项患者依从性问卷-9 (PHQ-9) 和Sheehan残疾量表 (SDS)。尽管通过研究修正消除了PHQ-9和SDS评估,但是未修改场地垫 (site pad), 因此收集了数据。

[1236] B. 患者人口统计特征/疾病特征

[1237] 纳入标准包括年龄 ≥ 65 岁的成人,他们满足重复发作MDD而无精神病特征或单次发作MDD (发作持续时间 > 2 年) 的DSM-5诊断标准,以及临床医生评定的抑郁症症状清单,30项评分 ≥ 31 。

[1238] 纳入标准还包括在以治疗剂量服用至少6周的当前抑郁症发作中对 ≥ 1 次但 ≤ 8 次的AD治疗无反应 (MADRS改善 $\leq 25\%$) (基于马萨诸塞州总医院抗抑郁治疗反应问卷一老年版)。

[1239] 患者必须在当前抑郁发作中具有当前重性抑郁发作、抑郁症状严重程度 (第1周MADRS总分 ≥ 24) 和AD治疗反应,并使用现场独立资格评估来确认。

[1240] 在70名年龄 ≥ 65 岁的美国患者中,34名接受ESK+AD,36名接受AD+PBO。2个治疗组之间的基线患者人口统计特征和疾病特征通常相似 (表41)。总体平均年龄为70.0岁,57.1%为女性,并且大多数患者为白种人 (98.6%)。MDD诊断的平均年龄为42.5岁,表明该人群平均有 > 27 年的抑郁症病史。基线MADRS、CGI-S和PHQ-9评分与患有TRD的成人人群一致。

表 41: 美国患者中基线患者人口统计特征和疾病特征

参数	ESK+AD (n=34)	AD+PBO (n=36)
年龄, 岁, 平均值 (SD)	70.7 (4.5)	69.3 (4.1)
性别, n (%)		
男性	15 (44.1)	15 (41.7)
女性	19 (55.9)	21 (58.3)
种族, n (%)		
白种人	33 (97.1)	36 (100.0)
混血	1 (2.9)	0
口服 AD 的类别, n (%) †		
SNRI	16 (47.1)	17 (47.2)
SSRI	18 (52.9)	19 (52.8)
当前发作的持续时间, 周, 平均值 (SD)	187.6 (283.4)	420.9 (480.7)
MDD 诊断时的年龄, 岁, 平均值 (SD)	42.1 (15.3)	43.0 (15.1)
MADRS 总分, ^a 平均值 (SD)	35.5 (5.5)	35.7 (6.0)
CGI-S, ^b 平均值 (SD)	5.0 (0.6)	4.7 (0.6)
PHQ-9 总分, ^c 平均值 (SD)	15.2 (5.6)	18.2 (5.6)
SDS 总分, ^d 平均值 (SD)	20.9 (6.19)	22.1 (4.72)

[1241]

[1242] C. 疗效

[1243] 通过测量MADRS总分、SDS评分、PHQ-9评分和CGI-S评分来确定疗效。治疗组之间比较的主要疗效终点是MADRS总分从基线到第28天的变化。其他疗效量度是CGI-S评分、SDS总分和PHQ-9总分的变化,这些变化评估了一般临床状况和功能的变化。疗效分析以单侧0.025的显著性水平进行。

[1244] 对于MADRS、PHQ-9和SDS总分,治疗效果测试基于对观察到的病例数据的重复测量混合效应模型(MMRM),以自基线的变化作为反应变量,并以治疗的固定效应模型项(ESK+AD、AD+PBO)、天数、口服AD类别(SNRI或SSRI)、每日治疗量和基线值作为协变量。对于CGI-S评分,治疗效果的测试基于对末次观察推进(LOCF)数据的协方差分析(ANCOVA)模型,以自基线的变化等级作为反应变量,以治疗因素(ESK+AD、AD+PBO)和口服AD类别(SNRI或SSRI)以及基线值(未排序)作为协变量。

[1245] 结果表明,在4周的双盲诱导期期间,两个治疗组的MADRS总分的最小二乘(LS)平均值变化均降低。参见图29。在第28天,观察到ESK+AD与AD+PBO相比,MADRS总分有统计意义上显著的改善(LS平均值差[SE]:-5.4[2.48];单侧P=0.016)。参见表42。

[1246] 总之,与AD+PBO(活性对照剂)相比,ESK+AD在4周时在患有TRD的年龄≥65岁的美国患者中表现出有临床意义的、统计意义上显著的抑郁症状减轻以及抑郁疾病的总体严重程度和健康相关生活质量和功能改善。

[1247]

表 42: 患有 TRD 的年龄≥65 岁的美国患者的 MADRS 总分 (观察到的病例) 自基线的变化		
MADRS 参数	ESK+AD (n=34)	AD+PBO (n=36)
基线处的总得分, 平均值 (SD)	35.5 (5.5)	35.7 (6.0)
第 8 天的变化		
N	32	35
LS 平均值变化	-6.3	-4.7
来自 AD+PBO 的 LS 平均值差 (SE)		-1.6 (1.71)
P 值		0.176
第 28 天 (初次给药后 4 周) 的变化		
N	30	34
LS 平均值变化	-11.9	-6.5
来自 AD+PBO 的 LS 平均值差 (SE)		-5.4 (2.48)
P 值		0.016
MADRS 总分的范围为 0 至 60; 评分越高表明病症越严重。		

[1248] 如通过CGI-S评估的,抑郁疾病的临床医生评定的严重程度在初次给药后4天时相似。然而,在初次给药后4周,在两个治疗组之间观察到如通过CGI-S来衡量的抑郁疾病的严重程度改善的统计意义上的显著差异(单侧P=0.005)。参见表43。

[1249]

表 43: 患有 TRD 的年龄≥65 岁的美国患者的 PHQ-9 和 SDS 总分 (观察到的病例) 自基线的变化		
参数	ESK+AD (n=34)	AD+PBO (n=36)
PHQ-9 总分		
基线, 平均值 (SD)	15.2 (5.6)	18.2 (5.6)

[1250]	第 15 天的变化		
	N	25	23
	LS 平均值变化	-6.1	-3.0
	来自 AD+PBO 的 LS 平均值差 (SE)		-3.1 (1.38)
	P 值		0.015
	第 28 天的变化		
	N	31	32
	LS 平均值变化	-7.4	-3.0
	来自 AD+PBO 的 LS 平均值差 (SE)		-4.4 (1.68)
	P 值		0.006
	SDS 总分		
	基线, 平均值	20.9 (6.19)	22.1 (4.72)
	第 15 天的变化		
	N	9	12
	LS 平均值变化	-5.5	-9.0
	来自 AD+PBO 的 LS 平均值差 (SE)		3.5 (4.15)
	P 值		0.794
	第 28 天的变化		
	N	11	19
	LS 平均值变化	-10.8	-3.2
	来自 AD+PBO 的 LS 平均值差 (SE)		-7.6 (2.68)
	P 值		0.004
	PHQ-9 总分的范围为 0 至 27; 评分越高表明抑郁越严重。SDS 总分的范围为 0 至 30, 其中 0=未受损, 并且 30=高度受损。		

[1251] 图30示出了基于基线和双盲期终点处的CGI-S评分的疾病严重程度的频率分布。在基线处, ESK+AD组和AD+PBO组中的正常/患有边缘性疾病/轻度疾病的患者百分比相似(分别为2.9%和2.8%)。在双盲终点处, 正常/患有边缘性疾病/轻度疾病的患者百分比在ESK+AD组中为AD+PBO组中的3.8倍(分别为42.4%和11.2%)。

[1252] 在两个治疗组中, 如由PHQ-9总分评估的抑郁疾病的患者评定的严重程度以及如由SDS总分评估的功能障碍均有所下降, 但在第28天, ESK+AD组的差异幅度显著更大。参见表24。对于PHQ-9, LS平均值差(SE)为-4.4(1.68; 单侧P=0.006)。对于SDS, LS平均值差(SE)为-7.6[2.68; 单侧P=0.004]。

[1253] D. LS安全性

[1254] 安全性评价包括报告的不良事件、临床实验室测试、生命体征测量、体检、心电图和鼻腔检查。经由治疗时出现的AE (TEAE) 评估安全性。总的来说, 在ESK+AD组的64.7%的患者和AD+PBO组的58.3%的患者中观察到TEAE。参见表25。没有死亡。在每个组中观察到一个严重的AE。3名患者停用鼻腔喷雾 (n=2ESK[收缩BP增加>180; 髌骨折], n=1PBO), 并且AD+PBO组中的1名患者停用口服AD (BP升高、头晕和外周性水肿)。大多数TEAE的严重程度是轻度或中度的, 并且没有观察到新的或意外的安全性信号。

[1255] 最常见(在任一治疗组中 $\geq 5\%$)的TEAE示于表44中。TEAE在严重程度上是往往是轻度至中度的,并且在性质上往往是短暂性的。美国患者中AE的发生率类似于在总体研究人群中观察到的发生率。结果显示,ESK+AD在年龄 ≥ 65 岁的患者中显示出统计意义上显著的、有临床意义的AD疗效,其中安全性特征类似于在较年轻患者中观察到的安全性特征。这些观察结果与总体分析相似,后者显示了具有临床意义的AD疗效,并且与在ESK 3期研究和2期研究中针对较年轻人群地发现相似。

表 44: 在年龄 ≥ 65 岁的美国患者中治疗期不良事件的概述		
参数	ESK+AD (n=34)	PBO+AD (n=36)
总体 TEAE, n (%)	22 (64.7)	21 (58.3)
可能与鼻腔喷雾相关	15 (44.1)	10 (27.8)
可能与口服 AD 相关	7 (20.6)	7 (19.4)
导致死亡	0	0
1 级或更严重的 TEAE	1 (2.9)	1 (2.8)
[1256] 导致鼻腔喷雾召回	2 (5.9)	1 (2.8)
导致口服 AD 召回	0	1 (2.8)
最常见的 (在任一治疗组中 $\geq 5\%$) TEAE		
烦躁不安	4 (11.8)	0
疲劳	4 (11.8)	3 (8.3)
头痛	4 (11.8)	1 (2.8)
失眠症	4 (11.8)	2 (5.6)
恶心	4 (11.8)	0
腹部不适	2 (5.9)	1 (2.8)
咳嗽	2 (5.9)	0
[1257]	头晕	2 (5.9)
	红斑	2 (5.9)
	鼻充血	2 (5.9)
	尿路感染	2 (5.9)
	呕吐	2 (5.9)
	焦虑症	1 (2.9)
	病毒性上呼吸道感染	1 (2.9)
	肌肉劳损	0
	2 (5.9)	2 (5.6)
	1 (2.8)	1 (2.8)
	0	0
	0	0
	0	0
	2 (5.6)	2 (5.6)
	2 (5.6)	2 (5.6)
	2 (5.6)	2 (5.6)

[1258] 美国亚群的分析—反应、缓解和安全性

[1259] 如上文针对总体分析所述,与AD+PBO相比,ESK+AD在主要疗效终点(即,老年患者的MADRS总分自基线的变化)方面表现出统计意义上显著且有临床意义的优越性。参见上文引用的蒙哥马利量表。在该分析中,仅在美国老年患者中分析这些治疗组的反应、缓解和安全性,并且评估美国人群和总体研究人群之间的疗效和安全性差异。

[1260] A. 结果

[1261] 对于临床医生评定的评估,在基线处,以及第8天、第15天、第22天和第28天实施MADRS。类似地,在基线处、第4天、第8天、第11天、第15天、第18天、第22天、第25天和第28天实施临床总体印象-严重程度(CGI-S)量表。

[1262] 对于患者评定的评估,在基线处、第15天和第28天施用9项患者依从性问卷-9

(PHQ-9)。

[1263] B. 患者人口统计特征/疾病特征

[1264] 纳入标准包括年龄 ≥ 65 岁的成人,他们满足《精神障碍诊断与统计手册》,第5版(DSM-5)中重复发作MDD而无精神病特征或单次发作MDD(发作持续时间 >2 年)的诊断标准。在以治疗剂量服用至少6周的当前抑郁症发作中对 ≥ 1 次但 ≤ 8 次的AD治疗无反应(蒙哥马利-阿斯伯格抑郁评定量表[MADRS]改善 $\leq 25\%$)(基于马萨诸塞州总医院抗抑郁治疗反应问卷—老年版)。临床医生评定的抑郁症症状清单,30项评分 ≥ 31 。在当前抑郁发作中的当前重性抑郁发作、抑郁症状严重程度(第1周MADRS总分 ≥ 24)和AD治疗反应,并使用现场独立资格评估来确认。

[1265] 在70名年龄 ≥ 65 岁的美国患者中,34名接受ESK+AD,36名接受AD+PBO。2个治疗组之间的基线患者人口统计特征和疾病特征通常相似。参见表45。总体平均年龄为70.0岁,57.1%为女性,并且大多数患者为白种人(98.6%)。MDD诊断的平均年龄为42.5岁,表明该人群平均有 >27 年的抑郁症病史。基线MADRS、CGI-S和PHQ-9评分与患有TRD的成人人群一致。

表 45: 基线患者人口统计特征和疾病特征

参数	ESK+AD (n=34)	AD+PBO (n=36)
年龄, 岁, 平均值 (SD)	70.7 (4.5)	69.3 (4.1)
性别, n (%)		
男性	15 (44.1)	15 (41.7)
女性	19 (55.9)	21 (58.3)
种族, n (%)		
白种人	33 (97.1)	36 (100.0)
混血	1 (2.9)	0
口服 AD 的类别, n (%) [†]		
SNRI	16 (47.1)	17 (47.2)
SSRI	18 (52.9)	19 (52.8)
当前发作的持续时间, 周, 平均值 (SD)	187.6 (283.4)	420.9 (480.7)
MDD 诊断时的年龄, 岁, 平均值 (SD)	42.1 (15.3)	43.0 (15.1)
MADRS 总分, ^a 平均值 (SD)	35.5 (5.5)	35.7 (6.0)
CGI-S, ^b 平均值 (SD)	5.0 (0.6)	4.7 (0.6)
PHQ-9 总分, ^c 平均值 (SD)	15.2 (5.6)	18.2 (5.6)
^a MADRS 总分的范围为 0 至 60; 评分越高表明病症越严重。 ^b CGI-S 评分范围为 1 (正常, 完全没有病) 至 7 (最严重的疾病患者)。 ^c PHQ-9 总分的范围为 0 至 27; 评分越高表明抑郁越严重。		

[1266]

[1267] C. 疗效

[1268] 通过测量MADRS总分、SDS评分、PHQ-9评分和CGI-S评分来确定疗效。如果MADRS基线评分降低 $\geq 50\%$,则认为患者有反应。如果临床医生评定的MADRS评分 ≤ 12 并且患者评定的PHQ-9评分 <5 ,则患者被分类为“处于缓解状态”。如果存在CGI-S降低 ≥ 1 分具有临床意义的反应,并且存在CGI-S降低 ≥ 2 分具有临床上显著的反应,则认为患者的临床医生评定的症状严重程度发生了变化。

[1269] 在初始给药后大约八天,基于MADRS的反应率在ESK+AD和AD+PBO中分别为6.3%

(2/32) 和0% (0/35)。

[1270] 在初次给药后二十八天,基于MADRS的反应率在用ESK+AD治疗的患者中为用AD+PBO治疗的患者中的几乎2倍 (8/30[26.7%]对5/34[14.7%])。参见图31。在初次给药后二十八天,基于MADRS的缓解率在用ESK+AD治疗的患者中为用AD+PBO治疗的患者中的大约5倍 (5/30[16.7%]对1/34[2.9%])。参见图32。在初次给药后第28天,患者评定的缓解率 in ESK+AD组中为AD+PBO组中的几乎2.5倍 (22.6% [7/31]对9.4% [3/32])。参见图33。

[1271] 在初次给药后第15天,基于PHQ-9的患者评定的缓解率在治疗组之间相似 (8.0% [2/25]对8.7% [2/23])。

[1272] 在初次给药后4周,相比于AD+PBO组,在ESK+AD组中有临床意义的反应几乎为2倍,并且临床上显著的反应几乎为4倍 (分别为63.3%对29.4%和43.2%对11.8%)。参见图34和图35。

[1273] D.LS安全性

[1274] 经由治疗时出现的AE (TEAE) 评估安全性。总的来说,在ESK+AD组的64.7%的患者和AD+PBO组的58.3%的患者中观察到TEAE。参见表27。没有死亡;在每个组中观察到一个严重的AE。3名患者停用鼻腔喷雾 (n=2ESK[收缩BP增加>180;髌骨折],n=1PBO),并且AD+PBO组中的1名患者停用口服AD (BP升高、头晕和外周性水肿)。

[1275] 最常见 (在任一治疗组中≥5%) 的TEAE示于表46中。TEAE在严重程度上是轻度至中度的,并且在性质上往往是短暂性的。美国患者中TEAE的发生率类似于在总体研究人群中观察到的发生率。

[1276]

表 46: 在年龄≥65 岁的美国患者中治疗期不良事件的概述		
参数	ESK+AD (n=34)	AD+PBO (n=36)
总体 TEAE, n (%)	22 (64.7)	21 (58.3)
可能与鼻腔喷雾相关	15 (44.1)	10 (27.8)
可能与口服 AD 相关	7 (20.6)	7 (19.4)
导致死亡	0	0
1 级或更严重的 TEAE	1 (2.9)	1 (2.8)
导致鼻腔喷雾召回	2 (5.9)	1 (2.8)
导致口服 AD 召回	0	1 (2.8)
最常见的 (在任一治疗组中≥5%) TEAE		
烦躁不安	4 (11.8)	0

[1277]	疲劳	4 (11.8)	3 (8.3)
	头痛	4 (11.8)	1 (2.8)
	失眠症	4 (11.8)	2 (5.6)
	恶心	4 (11.8)	0
	腹部不适	2 (5.9)	1 (2.8)
	咳嗽	2 (5.9)	0
	头晕	2 (5.9)	2 (5.6)
	红斑	2 (5.9)	1 (2.8)
	鼻充血	2 (5.9)	0
	尿路感染	2 (5.9)	0
	呕吐	2 (5.9)	0
	焦虑症	1 (2.9)	2 (5.6)
	病毒性上呼吸道感染	1 (2.9)	2 (5.6)
	肌肉劳损	0	2 (5.6)

[1278] E. 结论

[1279] 这些结果表明,在来自更大的跨国研究的年龄 ≥ 65 岁的该美国TRD患者亚群中,当用ESK+AD治疗时获得反应的患者(即,MADRS基线评分降低 $\geq 50\%$)是用AD+PBO治疗时获得反应的患者的几乎两倍。此外,与用AD+PBO治疗的患者相比,在用ESK+AD治疗的患者中的缓解率(即,MADRS评分 ≤ 12)为大约5倍。

[1280] 因此,ESK+AD表现出临床医生评定的(CGI-S)和患者评定的(PHQ-9)缓解率的有临床意义的、临床上显著的改善。美国患者的安全性、反应和缓解结果与研究的总人群中发现的那些结果相似。

[1281] 实施例3

[1282] 这是一项随机、双盲、安慰剂对照的多中心研究。参见,Canuso,“Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine for the Rapid Reduction of Symptoms of Depression and Suicidality in Patients at Imminent Risk for Suicide:Results of a Double-Blind,Randomized Placebo-Controlled Study”,Am.J.Psych.,2018年,第1-11页,该文献以引用方式并入本文。有大约70名年龄在19至64岁之间、患有即刻自杀风险的MDD的男性和女性受试者登记,他们被送至急诊室(ER)或其他允许的环境并被评估为有即刻自杀风险。大多数受试者为女性,并且所有受试者的平均年龄为大约36岁。平均基线蒙哥马利-阿斯伯格抑郁评定量表(MADRS)总分超过38(对应于重度抑郁症),并且平均基线贝克自杀意念量表(BSS)评分超过22。半数以上的受试者在自杀意念和行为评估工具(SIBAT)自杀风险临床整体判断中具有6分的评分,对应于需要住院治疗并采取自杀预防措施的自杀风险。图37中提供了本研究设计的图表。

[1283] 该研究包括:在第1天给药前24小时内(或咨询申办方的医疗监督员后至多48小时)进行的筛选评价,紧接着是25天、每周给药两次的双盲治疗期(第1天至第25天),以及56天的随访期(第26天至第81天)。该研究被设计为POC研究,因此使用双侧0.20显著性水平。

[1284] 随机化:68名受试者以1:1的比率随机分配至两种治疗之一:鼻内艾司氯胺酮84mg(N=36)或鼻内安慰剂(N=32)。在第1天随机化之前,根据研究中心和医生对受试者护理标准抗抑郁药治疗需求的评估,对随机化进行分层(即,抗抑郁药单一疗法或抗抑郁药+增强疗法)。此外,所有受试者都接受积极的临床护理,包括住院治疗和标准抗抑郁药物的开始

或优化(由主治医生根据临床判断和实践指南确定)。

[1285] 疗效的主要分析集:主要疗效分析基于意向治疗(ITT)分析集,该分析集被定义为包括在双盲期期间接受至少1剂研究药物并对MADRS总分进行基线和第1天给药后4小时评价的所有随机受试者。

[1286] 主要疗效变量/主要时间点:MADRS总分从基线(第1天,给药前)到第1天给药后4小时的变化。MADRS由涵盖所有核心抑郁症状的10个项组成,其中每个项评分从0(项不存在或正常)到6(症状的严重或持续存在)。评分越高表示病症越严重。

[1287] 次要疗效变量:

[1288] a.MADRS总分从基线到第2天和第25天的变化

[1289] b.MADRS自杀项从基线到第1天给药后4小时、第2天和第25天的变化

[1290] c.自杀意念和行为评估工具(SIBAT)自杀风险临床整体判断从基线到第1天给药后4小时、第2天和第25天的变化

[1291] d.持续反应(临床反应的开始)被定义为从第1天开始的MADRS总分自基线降低至少50%,该反应维持直到双盲诱导期结束(第25天)

[1292] e.贝克自杀意念量表(BSS)从基线到第1天给药后4小时、第2天和第25天的变化

[1293] f.贝克绝望量表从基线到第1天给药后4小时和第25天的变化

[1294] 预期的效应量和计划的样本量:样本量基于艾司氯胺酮组和安慰剂组之间的MADRS总分从基线到第1天(给药后4小时)的平均值变化的至少6分的治疗差异的假设。两组均使用9的标准偏差。使用双样本t检验,每组32名受试者被要求以在总体单侧显著性水平为0.10时为91%的功效(与双侧显著性水平为0.20时相同)检测6分的治疗差异。假设8%的随机受试者在提供基线后疗效测量之前停药,则每个治疗组所需的受试者总数为35。此2a期概念验证研究的样本量选择目标是提高检测治疗信号的灵敏度,同时还保持适度的样本量。因此,将功效设置为较高的值($\geq 90\%$; $\beta \leq 0.1$),但是在单侧 $\alpha = 0.10$ 下指定1类误差率。

[1295] 主要目标:主要目标是评价鼻内艾司氯胺酮84mg与鼻内安慰剂相比在被评估为有即刻自杀风险的受试者中减轻MDD症状(包括自杀意念)的疗效,如通过在第1天给药后4小时蒙哥马利-阿斯伯格抑郁量表(MADRS)总分自基线的变化来衡量。

[1296] 受试者和治疗信息:

[1297] 这是一项随机、双盲、安慰剂对照研究,包括68名随机受试者,这些受试者基于临床评估(DSM-IV 296.22、296.23、296.32或296.33),并按简明国际神经精神访谈(MINI)确认,诊断为有即刻自杀风险而无精神病特征的MDD。受试者必须具有当前的自杀意念和意图,这通过从MINI获得的对问题B5(想自杀(自杀)?)和问题B9(想对自杀的想法采取行动)回答“是”来确认;并且受试者在第1天给药前的MADRS总分必须 ≥ 22 。由于主要终点(第1天:给药后4小时)时的退出率低于假定值,因此达到68名受试者便中止研究招募,这是足够数量的可评估受试者。在68名随机受试者中,2名受试者未接受研究药物,因此不包括在安全性分析集和ITT分析集中。在ITT分析集中,35/66(53.0%)的受试者为白种人,并且43/66(65.2%)的受试者为女性。平均年龄为35.8岁,范围为19岁至64岁。在所有随机分析集的68名受试者中,49名(72.1%)完成了双盲期,19名提前退出,其中6名由于不良事件退出,5名由于没有疗效退出,2名由于失去随访退出,2名由于同意退出而退出,4名由于其他原因退出。随后,49名受试者进入56天的随访期。

[1298] 疗效：

[1299] 主要疗效终点

[1300] 根据ANCOVA模型，MADRS总分从基线到第1天给药后4小时的变化结果表明，艾司氯胺酮84mg更有优势，其相比于安慰剂的最小二乘平均值差 (SE) 为-5.3 (2.10)。使用0.20的双侧显著性水平，治疗组之间的差异是统计意义上显著的 (双侧 $p=0.015$)。

[1301] 次要疗效终点

[1302] 下表47汇总了次要疗效终点的结果。

表 47		
评估	时间	双侧 p 值
MADRS	第 2 天 (DB)	0.015
	终点 (DB)	0.159
MADRS 自杀项	第 1 天: 给药后 4 小时	0.002
	第 2 天 (DB)	0.129
	终点 (DB)	0.143
SIBAT 自杀风险临床 整体判断	第 1 天: 给药后 4 小时	0.112
	第 2 天 (DB)	0.150
	终点 (DB)	0.922
持续响应 (临床反应的开始)	第 1 天直至 DB 期结束	0.608
BSS	第 1 天: 给药后 4 小时	0.326
	第 2 天 (DB)	0.415
	终点 (DB)	0.431
BHS	第 1 天: 给药后 4 小时	0.297
	终点 (DB)	0.165
该概念验证研究的统计显著性基于双侧 0.20 显著性水平。		

[1304] 安全性

[1305] 双盲期期间艾司氯胺酮84mg组中最常见 (>20%) 的TEAE是恶心 (37.1%)、头晕 (34.3%)、味觉障碍 (31.4%)、头痛 (31.4%)、解离 (31.4%) 和呕吐 (20.0%)。安慰剂组中最常见 ($\geq 20\%$) 的TEAE是头痛 (25.8%)。

[1306] 在双盲期期间，4名受试者经历了严重治疗期不良事件，并且他们全部在艾司氯胺酮84mg组中。2名受试者经历了自杀意念，1名受试者经历了躁动，1名受试者经历了抑郁症状。6名受试者在随访期期间经历了严重不良事件 (安慰剂组5名，艾司氯胺酮84mg组1名)。安慰剂组中的SAE包括3次自杀未遂 (非致命)、1名受试者出现自杀意念，以及1名受试者出现蜂窝织炎。艾司氯胺酮组的受试者中的SAE是自杀意念。

[1307] 有6名受试者 (安慰剂组中的1名受试者和艾司氯胺酮84mg组中的5名受试者) 因治疗期不良事件而中止双盲期。

[1308] 艾司氯胺酮84mg组的短暂性血压升高，在给药后40分钟达到峰值，收缩BP的最大平均增加值 (在所有给药天数内) 在安慰剂组和艾司氯胺酮84mg组中分别为8.7和16.7。舒张BP的最大平均增加值 (在所有给药天数内) 在安慰剂组和艾司氯胺酮84mg组中分别为7.6和11.9。

[1309] 通过CADSS测得的解离和感知变化症状表明,这些症状的发作在开始给药后不久发生,并在给药后2小时消退。

[1310] 结果

[1311] 受试者和治疗信息

[1312] 总共68名经DSM-IV-TR(诊断与统计手册,第4版-文本修订版)诊断为MDD(19-64岁)的受试者按1:1的比率随机分成两组(安慰剂组32名,艾司氯胺酮84mg组36名)。每个分析集中包括的受试者数量包括在表48中。登记的所有受试者都来自美国。

[1313] 在68名随机受试者中,66名被包括在安全性分析集中(被定义为在双盲期接收至少一剂研究药物)。2名受试者被随机分组,但未接受研究药物。所有安全受试者(N=66)都包括在意向治疗(ITT)分析集中(定义为在双盲期期间接受至少1剂研究药物并对MADRS总分进行基线和第1天给药后4小时评价)。将49名受试者包括在安全性(FU)分析集中(定义为在随访期期间至少有1次访视的所有受试者)。

表 48: 每个分析集中的受试者数量 (研究 ESKETINSUI2001: 所有随机分析集)			
	安慰剂 (N=32)	艾司氯胺酮 84mg (N=36)	总计 (N=68)
[1314] 所有随机的	32 (100.0%)	36 (100.0%)	68 (100.0%)

表 48: 每个分析集中的受试者数量 (研究 ESKETINSUI2001: 所有随机分析集)			
	安慰剂 (N=32)	艾司氯胺酮 84mg (N=36)	总计 (N=68)
[1315] ITT	31 (96.9%)	35 (97.2%)	66 (97.1%)
安全性	31 (96.9%)	35 (97.2%)	66 (97.1%)
ITT (FU)	22 (68.8%)	27 (75.0%)	49 (72.1%)
安全性 (FU)	22 (68.8%)	27 (75.0%)	49 (72.1%)
以每组中的受试者数量作为分母来计算百分比。			

[1316] 研究完成/退出信息

[1317] 在所有随机分析集中的68名受试者中,19名(27.9%)受试者中止双盲期。双盲期内受试者的完成和退出信息提供于表49中。艾司氯胺酮84mg组中的更多受试者由于不良事件而中止(艾司氯胺酮84mg组中的5名受试者相对于安慰剂组中的1名受试者),而安慰剂组中的更多受试者由于没有疗效而中止(安慰剂组中的4名受试者相对于艾司氯胺酮84mg组中的1名受试者)。

[1318] 在双盲期期间4名受试者由于其他原因退出。下面提供了详细信息。

[1319] 1) 1名受试者(在艾司氯胺酮84mg组中)在随机化之后但在给药之前出现血压升高,因此退出。

[1320] 2) 1名受试者(在艾司氯胺酮84mg组中)由于交通不便而退出。

[1321] 3) 1名受试者(在安慰剂组中)改变了主意,决定不参与该试验。然而,研究协调员错误地将她随机分配到试验中。

[1322] 4) 由于缺乏临床医生,1名受试者(在安慰剂组中)在第22天没有服药,然后该受试者第25天没有出现。该受试者返回进行提前退出访视,但没有返回进行随访期。

[1323]

表 49: 双盲期的研究完成/退出信息 (研究 ESKETINSUI2001: 所有随机分析集)			
	安慰剂 (N=32)	艾司氯胺酮 84mg (N=36)	总计 (N=68)
完成	22 (68.8%)	27 (75.0%)	49 (72.1%)
退出	10 (31.3%)	9 (25.0%)	19 (27.9%)
不良事件	1 (3.1%)	5 (13.9%)	6 (8.8%)
没有疗效	4 (12.5%)	1 (2.8%)	5 (7.4%)

[1324]

表 49: 双盲期的研究完成/退出信息 (研究 ESKETINSUI2001: 所有随机分析集)			
	安慰剂 (N=32)	艾司氯胺酮 84mg (N=36)	总计 (N=68)
失去随访	2 (6.3%)	0	2 (2.9%)
同意退出	1 (3.1%)	1 (2.8%)	2 (2.9%)
其他	2 (6.3%)	2 (5.6%)	4 (5.9%)

[1325] 人口统计特征和基线特征

[1326] 对于ITT分析集,人口统计特征和基线特征显示在表50中。一般来讲,治疗组在基线特征方面相似。进入双盲期的大多数受试者为女性(65.2%)。所有受试者的平均(SD)年龄为35.8(13.03)岁,范围为19岁至64岁。75.8%的受试者接受抗抑郁药单一疗法;24.2%的受试者接受抗抑郁药+增强疗法。

[1327] ITT分析集的基线精神病史示于表51中。平均(SD)基线MADRS总分为38.6(6.53),范围为20至52。大多数受试者的自杀风险临床整体判断评分为6,如由SIBAT模块8所评估(51.5%)。值6对应于需要住院治疗并采取自杀预防措施的自杀风险。

[1328]

表 50: 人口统计特征和基线特征 (研究 ESKETINSUI2001: ITT 分析集)			
	安慰剂 (N=31)	艾司氯胺酮 84mg (N=35)	总计 (N=66)
年龄 (岁)			
N	31	35	66
平均值(SD)	36.0 (12.82)	35.7 (13.40)	35.8 (13.03)
中值	31.0	32.0	31.5
范围	(19; 64)	(19; 64)	(19; 64)
年龄类别, n (%)			
18 至 34	18 (58.1%)	18 (51.4%)	36 (54.5%)
35 至 54	10 (32.3%)	12 (34.3%)	22 (33.3%)
55 至 64	3 (9.7%)	5 (14.3%)	8 (12.1%)
性别, n (%)			
N	31	35	66
男性	10 (32.3%)	13 (37.1%)	23 (34.8%)
女性	21 (67.7%)	22 (62.9%)	43 (65.2%)

表 50: 人口统计特征和基线特征 (研究 ESKETINSUI2001: ITT 分析集)

	安慰剂 (N=31)	艾司氯胺酮 84mg (N=35)	总计 (N=66)
种族, n (%)			
N	31	35	66
白种人	15 (48.4%)	20 (57.1%)	35 (53.0%)
黑种人或美籍非裔	13 (41.9%)	12 (34.3%)	25 (37.9%)
亚洲人	0	1 (2.9%)	1 (1.5%)
混血	1 (3.2%)	0	1 (1.5%)
其他	2 (6.5%)	0	2 (3.0%)
未报告	0	2 (5.7%)	2 (3.0%)
种族划分, n (%)			
N	31	35	66
非西班牙裔或拉丁裔	29 (93.5%)	31 (88.6%)	60 (90.9%)
西班牙裔或拉丁裔	1 (3.2%)	4 (11.4%)	5 (7.6%)
未报告	1 (3.2%)	0	1 (1.5%)
基线体重 (kg)			
N	31	35	66
平均值(SD)	76.1 (18.83)	83.5 (23.86)	80.0 (21.79)
中值	75.0	77.1	75.4
范围	(48; 110)	(51; 149)	(48; 149)
基线身高 (cm)			
N	31	35	66
平均值(SD)	168.6 (7.15)	167.9 (15.64)	168.2 (12.31)
中值	167.1	167.6	167.6
范围	(156; 182)	(108; 203)	(108; 203)
基线身体质量指数 (kg/m ²)			
N	31	35	66
平均值(SD)	26.8 (6.62)	30.1 (9.49)	28.5 (8.37)
中值	25.0	28.6	26.6
范围	(18; 41)	(17; 60)	(17; 60)
BMI 类别 (kg/m ²), n (%)			
N	31	35	66
体重不足<18.5	2 (6.5%)	1 (2.9%)	3 (4.5%)
正常 18.5-<25	13 (41.9%)	12 (34.3%)	25 (37.9%)
超重 25-<30	6 (19.4%)	6 (17.1%)	12 (18.2%)

[1329]

表 50: 人口统计特征和基线特征 (研究 ESKETINSUI2001: ITT 分析集)

	安慰剂 (N=31)	艾司氯胺酮 84mg (N=35)	总计 (N=66)
肥胖≥30	10 (32.3%)	16 (45.7%)	26 (39.4%)
随机化的护理标准抗抑郁药治疗, n (%)			
N	31	35	66
抗抑郁药单一疗法	25 (80.6%)	25 (71.4%)	50 (75.8%)
抗抑郁药+增强疗法	6 (19.4%)	10 (28.6%)	16 (24.2%)
实际接受的护理标准抗抑郁药治疗, n (%)			
N	31	35	66
单一疗法	22 (71.0%)	24 (68.6%)	46 (69.7%)
增强	5 (16.1%)	9 (25.7%)	14 (21.2%)
两种都喜欢	4 (12.9%)	2 (5.7%)	6 (9.1%)

表 51: 按治疗分类的基线精神病史: (研究 ESKETINSUI2001: ITT 分析集)

	安慰剂 (N=31)	艾司氯胺酮 84mg (N=35)	总计 (N=66)
基线 MADRS 总分			
N	31	35	66
平均值(SD)	38.8 (7.02)	38.5 (6.17)	38.6 (6.53)
中值	40.0	38.0	38.5
范围	(20; 52)	(27; 49)	(20; 52)
自杀未遂的 Hx			
终生 (%)	21 (67.7%)	20 (57.1%)	41 (62.1%)
在最后 30 天内 (%)	13 (41.9%)	11 (31.4%)	24 (36.4%)
基线 SIBAT (模块 2): 自杀前的想法, n (%)		4	
N	31	34	65
是	31 (100.0%)	34 (100.0%)	65 (100.0%)
否	0	0	0
基线 SIBAT (模块 6): 我对自杀风险的自我评估: 哪个等级最能描述您现在的自杀意图, n (%)			
N	31	35	66

[1332]

表 51: 按治疗分类的基线精神病史: (研究 ESKETINSUI2001: ITT 分析集)			
	安慰剂 (N=31)	艾司氯胺酮 84mg (N=35)	总计 (N=66)
无	3 (9.7%)	3 (8.6%)	6 (9.1%)
非常弱/弱/中等弱	8 (25.8%)	7 (20.0%)	15 (22.7%)
轻度	6 (19.4%)	6 (17.1%)	12 (18.2%)
中等/中等强度	9 (29.0%)	10 (28.6%)	19 (28.8%)
强	3 (9.7%)	5 (14.3%)	8 (12.1%)
非常强/非常强且持续	2 (6.5%)	4 (11.4%)	6 (9.1%)
基线 SIBAT (模块 8): 自杀风险临床整体判断, n (%)			
N	31	35	66
0	0	0	0
1	0	0	0
2	0	0	0
3	0	0	0
4	1 (3.2%)	0	1 (1.5%)
5	16 (51.6%)	15 (42.9%)	31 (47.0%)
6	14 (45.2%)	20 (57.1%)	34 (51.5%)
MINI B5: 考虑自杀 (自杀): 是/否, n (%)			
N	31	35	66
是	31 (100.0%)	35 (100.0%)	66 (100.0%)
否	0	0	0
MINI B5: 考虑自杀 (自杀): 频率, n (%)			
N	31	35	66
偶尔	5 (16.1%)	5 (14.3%)	10 (15.2%)
常常	9 (29.0%)	11 (31.4%)	20 (30.3%)
非常经常	17 (54.8%)	19 (54.3%)	36 (54.5%)
MINI B5: 考虑自杀 (自杀): 强度, n (%)			
N	31	35	66
轻度	1 (3.2%)	0	1 (1.5%)
中度	9 (29.0%)	12 (34.3%)	21 (31.8%)
重度	21 (67.7%)	23 (65.7%)	44 (66.7%)
MINI B9: 想对自杀的想法采取行动 (是/否), n (%)			

[1333]

表 51: 按治疗分类的基线精神病史: (研究 ESKETINSUI2001: ITT 分析集)			
	安慰剂 (N=31)	艾司氯胺酮 84mg (N=35)	总计 (N=66)
N	31	35	66
是	31 (100.0%)	35 (100.0%)	66 (100.0%)
否	0	0	0
基线 BSS 总分			
N	31	34	65
平均值(SD)	21.4 (8.28)	24.0 (5.45)	22.8 (7.01)
中值	23.0	25.0	24.0
范围	(1; 38)	(8; 33)	(1; 38)
基线 BSS-5			
N	31	35	66
平均值(SD)	6.2 (2.61)	7.3 (2.11)	6.8 (2.41)
中值	7.0	8.0	7.0
范围	(1; 10)	(2; 10)	(1; 10)
基线 BHS 总分			
N	30	35	65
平均值(SD)	15.5 (4.59)	16.5 (2.91)	16.0 (3.79)
中值	16.0	17.0	17.0
范围	(0; 20)	(9; 20)	(0; 20)
基线被定义为第 1 天的最后一次给药前的值。 SIBAT (模块 8) 评分如下: 0=不会自杀; 1=偶尔出现自杀念头, 但无需特殊干预; 2=存在一些明确的自杀念头, 鼓励患者根据需要安排专业联系人; 3=自杀风险需要 定期门诊随访; 但无需其他立即干预; 4=自杀风险需要立即干预, 但无需住院治疗 (例如, 药物、紧急门诊随访); 5=自杀风险需要立即住院治疗, 但无需自杀预防措施; 6=自杀风险需要住院治疗并采取自杀预防措施。			

[1334] 暴露程度

[1335] 给药天数示于表 52 中。艾司氯胺酮 84mg 组比安慰剂组有更多的受试者进行了全部 8 个给药疗程 (74.3% 对 64.5%)。暴露于双盲药物的持续时间汇总于表 53 中。5 名受试者将他们的艾司氯胺酮剂量从 84mg 降至 56mg。其中, 3 名因不良事件而降低剂量, 2 名因错误而降低剂量并且被认为是主要的方案偏离。此外, 1 名受试者在第 15 天的装置 2 中记录了不正确的医疗试剂盒编号, 因此看来剂量有所减少, 但实际上并未减少 (表 54)。

表 52: 双盲研究药物给药的天数 (研究 ESKETINSUI2001: ITT 分析集)

	安慰剂 (N=31)	艾司氯胺酮 84mg (N=35)
给药天数		
1	1 (3.2%)	4 (11.4%)
2	2 (6.5%)	0
3	0	2 (5.7%)
4	1 (3.2%)	0
5	1 (3.2%)	1 (2.9%)
6	3 (9.7%)	1 (2.9%)
7	3 (9.7%)	1 (2.9%)
8	20 (64.5%)	26 (74.3%)

[1336]

表 53: 双盲期期间的暴露程度 (研究 ESKETINSUI2001: 安全性分析集)

	安慰剂 (N=31)	艾司氯胺酮 84mg (N=35)
总持续时间, 天数		
N	31	35
类别, n (%)		
≤7	3 (9.7%)	5 (14.3%)
8 至 14	1 (3.2%)	2 (5.7%)
15 至 21	5 (16.1%)	1 (2.9%)
22 至 25	14 (45.2%)	21 (60.0%)
>25	8 (25.8%)	6 (17.1%)
平均值(SD)	21.5 (7.22)	20.7 (8.49)
中值	25.0	25.0
范围	(1; 28)	(1; 27)
暴露的持续时间被定义为第一次暴露的日期与最后一次暴露日期之间的持续时间。它包括受试者实际上没有服用研究药物的天数。		

[1337]

表 54: 双盲期期间减少剂量的受试者数量 (研究 ESKETINSUI2001: 安全性分析集)

	艾司氯胺酮 84mg (N=35)
双盲期期间剂量是否减少	
是	6 (17.1%)
否	29 (82.9%)

[1338]

[1339] 主要终点分析—MADRS总分从基线到第1天给药后4小时的变化

[1340] 主要疗效终点是MADRS总分从基线到第1天给药后4小时的变化。MADRS总分的范围为0至60。主要疗效分析基于意向治疗 (ITT) 分析集进行, 该分析集包括在双盲期期间接受至少1剂研究药物并对MADRS总分进行基线和第1天给药后4小时评价的所有随机受试者。因为这是2a期概念验证研究, 所以统计显著性基于0.20的双侧 α 水平。示于本文档中的所有p值都是双侧的。

[1341] 如下表55所示, MADRS总分的变化结果表明, 与安慰剂相比, 艾司氯胺酮84mg更有优势。在第1天: 给药后4小时, 对于艾司氯胺酮84mg, 自基线的平均值变化 (SD) 为-13.4 (9.03), 并且对于安慰剂, 自基线的平均值变化 (SD) 为-9.1 (8.38)。基于以治疗、抗抑郁药疗法和分析中心为因子且以基线值为协变量的ANCOVA模型, 艾司氯胺酮84mg与安慰剂之间

的最小二乘平均值差 (SE) 为 -5.3 (2.10)。使用 0.20 的双侧显著性水平, 治疗组之间的差异是统计意义上显著的 (双侧 $p=0.015$)。

[1342]

表 55: MADRS 总分: 从基线到第 1 天给药后 4 小时的变化的 ANCOVA LOCF 分析: 双盲期 (研究 ESKETINSUI2001: ITT 分析集)		
	安慰剂 (N=31)	艾司氯胺酮 84mg (N=35)
基线 (DB)		
N	31	35
平均值(SD)	38.8 (7.02)	38.5 (6.17)
中值 (范围)	40.0 (20; 52)	38.0 (27; 49)
第 1 天 (DB): 4H		
N	31	35
平均值(SD)	29.7 (11.28)	25.1 (9.67)
中值 (范围)	30.0 (3; 52)	23.0 (7; 48)
从基线到第 1 天 (DB): 4H 的变化		
N	31	35
平均值(SD)	-9.1 (8.38)	-13.4 (9.03)
中值 (范围)	-6.0 (-25; 0)	-14.0 (-32; 1)
双侧 p 值 (减去安慰剂) ^a		0.015
LS 平均值差(SE)		-5.3 (2.10)
^a 基于协方差分析 (ANCOVA) 模型, 其中以治疗 (安慰剂、艾司氯胺酮 84mg)、抗抑郁药疗法 (AD 单一疗法、AD+增强疗法) 和分析中心作为因素, 并以基线值作为协变量。 分数的负向变化表明得到了改善。基线是第 1 天给药前的值。		

[1343] 次要终点分析

[1344] MADRS 总分: 从基线到第 2 天 (DB) 以及到终点 (DB) 的变化

[1345] 第 2 天 (DB) MADRS 总分的变化结果示于表 56 中。对于艾司氯胺酮 84mg, 自基线的平均值变化 (SD) 为 -19.3 (12.02), 并且对于安慰剂, 自基线的平均值变化 (SD) 为 -12.8 (9.77)。基于以治疗、抗抑郁药疗法和分析中心作为因素并以基线值作为协变量的 ANCOVA 模型, 使用 0.20 的双侧显著性水平, 艾司氯胺酮 84mg 组在统计学上优于安慰剂组 (双侧 $p=0.015$)。因此, 就第 2 天和第 25 天 DB 终点时 MADRS 总分的变化, 艾司氯胺酮 84mg 组在统计学上优于安慰剂组 (双侧分别为 $p=0.015$ 和 $p=0.159$)。

[1346]

表 56: MADRS 总分: 从基线到第 2 天 (DB) 的变化的 ANCOVA LOCF 分析: 双盲期 (研究 ESKETINSUI2001: ITT 分析集)		
	安慰剂 (N=31)	艾司氯胺酮 84mg (N=35)
基线 (DB)		
N	31	35
平均值(SD)	38.8 (7.02)	38.5 (6.17)
中值 (范围)	40.0 (20; 52)	38.0 (27; 49)
第 2 天 (DB)		
N	31	35
平均值(SD)	26.0 (12.85)	19.2 (11.23)
中值 (范围)	25.0 (4; 49)	18.0 (3; 42)
从基线到第 2 天 (DB) 的变化		
N	31	35
平均值(SD)	-12.8 (9.77)	-19.3 (12.02)
中值 (范围)	-10.0 (-33; 1)	-19.0 (-41; 1)
双侧 p 值 (减去安慰剂) ^a		0.015
LS 平均值差(SE)		-7.2 (2.85)
^a 基于协方差分析 (ANCOVA) 模型, 其中以治疗 (安慰剂、艾司氯胺酮 84mg)、抗抑郁药疗法 (AD 单一疗法、AD+增强疗法) 和分析中心作为因素, 并以基线值作为协变量。 分数的负向变化表明得到了改善。基线是第 1 天给药前的值。		

[1347] 如下表57所示, 终点 (DB) 处MADRS总分的变化结果表明, 与安慰剂相比, 艾司氯胺酮84mg更有优势。对于艾司氯胺酮84mg, 自基线的平均值变化 (SD) 为-26.4 (14.52), 并且对于安慰剂, 自基线的平均值变化 (SD) 为-23.0 (10.83)。基于上述相同的ANCOVA模型, 使用0.20的双侧显著性水平, 艾司氯胺酮84mg组在统计学上优于安慰剂组 (双侧p值=0.159)。参见图38。

[1348]

表 57: MADRS 总分: 从基线到终点 (DB) 的变化的 ANCOVA LOCF 分析: 双盲期 (研究 ESKETINSUI2001: ITT 分析集)		
	安慰剂 (N=31)	艾司氯胺酮 84mg (N=35)
基线 (DB)		
N	31	35
平均值(SD)	38.8 (7.02)	38.5 (6.17)
中值 (范围)	40.0 (20; 52)	38.0 (27; 49)
终点 (DB)		
N	31	35
平均值(SD)	15.8 (12.59)	12.1 (11.90)
中值 (范围)	14.0 (0; 39)	8.0 (0; 44)
从基线到终点 (DB) 的变化		
N	31	35
平均值(SD)	-23.0 (10.83)	-26.4 (14.52)
中值 (范围)	-21.0 (-42; 1)	-25.0 (-46; 13)
双侧 p 值 (减去安慰剂) ^a		0.159
LS 平均值差(SE)		-4.5 (3.14)
^a 基于协方差分析 (ANCOVA) 模型, 其中以治疗 (安慰剂、艾司氯胺酮 84mg)、抗抑郁药疗法 (AD 单一疗法、AD+增强疗法) 和分析中心作为因素, 并以基线值作为协变量。 分数的负向变化表明得到了改善。基线是第 1 天给药前的值。		

[1349] MADRS 自杀项: 随时间推移自基线的变化

[1350] 来自 MADRS 评估的自杀项随时间推移自基线的变化的结果可见于附件 1。在第 1 天给药后 4 小时 (双侧 $p=0.002$)、第 2 天 (DB) (双侧 $p=0.129$) 和终点 (DB) (双侧 $p=0.143$), 发现了显示艾司氯胺酮 84mg 较优的统计意义上显著的差异。

[1351] SIBAT- 自杀风险临床整体判断: 从基线到第 1 天给药后 4 小时、第 2 天 (DB) 和终点 (DB) 的变化

[1352] 自杀风险临床整体判断 (模块 8) 汇总了如从完整 SIBAT 工具收集的信息所得出的自杀风险临床整体判断。它的使用方式类似于已在其他精神病学研究中使用的许多 CGI 严重程度量表。自杀风险临床整体判断的变化被设计成直接识别自杀意念的有临床意义的变化, 并允许对自杀风险进行分类。

[1353] SIBAT 评分变化的分析基于对 SIBAT 变化等级的 ANCOVA 模型, 以治疗、抗抑郁药疗法和分析中心作为因素并以基线值 (未排序) 作为协变量。在比较第 1 天给药后 4 小时自基线的平均变化等级 (艾司氯胺酮 84mg 更优) 时, 两个治疗组之间存在显著的差异 (双侧 p 值 = 0.112), 请参见表 58。参见图 39。具体地讲, 与安慰剂组相比, 艾司氯胺酮组在第 1 天给药后 4 小时和第 2 天的 SIBAT 自杀风险临床整体判断的变化是统计学上优异的 (即, 双侧 $p < 0.2$)。该差异在第 25 天 DB 终点时不明显。参见图 40, 该图基于 LOCF 数据, 并且使用控制分析中心和抗抑郁药疗法的 Cochran-Mantel-Haenszel 检验进行分析。

[1354]

表 58: SIBAT 自杀风险临床整体判断: 从基线到第 1 天给药后 4 小时的变化 ANCOVA LOCF 分析: 双盲期 (研究 ESKETINSUI2001: ITT 分析集)		
	安慰剂 (N=31)	艾司氯胺酮 84mg (N=35)
基线 (DB)		
N	31	35
中值 (范围)	5.0 (4; 6)	6.0 (5; 6)
第 1 天 (DB): 4H		
N	31	33
中值 (范围)	5.0 (0; 6)	5.0 (0; 6)
从基线到第 1 天 (DB): 4H 的变化		
N	31	33
中值 (范围)	0.0 (-5; 1)	0.0 (-6; 1)
双侧 p 值 (减去安慰剂) ^a		0.112

[1355]

表 58: SIBAT 自杀风险临床整体判断: 从基线到第 1 天给药后 4 小时的变化 ANCOVA LOCF 分析: 双盲期 (研究 ESKETINSUI2001: ITT 分析集)		
	安慰剂 (N=31)	艾司氯胺酮 84mg (N=35)
^a 基于对变化等级的协方差分析 (ANCOVA) 模型, 其中以治疗 (安慰剂、艾司氯胺酮 84mg)、抗抑郁药疗法 (AD 单一疗法、AD+增强疗法) 和分析中心作为因素, 并以基线值 (未排序) 作为协变量。 分数的负向变化表明得到了改善。基线是第 1 天给药前的值。		

[1356] 如表59所示,观察到从基线到第2天 (DB) 的变化具有类似的结果。虽然未示出,但在终点 (DB), 治疗组之间不存在统计意义上显著的差异 (双侧 $p=0.922$)。

[1357]

表 59: SIBAT 自杀风险临床整体判断: 从基线到第 2 天 (DB) 的变化 ANCOVA LOCF 分析: 双盲期 (研究 ESKETINSUI2001: ITT 分析集)		
	安慰剂 (N=31)	艾司氯胺酮 84mg (N=35)
基线 (DB)		
N	31	35
中值 (范围)	5.0 (4; 6)	6.0 (5; 6)
第 2 天 (DB)		
N	31	35
中值 (范围)	5.0 (0; 6)	5.0 (0; 6)
从基线到第 2 天 (DB) 的变化		
N	31	35
中值 (范围)	0.0 (-6; 0)	-1.0 (-6; 1)
双侧 p 值 (减去安慰剂) ^a		0.150
^a 基于对变化等级的协方差分析 (ANCOVA) 模型, 其中以治疗 (安慰剂、艾司氯胺酮 84mg)、抗抑郁药疗法 (AD 单一疗法、AD+增强疗法) 和分析中心作为因素, 并以基线值 (未排序) 作为协变量。 分数的负向变化表明得到了改善。基线是第 1 天给药前的值。		

[1358] 对于ITT受试者,安慰剂组和艾司氯胺酮84mg组的基线SIBAT评分为5(自杀风险需要立即住院治疗,但无需自杀预防措施)或6(自杀风险需要住院治疗并采取自杀预防措施)的受试者的百分比分别为96.8%和100%。在第1天给药后4小时,评分为5或6的受试者百分比在安慰剂组中为80.6%,在艾司氯胺酮84mg组中为63.6%。图41中的条形图示出了在双盲基线、第1天给药后4小时、双盲终点和随访终点时SIBAT评分的频率分布。图42中的条形图示出了到4小时(主要终点)和约24小时,MADRS评分自基线的最小二乘平均值变化(SE)。

[1359] MADRS总分中的持续反应(临床反应的开始)

[1360] 持续反应的结果示于表60中。持续反应被定义为从第1天给药后4小时开始的MADRS总分自基线降低至少50%,该反应维持直到双盲诱导期结束(第25天)。艾司氯胺酮84mg组中的4名受试者和安慰剂组中的2名受试者在整个双盲期均具有持续反应。治疗组之间不存在统计意义上显著的差异(双侧 $p=0.608$)。

表 60: 基于 MADRS 总分的持续反应 (研究 ESKETINSUI2001: ITT 分析集)		
	安慰剂 (N=31)	艾司氯胺酮 84mg (N=35)
第 25 天持续反应		
是	2 (6.7%)	4 (11.8%)
否	28 (93.3%)	30 (88.2%)
双侧 p 值 (相对于安慰剂) ^a		0.608
以每组中的受试者数量作为分母来计算百分比。 持续反应被定义为从第 1 天开始的 MADRS 总分自基线降低至少 50%, 该反应维持直到双盲诱导期结束 (第 25 天)。 ^a 作为控制分析中心和抗抑郁药疗法 (AD 单一疗法、AD+增强疗法) 的持续反应者的平均评分差异的广义 Cochran-Mantel-Haenszel 检验。		

[1361] 图43是将患者的百分比与其在第1天、第2天和终点时的相应MADRS反应和缓解相关联的柱形图。

[1362] 图44是关联了在DB终点和随访期间第53和81天已缓解的患者百分比的柱形图。

[1363] 贝克自杀意念量表(BSS):从基线到第1天给药后4小时、第2天(DB)和终点(DB)的变化

[1364] BSS是21项自我报告的工具,用于检测和测量17岁及以上成人和青少年的自杀意念的严重程度。BSS总分表示自杀意念的严重程度,并且它是通过对前19项的评分求和来计算的;总分范围为0至38,评分越高表示自杀意念越强。评分的增加反映了自杀风险的增加。

[1365] 如表61至表63所示,使用与上文针对MADRS总分所述相同的ANCOVA模型,在第1天给药后4小时、第2天(DB)或终点(DB)时BSS总分的变化在艾司氯胺酮84mg和安慰剂之间没有统计意义上显著的差异。参见图45。

[1367]

表 61: BSS 总分: 从基线到第 1 天给药后 4 小时的变化的 ANCOVA LOCF 分析: 双盲期 (研究 ESKETINSUI2001: ITT 分析集)		
	安慰剂 (N=31)	艾司氯胺酮 84mg (N=35)
基线 (DB)		
N	31	34
平均值(SD)	21.4 (8.28)	24.0 (5.45)
中值 (范围)	23.0 (1; 38)	25.0 (8; 33)
第 1 天 (DB): 4H		
N	31	34
平均值(SD)	13.1 (10.12)	13.8 (10.26)
中值 (范围)	13.0 (0; 36)	16.5 (0; 31)
从基线到第 1 天 (DB): 4H 的变化		
N	31	34
平均值(SD)	-8.3 (7.12)	-10.2 (9.74)
中值 (范围)	-9.0 (-27; 2)	-8.0 (-33; 8)
双侧 p 值 (减去安慰剂) ^a		0.326
LS 平均值差(SE)		-2.3 (2.29)
^a 基于协方差分析 (ANCOVA) 模型, 其中以治疗 (安慰剂、艾司氯胺酮 84mg)、抗抑郁药疗法 (AD 单一疗法、AD+增强疗法) 和分析中心作为因素, 并以基线值作为协变量。 分数的负向变化表明得到了改善。基线是第 1 天给药前的值。		

[1368]

表 62: BSS 总分: 从基线到第 2 天 (DB) 的变化的 ANCOVA LOCF 分析: 双盲期 (研究 ESKETINSUI2001: ITT 分析集)		
	安慰剂 (N=31)	艾司氯胺酮 84mg (N=35)
基线 (DB)		
N	31	34
平均值(SD)	21.4 (8.28)	24.0 (5.45)

[1369]

表 62: BSS 总分: 从基线到第 2 天 (DB) 的变化的 ANCOVA LOCF 分析: 双盲期 (研究 ESKETINSUI2001: ITT 分析集)		
	安慰剂 (N=31)	艾司氯胺酮 84mg (N=35)
中值 (范围)	23.0 (1; 38)	25.0 (8; 33)
第 2 天 (DB)		
N	31	34
平均值(SD)	10.6 (9.71)	11.1 (10.12)
中值 (范围)	9.0 (0; 36)	13.0 (0; 34)
从基线到第 2 天 (DB) 的变化		
N	31	34
平均值(SD)	-10.7 (7.73)	-12.9 (9.63)
中值 (范围)	-10.0 (-31; 0)	-11.5 (-33; 2)
双侧 p 值 (减去安慰剂) ^a		0.415
LS 平均值差(SE)		-1.9 (2.30)
^a 基于协方差分析 (ANCOVA) 模型, 其中以治疗 (安慰剂、艾司氯胺酮 84mg)、抗抑郁药疗法 (AD 单一疗法、AD+增强疗法) 和分析中心作为因素, 并以基线值作为协变量。 分数的负向变化表明得到了改善。基线是第 1 天给药前的值。		

[1370]

表 63: BSS 总分: 从基线到终点 (DB) 的变化的 ANCOVA LOCF 分析: 双盲期 (研 究 ESKETINSUI2001: ITT 分析集)		
	安慰剂 (N=31)	艾司氯胺酮 84mg (N=35)
基线 (DB)		
N	31	34
平均值(SD)	21.4 (8.28)	24.0 (5.45)
中值 (范围)	23.0 (1; 38)	25.0 (8; 33)
终点 (DB)		
N	31	34
平均值(SD)	5.4 (7.74)	4.7 (9.03)
中值 (范围)	0.0 (0; 23)	0.0 (0; 34)
从基线到终点 (DB) 的变化		
N	31	34
平均值(SD)	-16.0 (10.54)	-19.3 (9.61)
中值 (范围)	-17.0 (-38; 3)	-21.0 (-33; 8)
双侧 p 值 (减去安慰剂) ^a		0.431

[1371]

表 63: BSS 总分: 从基线到终点 (DB) 的变化的 ANCOVA LOCF 分析: 双盲期 (研究 ESKETINSUI2001: ITT 分析集)		
	安慰剂 (N=31)	艾司氯胺酮 84mg (N=35)
LS 平均值差(SE)		-1.7 (2.15)
^a 基于协方差分析 (ANCOVA) 模型, 其中以治疗 (安慰剂、艾司氯胺酮 84mg)、抗抑郁药疗法 (AD 单一疗法、AD+增强疗法) 和分析中心作为因素, 并以基线值作为协变量。 分数的负向变化表明得到了改善。基线是第 1 天给药前的值。		

[1372] 贝克绝望量表 (BHS): 从基线到第 1 天给药后 4 小时和终点 (DB) 的变化

[1373] BHS 是自我报告的量度, 用于评估一个人对未来的负面期望或悲观程度。它由 20 个真假项组成, 通过认可悲观性陈述或否定乐观性陈述来检验回答者在过去一周的态度。对于每个陈述, 为每个回答指定 0 或 1 的评分。BHS 总分是项目回答的总和, 并且范围为 0 至 20, 评分越高表示绝望程度越高。

[1374] 如表 64 所示, 在第 1 天给药后 4 小时 BHS 总分的变化在艾司氯胺酮 84mg 和安慰剂之间不存在统计意义上显著的差异 (双侧 $p=0.297$)。然而, 在终点 (DB), 使用 0.20 的双侧显著性水平, 艾司氯胺酮 84mg 在统计学上优于安慰剂 (双侧 $p=0.165$)。(表 65)。

[1375]

表 64: BHS 总分: 从基线到第 1 天给药后 4 小时的变化的 ANCOVA LOCF 分析: 双盲期 (研究 ESKETINSUI2001: ITT 分析集)		
	安慰剂 (N=31)	艾司氯胺酮 84mg (N=35)
基线 (DB)		
N	30	35
平均值(SD)	15.5 (4.59)	16.5 (2.91)
中值 (范围)	16.0 (0; 20)	17.0 (9; 20)
第 1 天 (DB): 4H		
N	30	35
平均值(SD)	12.4 (7.12)	12.3 (6.95)
中值 (范围)	14.5 (0; 20)	14.0 (0; 20)
从基线到第 1 天 (DB): 4H 的变化		
N	30	35

[1376]

表 64: BHS 总分: 从基线到第 1 天给药后 4 小时的变化 ANCOVA LOCF 分析: 双盲期 (研究 ESKETINSUI2001: ITT 分析集)		
	安慰剂 (N=31)	艾司氯胺酮 84mg (N=35)
平均值(SD)	-3.1 (5.71)	-4.1 (5.63)
中值 (范围)	0.0 (-18; 4)	-2.0 (-16; 2)
双侧 p 值 (减去安慰剂) ^a		0.297
LS 平均值差(SE)		-1.5 (1.47)
^a 基于协方差分析 (ANCOVA) 模型, 其中以治疗 (安慰剂、艾司氯胺酮 84mg)、抗抑郁药疗法 (AD 单一疗法、AD+增强疗法) 和分析中心作为因素, 并以基线值作为协变量。 分数的负向变化表明得到了改善。基线是第 1 天给药前的值。		

[1377]

表 65: BHS 总分: 从基线到终点 (DB) 的变化 ANCOVA LOCF 分析: 双盲期 (研究 ESKETINSUI2001: ITT 分析集)		
	安慰剂 (N=31)	艾司氯胺酮 84mg (N=35)
基线 (DB)		
N	30	35
平均值(SD)	15.5 (4.59)	16.5 (2.91)
中值 (范围)	16.0 (0; 20)	17.0 (9; 20)
终点 (DB)		
N	30	35
平均值(SD)	7.8 (7.16)	6.2 (5.96)
中值 (范围)	4.5 (0; 20)	4.0 (0; 20)
从基线到终点 (DB) 的变化		
N	30	35
平均值(SD)	-7.7 (7.81)	-10.3 (5.51)
中值 (范围)	-9.0 (-20; 8)	-11.0 (-19; 0)
双侧 p 值 (减去安慰剂) ^a		0.165
LS 平均值差(SE)		-2.3 (1.66)
^a 基于协方差分析 (ANCOVA) 模型, 其中以治疗 (安慰剂、艾司氯胺酮 84mg)、抗抑郁药疗法 (AD 单一疗法、AD+增强疗法) 和分析中心作为因素, 并以基线值作为协变量。 分数的负向变化表明得到了改善。基线是第 1 天给药前的值。		

[1378] 安全[1379] 所有不良事件的总结

[1380] 双盲期期间所有治疗期不良事件 (TEAE) 的总体总结示于表 66 中。总的来说, 安慰剂组中 80.6% 的受试者和艾司氯胺酮 84mg 组中 94.3% 的受试者在双盲期期间经历了至少一次 TEAE。

[1381] 总的来说, 33/35 (94.3%) 的接受艾司氯胺酮 84mg 的受试者和 25/31 (80.6%) 的接受安慰剂的受试者在双盲期期间经历了至少一次治疗期不良事件 (TEAE)。

[1382]

表 66: 治疗期不良事件的总体总结, 双盲期 (研究 ESKETINSUI2001: 安全性分析集)		
	安慰剂 (N=31)	艾司氯胺酮 84mg (N=35)
TEAE	25 (80.6%)	33 (94.3%)
可能相关的 TEAE ^a	12 (38.7%)	29 (82.9%)
致死的 TEAE	0	0
1 级或更严重的 TEAE	0	4 (11.4%)
导致药物召回的 TEAE	1 (3.2%)	5 (14.3%)
^a 该类别中包括了可能、很可能、非常可能的研究药物关系。 发生率基于至少经历一次不良事件的受试者数量, 而不是事件数量。使用 MedDRA 版本 18.0 编码不良事件		

[1383] 针对表67中的安全性分析集,由治疗组汇总在双盲期期间发生的治疗期不良事件(任一治疗组中 $\geq 5\%$ 的受试者)。双盲期期间艾司氯胺酮84mg组中最常见($\geq 20\%$)的TEAE是恶心(37.1%)、头晕(34.3%)、味觉障碍(31.4%)、头痛(31.4%)、解离(31.4%)和呕吐(20.0%)。安慰剂组中最常见的TEAE是头痛(25.8%)。

[1384]

表 67: 任一治疗组中 $\geq 5\%$ 的受试者中治疗期不良事件: 双盲期 (研究 ESKETINSUI2001: 安全性分析集)		
	安慰剂 (N=31)	艾司氯胺酮 84mg (N=35)
出现 TEAE 的受试者总数	25 (80.6%)	33 (94.3%)
神经系统疾病	16 (51.6%)	25 (71.4%)
头晕	4 (12.9%)	12 (34.3%)
味觉障碍	5 (16.1%)	11 (31.4%)
头痛	8 (25.8%)	11 (31.4%)

表 67: 任一治疗组中 $\geq 5\%$ 的受试者中治疗期不良事件: 双盲期 (研究
ESKETINSUI2001: 安全性分析集)

	安慰剂 (N=31)	艾司氯胺酮 84mg (N=35)
感觉异常	1 (3.2%)	6 (17.1%)
镇静	2 (6.5%)	6 (17.1%)
嗜睡	2 (6.5%)	4 (11.4%)
感觉迟钝	0	3 (8.6%)
直立性眩晕	0	2 (5.7%)
精神疾病	10 (32.3%)	20 (57.1%)
解离	4 (12.9%)	11 (31.4%)
焦虑症	1 (3.2%)	6 (17.1%)
极其兴奋的心情	2 (6.5%)	4 (11.4%)
搅动	0	3 (8.6%)
失眠症	2 (6.5%)	3 (8.6%)
自杀意念	0	2 (5.7%)
惊恐发作	2 (6.5%)	0
胃肠道疾病	11 (35.5%)	19 (54.3%)
恶心	1 (3.2%)	13 (37.1%)
呕吐	0	7 (20.0%)
痢疾	0	3 (8.6%)
口干	0	3 (8.6%)
口服感觉迟钝	0	2 (5.7%)
口服感觉异常	0	2 (5.7%)
肠胃气胀	2 (6.5%)	1 (2.9%)
腹痛	2 (6.5%)	0
便秘	3 (9.7%)	0
牙痛	2 (6.5%)	0
一般异常及施药部位状况	2 (6.5%)	10 (28.6%)
情志失调	0	3 (8.6%)
疲劳	1 (3.2%)	2 (5.7%)
感觉寒冷	0	2 (5.7%)
耳及迷路疾病	1 (3.2%)	9 (25.7%)
眩晕	0	4 (11.4%)
听觉过敏	0	2 (5.7%)
耳鸣	0	2 (5.7%)
呼吸道、胸部及纵膈疾病	8 (25.8%)	9 (25.7%)
鼻腔不适	1 (3.2%)	3 (8.6%)

[1385]

表 67: 任一治疗组中≥5%的受试者中治疗期不良事件: 双盲期 (研究
ESKETINSUI2001: 安全性分析集)

	安慰剂 (N=31)	艾司氯胺酮 84mg (N=35)
咽喉刺激	0	3 (8.6%)
口咽痛	1 (3.2%)	2 (5.7%)
咽部感觉迟钝	0	2 (5.7%)
鼻充血	2 (6.5%)	1 (2.9%)
鼻出血	2 (6.5%)	0
鼻内感觉异常	2 (6.5%)	0
鼻痛	2 (6.5%)	0
鼻溢	2 (6.5%)	0
眼疾病	2 (6.5%)	7 (20.0%)
视力模糊	0	3 (8.6%)
复视	0	2 (5.7%)
睑痉挛	2 (6.5%)	0
调查研究	1 (3.2%)	5 (14.3%)
血压升高	0	2 (5.7%)
体重增加	0	2 (5.7%)
皮肤及皮下组织异常	4 (12.9%)	5 (14.3%)
粉刺	0	2 (5.7%)
多汗	0	2 (5.7%)
皮疹	3 (9.7%)	1 (2.9%)
感染及侵染	4 (12.9%)	1 (2.9%)
上呼吸道感染	2 (6.5%)	0
肾及泌尿道疾病	2 (6.5%)	1 (2.9%)
尿频	2 (6.5%)	0
发生率基于至少经历一次不良事件的受试者数量, 而不是事件数量。使用 MedDRA 版本 18.0 编码不良事件		

[1386]

[1387] 在随访期发生的不良事件汇总于表68中。总的来说, 安慰剂组中77.3%的受试者和艾司氯胺酮84mg组中48.1%的受试者在随访期期间经历了至少一次不良事件。

[1388]

表 68: 按 MedDRA 系统器官类别和首选语分类的不良事件: 随访期 (研究
ESKETINSUI2001: 安全性 (FU) 分析集)

[1389]

	安慰剂 (N=22)	艾司氯胺酮 84mg (N=27)
出现不良事件的受试者总数	17 (77.3%)	13 (48.1%)
胃肠道疾病	4 (18.2%)	6 (22.2%)
口干	0	2 (7.4%)
腹痛	0	1 (3.7%)
腹部压痛	0	1 (3.7%)
痢疾	0	1 (3.7%)
呕吐	0	1 (3.7%)
口腔溃疡	1 (4.5%)	0
恶心	1 (4.5%)	0
阻生牙	1 (4.5%)	0
牙痛	1 (4.5%)	0
神经系统疾病	3 (13.6%)	6 (22.2%)
头痛	2 (9.1%)	2 (7.4%)
震颤	0	2 (7.4%)
齿轮样强直	0	1 (3.7%)
头晕	0	1 (3.7%)
味觉障碍	0	1 (3.7%)
意识丧失	0	1 (3.7%)
偏头痛	0	1 (3.7%)
镇静	0	1 (3.7%)
嗜睡	1 (4.5%)	0
精神疾病	8 (36.4%)	5 (18.5%)
失眠症	0	3 (11.1%)
抑郁症	1 (4.5%)	1 (3.7%)
有意的自我伤害	0	1 (3.7%)
坐立不安	0	1 (3.7%)
自杀意念	1 (4.5%)	1 (3.7%)
抑郁情绪	1 (4.5%)	0
惊恐反应	1 (4.5%)	0
自伤意念	1 (4.5%)	0
自杀未遂	3 (13.6%)	0
感染及侵染	8 (36.4%)	3 (11.1%)
咽炎	0	2 (7.4%)
耳部感染	0	1 (3.7%)
鼻咽炎	1 (4.5%)	1 (3.7%)
上呼吸道感染	1 (4.5%)	1 (3.7%)

表 68: 按 MedDRA 系统器官类别和首选语分类的不良事件: 随访期 (研究
ESKETINSUI2001: 安全性 (FU) 分析集)

	安慰剂 (N=22)	艾司氯胺酮 84mg (N=27)
外阴阴道真菌感染	0	1 (3.7%)
支气管炎	1 (4.5%)	0
蜂窝织炎	3 (13.6%)	0
毛囊炎	1 (4.5%)	0
流行性感冒	1 (4.5%)	0
病毒性上呼吸道感染	1 (4.5%)	0
受伤、中毒和手术并发症	1 (4.5%)	2 (7.4%)
挫伤	0	1 (3.7%)
道路交通事故	0	1 (3.7%)
操作性疼痛	1 (4.5%)	0
肌肉骨骼和结缔组织疾病	1 (4.5%)	2 (7.4%)
背痛	0	1 (3.7%)
侧腹部痛	0	1 (3.7%)
肌肉骨骼性胸痛	0	1 (3.7%)
肌肉骨骼痛	0	1 (3.7%)
颈痛	1 (4.5%)	1 (3.7%)
呼吸道、胸部及纵膈疾病	0	2 (7.4%)
鼻出血	0	1 (3.7%)
鼻充血	0	1 (3.7%)
生殖系统及乳腺疾病	1 (4.5%)	1 (3.7%)
骨盆疼痛	0	1 (3.7%)
性功能障碍	1 (4.5%)	0
皮肤及皮下组织异常	1 (4.5%)	1 (3.7%)
盗汗	0	1 (3.7%)
皮疹	1 (4.5%)	0
耳及迷路疾病	1 (4.5%)	0
美尼尔氏病	1 (4.5%)	0
免疫系统异常	1 (4.5%)	0
药物超敏反应	1 (4.5%)	0
代谢及营养失调	1 (4.5%)	0
烦渴	1 (4.5%)	0

[1390]

[1391]

表 68: 按 MedDRA 系统器官类别和首选语分类的不良事件: 随访期 (研究 ESKETINSUI2001: 安全性 (FU) 分析集)		
	安慰剂 (N=22)	艾司氯胺酮 84mg (N=27)
肾及泌尿道疾病	1 (4.5%)	0
肾衰竭	1 (4.5%)	0
发生率基于至少经历一次不良事件的受试者数量, 而不是事件数量。使用 MedDRA 版本 18.0 编码不良事件		

[1392] 死亡

[1393] 没有死亡。

[1394] 导致研究药物召回的不良事件

[1395] 有6名受试者(安慰剂组中的1名受试者和艾司氯胺酮84mg组中的5名受试者)因治疗期不良事件而中止双盲期。参见表69。

[1396]

表 69: 导致研究停止的治疗期不良事件: 双盲期 (研究 ESKETINSUI2001: 安全性分析集)		
	安慰剂 (N=31)	艾司氯胺酮 84mg (N=35)
出现导致研究停止的 TEAE 的受试者总数	1 (3.2%)	5 (14.3%)
神经系统疾病	0	2 (5.7%)
头晕	0	1 (2.9%)
味觉障碍	0	1 (2.9%)
精神疾病	1 (3.2%)	2 (5.7%)
攻击行为	0	1 (2.9%)
搅动	0	1 (2.9%)
解离性障碍	1 (3.2%)	0
惊恐发作	1 (3.2%)	0
心脏疾病	0	1 (2.9%)
室性期外收缩	0	1 (2.9%)
胃肠道疾病	0	1 (2.9%)
恶心	0	1 (2.9%)

[1397]

表 69: 导致研究停止的治疗期不良事件: 双盲期 (研究 ESKETINSUI2001: 安全性分析集)		
	安慰剂 (N=31)	艾司氯胺酮 84mg (N=35)
呼吸道、胸部及纵膈疾病	0	1 (2.9%)
呼吸困难	0	1 (2.9%)
发生率基于至少经历一次不良事件的受试者数量, 而不是事件数量。使用 MedDRA 版本 18.0 编码不良事件		

[1398] 严重不良事件

[1399] 4名受试者在双盲期期间经历了严重治疗期不良事件,并且他们全部在艾司氯胺酮84mg组中(表70)。2名受试者经历了自杀意念,1名受试者经历了躁动,1名受试者经历了抑郁症状。1名安慰剂受试者在中止研究后经历了严重的重性抑郁障碍,在双盲期后恶化。该受试者不参与随访期。

[1400]

表 70: 严重治疗期不良事件, 双盲期 (研究 ESKETINSUI2001: 安全性分析集)		
	安慰剂 (N=31)	艾司氯胺酮 84mg (N=35)
出现严重 TEAE 的受试者总数	0	4 (11.4%)
精神疾病	0	4 (11.4%)
自杀意念	0	2 (5.7%)
搅动	0	1 (2.9%)
抑郁症状	0	1 (2.9%)
发生率基于至少经历一次不良事件的受试者数量, 而不是事件数量。使用 MedDRA 版本 18.0 编码不良事件		

[1401] 如表71所示,6名受试者在随访期内经历了严重不良事件(安慰剂组5名,艾司氯胺酮84mg组1名)。

[1402]

表 71: 严重不良事件, 随访期 (研究 ESKETINSUI2001: 安全性 (FU) 分析集)		
	安慰剂 (N=22)	艾司氯胺酮 84mg (N=27)
出现严重不良事件的受试者总数	5 (22.7%)	1 (3.7%)

[1403]

表 71: 严重不良事件, 随访期 (研究 ESKETINSUI2001: 安全性 (FU) 分析集)		
	安慰剂 (N=22)	艾司氯胺酮 84mg (N=27)
精神疾病	4 (18.2%)	1 (3.7%)
自杀意念	1 (4.5%)	1 (3.7%)
自杀未遂	3 (13.6%)	0
感染及侵染	1 (4.5%)	0
蜂窝织炎	1 (4.5%)	0
发生率基于至少经历一次不良事件的受试者数量, 而不是事件数量。使用 MedDRA 版本 18.0 编码不良事件		

[1404] 生命体征

[1405] 在给药后大约40分钟达到峰值的艾司氯胺酮组的短暂性血压升高,收缩BP的最大平均增加值(在所有给药天数内)在安慰剂组中为8.7,并且在艾司氯胺酮84mg组中为16.7。舒张BP的最大平均增加值(在所有给药天数内)在安慰剂组中为7.6,并且在艾司氯胺酮84mg组中为11.9。总之,在艾司氯胺酮组中观察到短暂性血压升高,通常在给药后2小时恢复到正常范围。参见图46和图47。

[1406] 其他安全性观察

[1407] 临床医师主持的解离症状量表 (CADSS)

[1408] 在每次给药开始前、给药后40分钟、2小时和4小时测量CADSS。CADSS用于评估治疗后出现的解离症状和感知变化,并且总分在0至92的范围内,其中较高的评分表示较严重的病症。

[1409] 通过CADSS测得的解离和感知变化症状表明,这些症状在开始给药后不久发作,并在给药后2小时消退(图55)。参见表72A和表72B。

[1410]

表 72A: MADRS 自杀项: 双盲期和随访期期间中值和中值随时间推移的变化 (研究 ESKETINSUI2001: ITT 分析集)							
	安慰剂				相对于基线的变化		
	N	中	最小值	最大值	中	最小值	最大值
自杀想法							
基线 (DB)	31	5.0	3	6			
第 1 天 (DB): 4H	31	4.0	0	6	-1.0	-6	0
第 2 天 (DB)	31	2.0	0	5	-2.0	-6	0
第 3 天 (DB)	31	2.0	0	5	-3.0	-6	0

[1411]

第 4 天 (DB)	25	2.0	0	5	-2.0	-6	0
第 5 天 (DB)	10	1.5	0	5	-4.0	-6	0
第 8 天 (DB)	29	2.0	0	5	-3.0	-6	1
第 11 天 (DB)	26	1.5	0	4	-4.0	-6	0
第 15 天 (DB)	25	1.0	0	4	-4.0	-6	-1
第 18 天 (DB)	26	1.0	0	5	-4.0	-6	0
第 22 天 (DB)	25	1.0	0	5	-4.0	-6	2
第 25 天 (DB): 给药前	22	1.0	0	4	-4.0	-6	-1
第 25 天 (DB): 4H	24	0.0	0	4	-4.0	-6	-1
第 32 天 (FU)	22	0.0	0	5	-4.0	-6	0
第 39 天 (FU)	21	0.0	0	4	-4.0	-6	-1
第 46 天 (FU)	20	0.5	0	4	-4.0	-6	-1
第 53 天 (FU)	20	0.0	0	4	-4.0	-6	-2
第 67 天 (FU)	19	0.0	0	2	-5.0	-6	-3
第 81 天 (FU)	20	0.5	0	3	-4.0	-6	-2
第 1 天 (DB): 4H LOCF	31	4.0	0	6	-1.0	-6	0
第 2 天 (DB) LOCF	31	2.0	0	5	-2.0	-6	0
第 3 天 (DB) LOCF	31	2.0	0	5	-3.0	-6	0
第 4 天 (DB) LOCF	31	2.0	0	5	-3.0	-6	0
第 5 天 (DB) LOCF	31	2.0	0	5	-2.0	-6	0
第 8 天 (DB) LOCF	31	2.0	0	5	-3.0	-6	1
第 11 天 (DB) LOCF	31	2.0	0	4	-4.0	-6	0
第 15 天 (DB) LOCF	31	1.0	0	4	-4.0	-6	0
第 18 天 (DB) LOCF	31	2.0	0	5	-4.0	-6	0
第 22 天 (DB) LOCF	31	2.0	0	5	-4.0	-6	2
第 25 天 (DB): 给药前 LOCF	31	1.0	0	5	-4.0	-6	2
终点 (DB)	31	0.0	0	4	-4.0	-6	0
第 32 天 (FU) LOCF	22	0.0	0	5	-4.0	-6	0
第 39 天 (FU) LOCF	22	0.0	0	4	-4.0	-6	-1
第 46 天 (FU) LOCF	22	0.0	0	4	-4.0	-6	-1
第 53 天 (FU) LOCF	22	0.0	0	4	-4.0	-6	-2
第 67 天 (FU) LOCF	22	0.0	0	2	-4.5	-6	-3
终点 (FU)	22	0.5	0	3	-4.0	-6	-2
^a 检验来自对变化等级的 ANCOVA 模型的治疗之间的差异, 其中以治疗、抗抑郁药疗法 (AD 单一疗法、AD+增强疗法) 和分析中心作为因素, 并以基线值 (未排序) 作为协变量。							

[1412]

表 72B: MADRS 自杀项: 双盲期和随访期期间中值和中值随时间推移的变化 (研究 ESKETINSUI2001: ITT 分析集)

[1413]

	艾司氯胺酮 84mg				相对于基线的变化			艾司氯胺酮 84mg 安慰剂
	N	中	最小 值	最大值	中	最小 值	最大值	P 值
自杀想法								
基线 (DB)	35	5.0	3	6				
第 1 天 (DB) : 4H	35	2.0	0	6	-3.0	-5	1	0.002
第 2 天 (DB)	35	2.0	0	6	-3.0	-6	1	0.129
第 3 天 (DB)	32	2.0	0	6	-4.0	-6	1	0.183
第 4 天 (DB)	24	1.0	0	5	-4.0	-6	1	0.010
第 5 天 (DB)	21	0.0	0	6	-4.0	-6	1	0.423
第 8 天 (DB)	31	1.0	0	6	-4.0	-6	1	0.205
第 11 天 (DB)	25	0.0	0	6	-4.0	-6	1	0.077
第 15 天 (DB)	29	1.0	0	5	-4.0	-6	1	0.440
第 18 天 (DB)	23	1.0	0	6	-4.0	-6	1	0.583
第 22 天 (DB)	28	0.0	0	5	-4.0	-6	1	0.328
第 25 天 (DB) : 给药前	24	0.0	0	6	-4.5	-6	2	0.260
第 25 天 (DB) : 4H	24	0.0	0	6	-4.5	-6	2	0.426
第 32 天 (FU)	26	0.0	0	6	-4.0	-6	2	0.635
第 39 天 (FU)	26	0.0	0	5	-5.0	-6	1	0.274
第 46 天 (FU)	25	0.0	0	5	-4.0	-6	1	0.830
第 53 天 (FU)	24	0.0	0	5	-5.0	-6	1	0.933
第 67 天 (FU)	26	0.0	0	5	-4.0	-6	1	0.323
第 81 天 (FU)	24	0.0	0	5	-5.0	-6	1	0.527
第 1 天 (DB) : 4H LOCF	35	2.0	0	6	-3.0	-5	1	0.002
第 2 天 (DB) LOCF	35	2.0	0	6	-3.0	-6	1	0.129
第 3 天 (DB) LOCF	35	2.0	0	6	-4.0	-6	1	0.136
第 4 天 (DB) LOCF	35	1.0	0	6	-4.0	-6	1	0.049
第 5 天 (DB) LOCF	35	1.0	0	6	-4.0	-6	1	0.003
第 8 天 (DB) LOCF	35	1.0	0	6	-4.0	-6	1	0.170
第 11 天 (DB) LOCF	35	1.0	0	6	-4.0	-6	1	0.037
第 15 天 (DB) LOCF	35	1.0	0	5	-4.0	-6	1	0.128

表 72B: MADRS 自杀项: 双盲期和随访期期间中值和中值随时间推移的变化 (研究 ESKETINSUI2001: ITT 分析集)

[1414]

	艾司氯胺酮 84mg				相对于基线的变化			艾司氯胺酮 84mg 安慰剂
	N	中	最小值	最大值	中	最小值	最大值	P 值
第 18 天 (DB) LOCF	35	1.0	0	6	-4.0	-6	1	0.093
第 22 天 (DB) LOCF	35	0.0	0	5	-4.0	-6	1	0.059
第 25 天 (DB): 给药前 LOCF	35	0.0	0	6	-4.0	-6	2	0.058
终点 (DB)	35	0.0	0	6	-4.0	-6	2	0.143
第 32 天 (FU) LOCF	26	0.0	0	6	-4.0	-6	2	0.635
第 39 天 (FU) LOCF	27	0.0	0	5	-5.0	-6	1	0.211
第 46 天 (FU) LOCF	27	0.0	0	5	-4.0	-6	1	0.589
第 53 天 (FU) LOCF	27	0.0	0	5	-4.0	-6	1	0.959
第 67 天 (FU) LOCF	27	0.0	0	5	-4.0	-6	1	0.296
终点 (FU)	27	0.0	0	5	-5.0	-6	1	0.497
^a 检验来自对变化等级的 ANCOVA 模型的治疗之间的差异, 其中以治疗、抗抑郁药疗法 (AD 单一疗法、AD+增强疗法) 和分析中心作为因素, 并以基线值 (未排序) 作为协变量。								

[1415] 总之, 在艾司氯胺酮组中观察到的如通过CADSS测量的解离症状与先前的研究一致。这些症状是短暂性的 (在2小时内消退), 并通过重复给药而减轻。

[1416] 发明内容

[1417] 鼻内艾司氯胺酮84mg与安慰剂相比, 在被评估为有即刻自杀风险的MDD受试者中表现出有临床意义的、统计意义上显著的抑郁症状快速减轻, 如通过在第4小时和第2天MADRS总分自基线的变化所证实的那样。在第4小时以及第2天也观察到自杀倾向的显著改善, 如通过MADRS自杀项和SIBAT自杀风险临床整体判断两者来衡量。在这些时间点的任一个处, 没有检测到BSS差异。如先前对TRD的艾司氯胺酮研究中所观察到的, 通过CADSS和BP升高测量的感知 (解离) 症状似乎在施用开始后不久发生并且在施用后2小时消退。另外, 感知症状通过重复给药而减轻。值得注意的是, 在随访期期间, 安慰剂组中有3名受试者自杀未遂 (非致命), 但艾司氯胺酮组中没有受试者这样做。

[1418] 2a期POC研究的结果支持以下假说: 鼻内艾司氯胺酮是用于在被评估为有即刻自杀风险的患者中快速减轻MDD症状 (包括自杀意念) 的有效治疗。本研究中包括的受试者有严重的抑郁和自杀倾向, 如由他们的高基线MADRS和BSS评分所证实的。所有受试者通过首次住院和优化的护理标准抗抑郁药物进行积极治疗。因此, 不足为奇的是, 两个治疗组中的受试者在双盲期的过程中均经历了所有疗效量度的临床意义上的改善。尽管安慰剂组有非特异性改善, 但可区分早期时间点和双盲终点处艾司氯胺酮对MDD症状的有益效果, 如通过

MADRS总分和MADRS自杀项来衡量。

[1419] 实施例4

[1420] 本研究的主要目标是评估鼻内艾司氯胺酮+口服抗抑郁药与口服抗抑郁药+鼻内安慰剂相比在延迟患有TRD的受试者抑郁症状复发方面的疗效,这些受试者已在鼻内艾司氯胺酮+口服抗抑郁药(AD)诱导和优化过程后达到稳定缓解(主要)或稳定反应(次要),以评估艾司氯胺酮+口服AD与口服AD+鼻内安慰剂相比在延迟抑郁症状复发方面的疗效。所解决的关键问题是,在稳定的缓解者组/反应者组中,是否停用艾司氯胺酮而仅使用口服AD就可实现长期维持。复发裁定委员会审查了被认为临床相关的事件,以确定复发是否发生。

[1421] 结合3项短期疗效和安全性研究以及长期开放标签安全性研究,本研究支持监管机构对于治疗TRD的艾司氯胺酮鼻腔喷雾进行注册的要求。

[1422] 受试者和治疗信息

[1423] 这是随机、双盲、平行组、活性对照、多中心研究,该研究包括705名患有TRD的登记受试者。该研究评估了鼻内艾司氯胺酮+口服抗抑郁药与口服抗抑郁药+鼻内安慰剂相比在延迟患有TRD的成年男性和女性抑郁症状复发方面的疗效、安全性和耐受性,这些成年男性和女性在用鼻内艾司氯胺酮+口服抗抑郁药进行的诱导和优化治疗期后处于稳定缓解状态。试验设计参见图49。

[1424] 在705名登记的受试者中,437名(62.0%)直接参加3003研究,150名(21.3%)从ESKETINTRD3001研究转移,118名(16.7%)从ESKETINTRD3002研究转移。参见图50。在所有登记的分析集中,635名(90.1%)受试者为白种人,并且457名(64.8%)受试者为女性。平均年龄为46.1岁,范围为18岁至64岁。在437名安全性(IND)分析集受试者(仅直接进入受试者)中,273名(62.5%)受试者完成了28天的IND期,164名(37.5%)退出。由于受试者不满足继续进入下一时期的标准(114名受试者),大多数受试者中止IND期。

[1425] 在进入OP期的455名接受艾司氯胺酮治疗的受试者(包括来自TRD3001或TRD3002研究的182名接受艾司氯胺酮治疗的转移进入受试者)中,297名(65.3%)受试者完成了12周的OP期,158名(34.7%)受试者退出。退出的最常见原因是由于受试者不满足继续进入下一时期的标准(107名受试者)。

[1426] 在完整(稳定缓解者)分析集中的176名受试者中,159名(90.3%)受试者完成了MA期(其中,63名(35.8%)发生了复发事件,并且96名(54.5%)在研究终止时保持无复发)。退出的最常见原因是“其他”(8名受试者)。

[1427] 在完整(稳定反应者)分析集中的121名受试者中,113名(93.4%)受试者完成了MA期(其中,50名(41.3%)发生了复发事件,并且63名(52.1%)在研究终止时保持无复发)。退出的最常见原因是“受试者退出”(3名受试者)。总共545名受试者进入了随访期,并且532名(97.6%)完成了随访期。

[1428] 受试者在基线(IND)时的中值MADRS总分为38分(重度抑郁症),并且当前抑郁发作的中值持续时间为64周,其中27.4%有自杀意念的终生史(在过去6个月中为29.1%),14.9%有自杀行为的终生史。在开始诱导期之前,超过89.0%的受试者接受了3次或更多次AD而无反应(定义为 $\leq 25\%$ 改善)。受试者报告了抑郁症(45.1%)、焦虑障碍(9.1%)和酒精滥用(13.5%)的家族史。

[1429] 治疗持续时间/试验持续时间:每个受试者参与至多5个时期:4周的筛选前瞻性观

察期(仅直接进入受试者)和任选的至多3周的减量期、4周的开放标签诱导期(仅直接进入受试者)、12周的优化期(针对直接进入受试者的开放标签和针对转移进入受试者的双盲)、可变持续时间的双盲维持期和2周的随访期。受试者参与的最大持续时间是可变的,具体取决于他或她是直接进入研究还是从双盲短期研究之一转移,以及他或她是否满足特定时期标准(例如,在诱导期结束时满足反应标准,在优化期结束时处于稳定缓解/反应状态,以及他或她在维持期何时以及是否复发)。直接进入受试者参与至多5个时期,而转移进入受试者在参与了其转移自的研究中的筛选前瞻性观察期和诱导期后,则参与当前研究的至多3个时期。纳入/排除标准对于直接进入受试者和转移进入受试者是相同的。

[1430] 疗效

[1431] 显著性水平

[1432] 当在稳定缓解者中发生了33次复发事件,其中至少30次复发(实际包括在中期分析中的为31次)来自在优化期用鼻内艾司氯胺酮+口服抗抑郁药治疗的随机稳定缓解者时,对疗效数据进行预先计划的中期分析(列表1)。中期分析的目标是重新估计样本量或停止疗效研究。独立的外部统计支持组(Cyte1)进行该分析,并且IDMC审查了揭盲的结果并建议继续该研究。基于预定义的规则,根据样本量重新估计确定的最终样本量为59。Janssen团队和地点对IDMC样本量推荐保持不知情,直到在列表1受试者中发生59次复发。

[1433] 中期疗效分析以0.0097的显著性水平(双侧)进行。由于在中期分析中没有停止对疗效的研究,因此最终疗效分析将以0.046的显著性水平(双侧)进行。

[1434] 主要终点

[1435] 对完整(稳定缓解者)分析集进行主要疗效分析,该分析集包括175名稳定缓解者和1名稳定反应者(其被不正确地随机化为稳定缓解者),该稳定反应者被定义为在用鼻内艾司氯胺酮+口服抗抑郁药治疗后在优化期结束时处于稳定缓解状态的随机受试者。将受试者作为稳定缓解者(列表1)以1:1的比率随机分配,以继续鼻内施用艾司氯胺酮+口服AD(N=90)或停用艾司氯胺酮并接受口服AD+鼻内安慰剂(N=86);这些受试者在维持期期间接受至少1剂鼻内研究药物和1剂口服抗抑郁药。

[1436] 就维持期内复发的时间结果而言,与口服AD+鼻内安慰剂相比,鼻内艾司氯胺酮+口服AD在延迟复发方面更有优势。总的来说,鼻内艾司氯胺酮+口服AD组中的24名(26.7%)受试者和口服AD+鼻内安慰剂组中的39名(45.3%)受试者经历维持期期间的复发事件。基于加权组合检验,治疗组之间的差异具有统计意义上的显著性(双侧 $p=0.003$),其低于具有统计显著性的阈值(0.046)。使用ADDPLAN,基于加权估计值,鼻内艾司氯胺酮+口服AD相对于口服AD+鼻内安慰剂的估计风险比为0.49(95%CI:0.29,0.84)。复发的最常见原因是间隔5天至15天的2次连续评估的MADRS总分 ≥ 22 。

[1437] 观察到地区、性别、年龄、直接进入或转移进入或口服AD组(SNRI和SSRI)的疗效无显著差异。

[1438] 其他次要疗效终点

[1439] 次要疗效变量包括:

[1440] -在用鼻内艾司氯胺酮+口服抗抑郁药治疗后,在优化期结束时,对于处于稳定反应状态(但未处于缓解状态)的受试者,从受试者随机化到维持期内复发的首次记录(最早日期)之间的时间。

[1441] -MADRS从基线(MA)到终点(MA)的变化

[1442] -基于MADRS的有反应和缓解的受试者比例

[1443] -PHQ-9从基线(MA)到终点(MA)的变化

[1444] -CGI-S从基线(MA)到终点(MA)的变化

[1445] -GAD-7从基线(MA)到终点(MA)的变化

[1446] -EQ-5D-5L从基线(MA)到终点(MA)的变化

[1447] -SDS从基线(MA)到终点(MA)的变化

[1448] 对于完整(稳定反应者)分析集中的受试者(包括121名受试者:120名稳定反应者和1名在优化期结束时不满足稳定缓解或稳定反应标准的受试者)在用鼻内艾司氯胺酮+口服抗抑郁药治疗后,从受试者随机化到维持期内复发的首次记录(最早日期)之间的时间结果表明,与口服AD+鼻内安慰剂相比,鼻内艾司氯胺酮+口服AD在延迟复发方面更有优势。总的来说,鼻内艾司氯胺酮+口服AD组中的16名(25.8%)受试者和口服AD+鼻内安慰剂组中的34名(57.6%)受试者经历维持期期间的复发事件。使用双侧对数秩检验,治疗组之间的差异是统计意义上显著的(双侧 $p < 0.001$)。基于以治疗为因素的Cox比例风险模型,鼻内艾司氯胺酮+口服AD相对于口服AD+鼻内安慰剂的估计风险比为0.30(95%CI:0.16,0.55)。

[1449] 将受试者作为稳定反应者(列表2)以1:1的比率随机分配,以继续鼻内施用艾司氯胺酮+口服AD(N=62)或停用艾司氯胺酮并接受口服AD+鼻内安慰剂(N=59)。两个随机列表均按国家分层。

[1450] 安全性

[1451] 总的来说,76.9%的受试者在IND期间经历了至少一次TEAE。在安全性(OP)分析集中(安全性(OP)和安全性(MA)分析集不包括在随后时期期间继续接受口服AD+安慰剂的转移进入受试者(TEP)),73.6%的受试者在OP期期间经历了至少一次TEAE。在安全性(MA)分析集中,艾司氯胺酮+口服AD组中82.2%的受试者和口服AD+安慰剂组中45.5%的受试者在MA期期间经历了至少一次TEAE。对于TEP受试者,61.6%的受试者在OP期期间经历了至少一次TEAE,并且68.5%的受试者在MA期期间经历了至少一次TEAE。

[1452] IND期间最常见的TEAE($\geq 10\%$)为眩晕(22.7%)、头晕(22.2%)、恶心(21.5%)、味觉障碍(20.6%)、嗜睡(14.9%)、头痛(13.7%)、感觉异常(11.0%)、解离(11.0%)、情志失调(10.8%)、视力模糊(10.3%)和镇静(10.1%)。在安全性(OP)分析集中,OP期期间最常见的TEAE是眩晕(20.0%)、味觉障碍(17.4%)、嗜睡(13.8%)、头晕(13.4%)、头痛(12.5%)和恶心(10.5%)。在安全性(MA)分析集中,双盲MA期期间艾司氯胺酮+口服AD中最常见的TEAE是味觉障碍(26.3%)、眩晕(25.0%)、嗜睡(21.1%)、头晕(20.4%)、头痛(17.8%)、恶心(16.4%)、视力模糊(15.8%)、解离(13.8%)和口服感觉迟钝(13.2%)。在安全性(MA)分析集中,使用口服AD+安慰剂的 $\geq 10\%$ 的受试者中没有TEAE。对于TEP受试者,最常见的TEAE是OP期期间的头痛(18.6%)和MA期期间的病毒性上呼吸道感染(24.1%)、头痛(22.2%)和味觉障碍(14.8%)。

[1453] 本研究中未报告死亡。

[1454] 本研究中报告了32名受试者出现39次严重不良事件(SAE)。在安全性(IND)分析集中,总共13名受试者在IND期期间经历了严重治疗期不良事件(TEAE)。3名受试者出现被研究者认为非常可能与鼻内艾司氯胺酮有关的严重TEAE:迷失方向(第1天)、自杀意念(第8

天)、镇静(第22天),并且1名受试者在同一天(第5天)出现被认为非常可能与鼻内艾司氯胺酮有关的两种严重TEAE:自主神经系统失衡和单纯部分性癫痫发作。1名受试者出现被研究者认为很可能与鼻内艾司氯胺酮有关的严重TEAE:空洞性卒中(第1天)。1名受试者出现被认为可能与鼻内艾司氯胺酮有关的严重TEAE:体温过低(第10天)。在安全性(OP)分析集中,11名受试者在OP期期间经历了严重治疗期不良事件。没有严重的TEAE被认为可能、很可能或非常可能与艾司氯胺酮相关。安全性(MA)分析集中的5名受试者(4名在艾司氯胺酮+口服AD组,1名在口服AD+安慰剂组)在MA期期间经历了严重治疗期不良事件。所有事件被认为与鼻内药物或口服AD无关。在随访期,2名受试者出现被认为与口服AD无关的严重AE。1名受试者经历了被认为可能与口服AD有关的两种严重AE。在OP期期间,没有TEP受试者经历严重治疗期不良事件。1名TEP受试者在MA期期间经历了严重TEAE,这被认为与鼻内药物或口服AD无关。

[1455] 安全性(IND)分析集中有22名受试者由于治疗期不良事件而停用IND期鼻内研究药物,并且安全性(OP)分析集中有5名受试者由于治疗期不良事件而停用OP期鼻内研究药物。根据研究设计,如果合适的话,这些受试者可在随访期内继续口服AD。由于治疗期不良事件,8名受试者停用IND期口服AD药物,并且2名受试者停用OP期口服AD药物。安全性(MA)分析集中有7名受试者(4名受试者在艾司氯胺酮+口服AD组,3名受试者在口服AD+安慰剂组)由于治疗期不良事件而停用MA期鼻内研究药物。根据研究设计,如果合适的话,这些受试者可在随访期内继续口服AD。艾司氯胺酮+口服AD组中的3名受试者由于治疗期不良事件而停用MA期口服AD研究药物;口服AD+鼻内安慰剂组中没有受试者由于治疗期不良事件而停用MA期口服AD研究药物。在安全性(OP_TEP)分析集中,没有TEP受试者由于治疗期不良事件而停用OP期鼻内研究药物或口服AD。安全性(MA_TEP)分析集中有2名TEP受试者停用MA期鼻内研究药物。这些受试者中的1名由于鼻内和口服AD药物而中止MA期。

[1456] 其他安全性观察

[1457] 艾司氯胺酮+口服AD组的短暂性血压升高,在给药后40分钟达到峰值,并且在给药后1.5小时恢复到更接近给药前水平。

[1458] 通过CADSS测得的解离/感知变化症状表明,这些症状的发作在开始鼻内给药疗程后不久发生,并在给药后1.5小时消退。

[1459] 在所有时期中的每个给药日,艾司氯胺酮+口服AD中出现镇静(如通过MOAA/S评分 ≤ 3 来衡量)的受试者比例 $\leq 3.9\%$ 。

[1460] 受试者和治疗信息

[1461] 总共1097名受试者在16个国家(比利时、巴西、加拿大、捷克共和国、爱沙尼亚、法国、德国、匈牙利、意大利、墨西哥、波兰、斯洛伐克、西班牙、瑞典、土耳其和美国)的164个地点登记。排除了378名筛选失败受试者和来自PL10002地点的有GCP问题的14名受试者之后,登记了根据DSM-5(《精神障碍诊断与统计手册》,第5版)诊断为MDD的705名受试者。

[1462] 437名受试者直接参加3003研究,150名受试者从ESKETINTRD3001研究转移,118名受试者从ESKETINTRD3002研究转移。结果示于表73中。

[1463]

表 73: 登记加入研究的直接进入受试者和转移进入受试者的数量 (研究 ESKETINTRD3003: 所有登记的分析集)	
	总计 (N=705)
研究中的直接进入受试者	
ESKETINTRD3003	437 (62.0%)
来自以下研究的转移进入受试者:	
研究 ESKETINTRD3001	150 (21.3%)
转移进入安慰剂	38 (5.4%)
转移进入艾司氯胺酮	112 (15.9%)
研究 ESKETINTRD3002	118 (16.7%)
转移进入安慰剂	48 (6.8%)
转移进入艾司氯胺酮	70 (9.9%)

[1464] 每个时期和分析集中的受试者数量示于表74中。

[1465]

表 74: 每个时期和分析集中的受试者数量 (研究 ESKETINTRD3003: 所有登记的分析集)			
	鼻内 Esk+口服 AD	口服 AD+鼻内安慰剂	总计
开放标签诱导期			
完整 (IND)	430	N/A	430
安全性 (IND)	437	N/A	437
优化期			
完整 (OP)	452	0	452
安全性 (OP)	455	0	455
安全转移进入安慰剂 (OP) ^a	0	86	86
维持期			
中期完整 (稳定缓解者) ^b	49	47	96
完整 (稳定缓解者)	90	86	176
完整 (稳定反应者)	62	59	121
安全性 (MA)	152	145	297
安全性 (稳定缓解者)	90	86	176
安全转移进入安慰剂 (MA) ^a	0	54	54
随访期			
随访	481	64	545

^a继续接受口服抗抑郁药+鼻内安慰剂的转移进入受试者。

^b中期分析时的完整 (稳定缓解者) 分析集。稳定缓解: 优化期最后 4 周中至少 3 周的 MADRS 总分≤12, 但仅允许在优化的第 13 周或第 14 周发生 MADRS 总分>12 的一次偏移或错过一次 MADRS 评估。第 15 周和第 16 周的 MADRS 总分必须≤12。稳定反应: 在优化期最后 2 周中的每一周, MADRS 总分自基线降低≥50% (诱导期第 1 天; 随机化前/第一次鼻内给药前), 但不满足稳定缓解的标准。对于转移进入受试者, 开放标签诱导期的第 1 天将在研究 ESKETINTRD3001 或 ESKETINTRD3002 中发生。

[1466] 研究完成/退出信息

[1467] 在437名安全性 (IND) 分析集受试者 (仅直接进入受试者) 中, 273名 (62.5%) 受试者完成了28天的IND期, 164名 (37.5%) 退出。结果示于表75中。由于受试者不满足继续进入下一时期的标准 (114名受试者), 大多数受试者中止IND期。

[1468]

表 75: 研究完成/退出信息; 开放标签诱导期 (研究 ESKETINTRD3003: 安全性 (IND) 分析集)

[1469]

	鼻内 Esk+口服 AD (N=437)
继续进入优化期	273 (62.5%)
在开放标签诱导期期间退出	164 (37.5%)
不良事件	22 (5.0%)
没有疗效	2 (0.5%)
失去随访	1 (0.2%)
方案违背	2 (0.5%)
受试者不满足继续进入下一时期的标准	114 (26.1%)
受试者退出	15 (3.4%)
其他	8 (1.8%)

[1470] 在安全性 (OP) 分析集中, 在进入OP期的455名受试者 (包括来自TRD3001或TRD3002研究的182名接受艾司氯胺酮治疗的转移进入受试者) 中, 297名 (65.3%) 受试者完成了12周的OP期, 158名 (34.7%) 受试者退出。结果示于表76中。

[1471]

表 76: 研究完成/退出信息; 优化期 (研究 ESKETINTRD3003: 安全性 (OP) 分析集)

	鼻内 Esk+口服 AD (N=455)
继续进入维持期	297 (65.3%)
在优化期期间退出	158 (34.7%)
不良事件	5 (1.1%)
没有疗效	8 (1.8%)
失去随访	2 (0.4%)
2次连续访视的 MADRS 总分 ≥ 22 ^a	14 (3.1%)
方案违背	4 (0.9%)
受试者不满足继续进入下一时期的标准	107 (23.5%)
受试者不满足稳定缓解或稳定反应的标准	106 (23.3%)
受试者错过 ≥ 3 次 MADRS 评估 ^b	1 (0.2%)
受试者退出	8 (1.8%)
其他	10 (2.2%)

^a该标准适用于方案修订版 3 之前的受试者。

^b该标准适用于方案修订版 4 之前的受试者。

[1472] 退出的最常见原因是由于受试者不满足继续进入下一时期的标准 (107名受试者)。需注意, 安全性 (OP) 和安全性 (MA) 分析集不包括在随后时期期间继续接受口服AD+安慰剂的转移进入受试者 (TEP), 这些分析集的研究完成/退出信息参见表77和表78。

[1473]

表 77: 研究完成/退出信息; 优化期 (研究 ESKETINTRD3003: 安全性 (OP_TEP) 分析集)	
	口服 AD+鼻内安慰剂 (N=86)
继续进入维持期	54 (62.8%)
在优化期期间退出	32 (37.2%)
失去随访	1 (1.2%)
2 次连续访视的 MADRS 总分 ≥ 22 ^a	5 (5.8%)
方案违背	1 (1.2%)
受试者不满足继续进入下一时期的标准	20 (23.3%)
受试者不满足稳定缓解或稳定反应的标准	18 (20.9%)
受试者错过 ≥ 3 次 MADRS 评估 ^b	2 (2.3%)
受试者退出	3 (3.5%)
其他	2 (2.3%)
^a 该标准适用于方案修订版 3 之前的受试者。	
^b 该标准适用于方案修订版 4 之前的受试者。	

[1474]

表 78: 研究完成/退出信息; 维持期 (研究 ESKETINTRD3003: 安全性 (MA_TEP) 分析集)	
	口服 AD+鼻内安慰剂 (N=54)
完成维持期	44 (81.5%)
复发的受试者	13 (24.1%)
保持无复发的受试者 ^a	31 (57.4%)
在维持期期间退出	10 (18.5%)
不良事件	2 (3.7%)
方案违背	1 (1.9%)
受试者退出	3 (5.6%)
其他	4 (7.4%)
^a 如果受试者在研究终止时无复发, 则被视为完成者	

[1475] 在完整(稳定缓解者)分析集中的176名受试者中,159名(90.3%)受试者完成了MA期(其中,63名(35.8%)发生了复发事件,并且96名(54.5%)在研究终止时保持无复发)。结果示于表79中。退出的最常见原因是“其他”(8名受试者)。

[1476]

表 79: 研究完成/退出信息; 维持期 (研究 ESKETINTRD3003: 完整 (稳定缓解者) 分析集)			
	鼻内 Esk+口服 AD (N=90)	口服 AD+鼻内安慰剂 (N=86)	总计 (N=176)
完成维持期	82(91.1%)	77(89.5%)	159(90.3%)
复发的受试者	24(26.7%)	39(45.3%)	63(35.8%)
保持无复发的受试者 ^a	58(64.4%)	38(44.2%)	96(54.5%)
在维持期期间退出	8(8.9%)	9(10.5%)	17(9.7%)
不良事件	1(1.1%)	1(1.2%)	2(1.1%)
怀孕	1(1.1%)	0	1(0.6%)
受试者退出	3(3.3%)	3(3.5%)	6(3.4%)
其他	3(3.3%)	5(5.8%)	8(4.5%)
^a 如果受试者在研究终止时无复发, 则被视为完成者			

[1477] 在完整(稳定反应者)分析集中的121名受试者中,113名(93.4%)受试者完成了MA期(其中,50名(41.3%)发生了复发事件,并且63名(52.1%)在研究终止时保持无复发)。结果示于表80中。退出的最常见原因是“受试者退出”(3名受试者)。

[1478]

表 80: 研究完成/退出信息; 维持期 (研究 ESKETINTRD3003: 完整 (稳定反应者) 分析集)			
	鼻内 Esk+口服 AD (N=62)	口服 AD+鼻内安慰剂 (N=59)	总计 (N=121)
完成维持期	57 (91.9%)	56 (94.9%)	113 (93.4%)
复发的受试者	16 (25.8%)	34 (57.6%)	50 (41.3%)
保持无复发的受试者 ^a	41 (66.1%)	22 (37.3%)	63 (52.1%)
在维持期期间退出	5 (8.1%)	3 (5.1%)	8 (6.6%)
不良事件	0	1 (1.7%)	1 (0.8%)
失去随访	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)
不依从研究药物用药	0	1 (1.7%)	1 (0.8%)

[1479]

表 80: 研究完成/退出信息; 维持期 (研究 ESKETINTRD3003: 完整 (稳定反应者) 分析集)			
	鼻内 Esk+口服 AD (N=62)	口服 AD+鼻内安慰剂 (N=59)	总计 (N=121)
方案违背	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)
受试者退出	2 (3.2%)	1 (1.7%)	3 (2.5%)
其他	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)
^a 如果受试者在研究终止时无复发, 则被视为完成者			

[1480] 受试者可从IND期、OP期或MA期进入随访期。总共545名受试者进入了随访期,并且532名(97.6%)完成了随访期。

[1481] 人口统计特征和基线特征

[1482] 对于所有登记的分析集,人口统计特征和基线特征显示在表81中。登记的大多数受试者为女性(64.8%)。

[1483]

表 81: 人口统计特征和基线 (IND) 特征 (研究 ESKETINTRD3003: 所有登记的分析集)	
	总计 (N=705)
年龄 (岁)	
N	705
平均值(SD)	46.1 (11.10)
中值	47.0
范围	(18; 64)
年龄类别 (岁), n (%)	
N	705
18 至 44	292 (41.4%)
45 至 64	413 (58.6%)
性别, n (%)	
N	705
男性	248 (35.2%)
女性	457 (64.8%)
种族, n (%)	
N	705
美洲印第安人或阿拉斯加原住民	1 (0.1%)
亚洲人	3 (0.4%)

[1484]

表 81: 人口统计特征和基线 (IND) 特征 (研究 ESKETINTRD3003: 所有登记的分析集)	
	总计 (N=705)
黑种人或美籍非裔	31 (4.4%)
白种人	635 (90.1%)
其他	22 (3.1%)
混血	4 (0.6%)
未报告	9 (1.3%)
种族划分, n (%)	
N	705
西班牙裔或拉丁裔	94 (13.3%)
非西班牙裔或拉丁裔	600 (85.1%)
未报告	10 (1.4%)
未知	1 (0.1%)
基线体重 (kg)	
N	705
平均值(SD)	81.61 (19.408)
中值	80.00
范围	(44.1; 179.0)
基线身高 (cm)	
N	705
平均值(SD)	168.88 (10.185)
中值	168.00
范围	(136.0; 210.3)
基线身体质量指数 (kg/m ²)	
N	705
平均值(SD)	28.6 (6.23)
中值	27.6
范围	(17; 67)
BMI 类别 (kg/m ²), n (%)	
N	705
体重不足<18.5	6 (0.9%)
正常 18.5-<25	195 (27.7%)
超重 25-<30	259 (36.7%)
肥胖 30-<40	212 (30.1%)
病态肥胖≥40	33 (4.7%)

[1485]

表 81: 人口统计特征和基线 (IND) 特征 (研究 ESKETINTRD3003: 所有登记的分析集)	
	总计 (N=705)
就业状况, n (%) ^a	
N	705
任何就业类型	448 (63.5%)
任何失业类型	180 (25.5%)
其他	77 (10.9%)
高血压状态, n (%) ^b	
N	705
是	147 (20.9%)
否	558 (79.1%)
国家, n (%)	
N	705
比利时	14 (2.0%)
巴西	64 (9.1%)
加拿大	5 (0.7%)
捷克共和国	99 (14.0%)
爱沙尼亚	1 (0.1%)
法国	10 (1.4%)
德国	7 (1.0%)
匈牙利	35 (5.0%)
意大利	21 (3.0%)
墨西哥	35 (5.0%)
波兰	132 (18.7%)
斯洛伐克	7 (1.0%)
西班牙	16 (2.3%)
瑞典	16 (2.3%)
土耳其	53 (7.5%)
美国	190 (27.0%)
地区, n (%)	
N	705
欧洲	411 (58.3%)
北美	195 (27.7%)
其他	99 (14.0%)
口服抗抑郁药的类别, n (%)	
N	699
SNRI	440 (62.9%)

[1486]

表 81: 人口统计特征和基线 (IND) 特征 (研究 ESKETINTRD3003: 所有登记的分析集)	
	总计 (N=705)
SSRI	259 (37.1%)
口服抗抑郁药, n (%)	
N	699
度洛西汀	323 (46.2%)
艾司西酞普兰	128 (18.3%)
舍曲林	130 (18.6%)
文拉法辛缓释剂 (XR)	118 (16.9%)
^a 任何就业类型包括: 包含“已就业”、庇护性就业、家庭主妇或受抚养的丈夫和学生的任何类别; 任何失业类型包括: 包含“失业”的任何类别; 其他包括: 退休和无信息可用。	
^b 如果病史中记录有高血压, 则将高血压状态分类为是。	

[1487] 平均(SD)年龄为46.1(11.10)岁,范围为18至64岁。所有登记的分析集的基线精神病史示于表82中。平均(SD)基线(IND)MADRS总分为37.9(5.50),范围为4至53。

[1488]

表 82: 基线 (IND) 精神病史 (研究 ESKETINTRD3003: 所有登记的分析集)	
	总计 (N=705)
诊断为患有 MDD 的年龄 (岁)	
N	705
平均值(SD)	32.7 (11.70)
中值	32.0
范围	(5; 64)
基线 MADRS 总分	
N	705
平均值(SD)	37.9 (5.50)
中值	38.0
范围	(4; 53)
筛选 IDS-C30 总分	
N	705
平均值(SD)	47.2 (7.26)
中值	47.0
范围	(34; 76)

[1489]

表 82: 基线 (IND) 精神病史 (研究 ESKETINTRD3003: 所有登记的分析集)	
	总计 (N=705)
基线 CGI-S	
N	705
平均值(SD)	5.1 (0.66)
中值	5.0
范围	(3; 7)
基线 CGI-S 类别, n (%)	
N	705
正常, 完全没有病	0
边缘性精神病	0
轻度患病	2 (0.3%)
中度患病	98 (13.9%)
显著患病	412 (58.4%)
严重患病	187 (26.5%)
在病情最严重的患者中	6 (0.9%)
基线 PHQ-9 总分	
N	705
平均值(SD)	19.9 (4.18)
中值	20.0
范围	(3; 27)
终生筛选 C-SSRS ^a , n (%)	
N	705
无事件	407 (57.7%)
自杀意念	193 (27.4%)
自杀行为	105 (14.9%)
在过去 6 个月或 12 个月筛选 C-SSRS ^a , n (%)	
N	705
无事件	499 (70.8%)
自杀意念 (过去 6 个月)	205 (29.1%)
自杀行为 (过去 12 个月)	1 (0.1%)
当前发作的持续时间 (周)	
N	705
平均值(SD)	132.2 (209.18)
中值	64.0

[1490]

表 82: 基线 (IND) 精神病史 (研究 ESKETINTRD3003: 所有登记的分析集)	
	总计 (N=705)
范围	(4; 2288)
先前抗抑郁药物 ^b , n (%)	
N	702
1	77 (11.0%)
2	394 (56.1%)
3	150 (21.4%)
4	59 (8.4%)
5	20 (2.8%)
8	1 (0.1%)
9	1 (0.1%)
抑郁症家族史, n (%)	
N	705
是	318 (45.1%)
否	387 (54.9%)
焦虑障碍家族史, n (%)	
N	705
是	64 (9.1%)
否	641 (90.9%)
双相性精神障碍家族史, n (%)	
N	705
是	46 (6.5%)
否	659 (93.5%)
精神分裂症家族史, n (%)	
N	705
是	28 (4.0%)
否	677 (96.0%)
酒精滥用家族史, n (%)	
N	705
是	95 (13.5%)
否	610 (86.5%)
物质滥用家族史, n (%)	
N	705
是	29 (4.1%)
否	676 (95.9%)

[1491]

表 82: 基线 (IND) 精神病史 (研究 ESKETINTRD3003: 所有登记的分析集)	
	总计 (N=705)
^a C-SSRS 类别: 无事件=0; 自杀意念=1、2、3、4、5; 自杀行为=6、7、8、9、10 ^b 如在第一次筛选访视时从 MGH-ATRQ 获得的当前发作期间服用至少 6 周无反应 (定义为≤25%改善) 的抗抑郁药物的数量。	

[1492] 安全性 (IND) 分析集的人口统计特征和基线特征以及基线精神病史在表83和表84中示出。登记的大多数受试者为女性 (61.3%)。平均 (SD) 年龄为46.5 (10.96) 岁, 范围为19岁至64岁。平均 (SD) 基线 (IND) MADRS总分为37.8 (5.51), 范围为4至53。

[1493]

表 83: 人口统计特征和基线 (IND) 特征 (研究 ESKETINTRD3003: 安全性 (IND) 分析集)	
	总计 (N=437)
年龄 (岁)	
N	437
平均值(SD)	46.5 (10.96)
中值	48.0
范围	(19; 64)
年龄类别 (岁), n (%)	
N	437
18 至 44	173 (39.6%)
45 至 64	264 (60.4%)
性别, n (%)	
N	437
男性	169 (38.7%)
女性	268 (61.3%)
种族, n (%)	
N	437
亚洲人	1 (0.2%)
黑种人或美籍非裔	18 (4.1%)
白种人	413 (94.5%)
其他	1 (0.2%)
混血	4 (0.9%)
种族划分, n (%)	

[1494]

表 83: 人口统计特征和基线 (IND) 特征 (研究 ESKETINTRD3003: 安全性 (IND) 分析集)	
	总计 (N=437)
N	437
西班牙裔或拉丁裔	31 (7.1%)
非西班牙裔或拉丁裔	406 (92.9%)
基线体重 (kg)	
N	437
平均值(SD)	81.53 (19.305)
中值	80.00
范围	(47.2; 179.0)
基线身高 (cm)	
N	437
平均值(SD)	169.22 (10.016)
中值	168.20
范围	(136.0; 210.3)
基线身体质量指数 (kg/m ²)	
N	437
平均值(SD)	28.5 (6.35)
中值	27.4
范围	(18; 67)
BMI 类别 (kg/m ²), n (%)	
N	437
体重不足<18.5	4 (0.9%)
正常 18.5-<25	128 (29.3%)
超重 25-<30	159 (36.4%)
肥胖 30-<40	124 (28.4%)
病态肥胖≥40	22 (5.0%)
就业状况, n (%) ^a	
N	437
任何就业类型	280 (64.1%)
任何失业类型	109 (24.9%)
其他	48 (11.0%)
高血压状态, n (%) ^b	
N	437
是	94 (21.5%)
否	343 (78.5%)

[1495]

表 83: 人口统计特征和基线 (IND) 特征 (研究 ESKETINTRD3003: 安全性 (IND) 分析集)	
	总计 (N=437)
国家, n (%)	
N	437
巴西	28 (6.4%)
捷克共和国	59 (13.5%)
匈牙利	33 (7.6%)
意大利	21 (4.8%)
波兰	106 (24.3%)
西班牙	10 (2.3%)
瑞典	16 (3.7%)
土耳其	53 (12.1%)
美国	111 (25.4%)
地区, n (%)	
N	437
欧洲	298 (68.2%)
北美	111 (25.4%)
其他	28 (6.4%)
口服抗抑郁药的类别, n (%)	
N	431
SNRI	266 (61.7%)
SSRI	165 (38.3%)
口服抗抑郁药, n (%)	
N	431
度洛西汀	195 (45.2%)
艾司西酞普兰	76 (17.6%)
舍曲林	89 (20.6%)
文拉法辛缓释剂 (XR)	71 (16.5%)
^a 任何就业类型包括: 包含“已就业”、庇护性就业、家庭主妇或受抚养的丈夫和学生的任何类别; 任何失业类型包括: 包含“失业”的任何类别; 其他包括: 退休和无信息可用。	
^b 如果病史中记录有高血压, 则将高血压状态分类为是。	

[1496]

表 84: 基线 (IND) 精神病史 (研究 ESKETINTRD3003: 安全性 (IND) 分析集)	
	总计 (N=437)
诊断为患有 MDD 的年龄 (岁)	

[1497]

表 84: 基线 (IND) 精神病史 (研究 ESKETINTRD3003: 安全性 (IND) 分析集)	
	总计 (N=437)
N	437
平均值(SD)	32.3 (11.35)
中值	31.0
范围	(5; 61)
基线 MADRS 总分	
N	437
平均值(SD)	37.8 (5.51)
中值	38.0
范围	(4; 53)
筛选 IDS-C30 总分	
N	437
平均值(SD)	47.4 (7.36)
中值	47.0
范围	(34; 76)
基线 CGI-S	
N	437
平均值(SD)	5.2 (0.65)
中值	5.0
范围	(3; 7)
基线 CGI-S 类别, n (%)	
N	437
正常, 完全没有病	0
边缘性精神病	0
轻度患病	2 (0.5%)
中度患病	54 (12.4%)
显著患病	258 (59.0%)
严重患病	119 (27.2%)
在病情最严重的患者中	4 (0.9%)
基线 PHQ-9 总分	
N	437
平均值(SD)	19.6 (4.32)
中值	20.0
范围	(3; 27)
终生筛选 C-SSRS ^a , n (%)	
N	437

[1498]

表 84: 基线 (IND) 精神病史 (研究 ESKETINTRD3003: 安全性 (IND) 分析集)	
	总计 (N=437)
无事件	252 (57.7%)
自杀意念	118 (27.0%)
自杀行为	67 (15.3%)
在过去 6 个月或 12 个月筛选 C-SSRS ^a , n (%)	
N	437
无事件	320 (73.2%)
自杀意念 (过去 6 个月)	117 (26.8%)
自杀行为 (过去 12 个月)	0
当前发作的持续时间 (周)	
N	437
平均值(SD)	117.3 (186.94)
中值	59.0
范围	(4; 1560)
先前抗抑郁药物 ^b , n (%)	
N	436
1	46 (10.6%)
2	243 (55.7%)
3	92 (21.1%)
4	39 (8.9%)
5	15 (3.4%)
8	1 (0.2%)
抑郁症家族史, n (%)	
N	437
是	174 (39.8%)
否	263 (60.2%)
焦虑障碍家族史, n (%)	
N	437
是	40 (9.2%)
否	397 (90.8%)
双相性精神障碍家族史, n (%)	
N	437
是	24 (5.5%)
否	413 (94.5%)

[1499]

表 84: 基线 (IND) 精神病史 (研究 ESKETINTRD3003: 安全性 (IND) 分析集)	
	总计 (N=437)
精神分裂症家族史, n (%)	
N	437
是	17 (3.9%)
否	420 (96.1%)
酒精滥用家族史, n (%)	
N	437
是	58 (13.3%)
否	379 (86.7%)
物质滥用家族史, n (%)	
N	437
是	14 (3.2%)
否	423 (96.8%)
^a C-SSRS 类别: 无事件=0; 自杀意念=1、2、3、4、5; 自杀行为=6、7、8、9、10	
^b 如在第一次筛选访视时从 MGH-ATRQ 获得的当前发作期间服用至少 6 周无反应 (定义为≤25%改善) 的抗抑郁药物的数量。	

[1500] 完整(稳定缓解者)分析集的人口统计特征和基线特征以及基线精神病史在表85和表86中示出。大多数被随机分配到MA期的稳定缓解者是女性(66.5%)。平均(SD)年龄为45.8(11.64)岁,范围为19岁至64岁。平均(SD)基线(IND)MADRS总分为37.5(4.93),范围为26至49。

[1501]

表 85: 人口统计特征和基线 (IND) 特征 (研究 ESKETINTRD3003: 完整 (稳定缓解者) 分析集)			
	鼻内 Esk+口服 AD (N=90)	口服 AD+鼻内安慰剂 (N=86)	总计 (N=176)
年龄 (岁)			
N	90	86	176
平均值(SD)	45.4 (12.12)	46.2 (11.16)	45.8 (11.64)
中值	47.5	45.0	46.5
范围	(19; 64)	(19; 64)	(19; 64)
年龄类别 (岁), n (%)			
N	90	86	176
18 至 44	38 (42.2%)	37 (43.0%)	75 (42.6%)

[1502]

表 85: 人口统计特征和基线 (IND) 特征 (研究 ESKETINTRD3003: 完整 (稳定缓解者) 分析集)			
	鼻内 Esk+口服 AD (N=90)	口服 AD+鼻内安慰剂 (N=86)	总计 (N=176)
45 至 64	52 (57.8%)	49 (57.0%)	101 (57.4%)
性别, n (%)			
N	90	86	176
男性	32 (35.6%)	27 (31.4%)	59 (33.5%)
女性	58 (64.4%)	59 (68.6%)	117 (66.5%)
种族, n (%)			
N	90	86	176
黑种人或美籍非裔	4 (4.4%)	6 (7.0%)	10 (5.7%)
白种人	80 (88.9%)	76 (88.4%)	156 (88.6%)
美洲印第安人或阿拉斯加原住民	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
其他	2 (2.2%)	1 (1.2%)	3 (1.7%)
混血	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
未报告	3 (3.3%)	2 (2.3%)	5 (2.8%)
种族划分, n (%)			
N	90	86	176
西班牙裔或拉丁裔	14 (15.6%)	12 (14.0%)	26 (14.8%)
非西班牙裔或拉丁裔	73 (81.1%)	72 (83.7%)	145 (82.4%)
未报告	3 (3.3%)	2 (2.3%)	5 (2.8%)
基线体重 (kg)			
N	90	86	176
平均值(SD)	82.78 (19.554)	84.21 (20.781)	83.48 (20.118)
中值	82.05	81.05	82.00
范围	(47.0; 147.0)	(44.1; 179.0)	(44.1; 179.0)
基线身高 (cm)			
N	90	86	176
平均值(SD)	169.05 (11.330)	168.60 (9.673)	168.83 (10.525)
中值	167.55	166.00	167.00
范围	(150.0; 210.3)	(150.0; 192.0)	(150.0; 210.3)
基线身体质量指数 (kg/m ²)			

[1503]

表 85: 人口统计特征和基线 (IND) 特征 (研究 ESKETINTRD3003: 完整 (稳定缓解者) 分析集)			
	鼻内 Esk+口服 AD (N=90)	口服 AD+鼻内安慰剂 (N=86)	总计 (N=176)
N	90	86	176
平均值(SD)	28.9 (5.75)	29.5 (6.26)	29.2 (6.00)
中值	28.4	28.7	28.6
范围	(18; 47)	(20; 54)	(18; 54)
BMI 类别 (kg/m ²), n (%)			
N	90	86	176
体重不足<18.5	2 (2.2%)	0	2 (1.1%)
正常 18.5-<25	19 (21.1%)	18 (20.9%)	37 (21.0%)
超重 25-<30	32 (35.6%)	33 (38.4%)	65 (36.9%)
肥胖 30-<40	33 (36.7%)	30 (34.9%)	63 (35.8%)
病态肥胖≥40	4 (4.4%)	5 (5.8%)	9 (5.1%)
就业状况, n (%) ^a			
N	90	86	176
任何就业类型	57 (63.3%)	54 (62.8%)	111 (63.1%)
任何失业类型	23 (25.6%)	19 (22.1%)	42 (23.9%)
其他	10 (11.1%)	13 (15.1%)	23 (13.1%)
高血压状态, n (%) ^b			
N	90	86	176
是	23 (25.6%)	19 (22.1%)	42 (23.9%)
否	67 (74.4%)	67 (77.9%)	134 (76.1%)
国家, n (%)			
N	90	86	176
比利时	1 (1.1%)	1 (1.2%)	2 (1.1%)
巴西	11 (12.2%)	11 (12.8%)	22 (12.5%)
加拿大	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
捷克共和国	14 (15.6%)	14 (16.3%)	28 (15.9%)
法国	3 (3.3%)	3 (3.5%)	6 (3.4%)
德国	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
匈牙利	2 (2.2%)	2 (2.3%)	4 (2.3%)
意大利	2 (2.2%)	1 (1.2%)	3 (1.7%)
墨西哥	5 (5.6%)	5 (5.8%)	10 (5.7%)
波兰	19 (21.1%)	18 (20.9%)	37 (21.0%)
斯洛伐克	2 (2.2%)	1 (1.2%)	3 (1.7%)
西班牙	2 (2.2%)	3 (3.5%)	5 (2.8%)

[1504]

表 85: 人口统计特征和基线 (IND) 特征 (研究 ESKETINTRD3003: 完整 (稳定缓解者) 分析集)			
	鼻内 Esk+口服 AD (N=90)	口服 AD+鼻内安慰剂 (N=86)	总计 (N=176)
瑞典	3 (3.3%)	3 (3.5%)	6 (3.4%)
土耳其	4 (4.4%)	3 (3.5%)	7 (4.0%)
美国	21 (23.3%)	20 (23.3%)	41 (23.3%)
地区, n (%)			
N	90	86	176
欧洲	52 (57.8%)	50 (58.1%)	102 (58.0%)
北美	22 (24.4%)	20 (23.3%)	42 (23.9%)
其他	16 (17.8%)	16 (18.6%)	32 (18.2%)
口服抗抑郁药的类别, n (%)			
N	90	86	176
SNRI	62 (68.9%)	58 (67.4%)	120 (68.2%)
SSRI	28 (31.1%)	28 (32.6%)	56 (31.8%)
口服抗抑郁药, n (%)			
N	90	86	176
度洛西汀	47 (52.2%)	38 (44.2%)	85 (48.3%)
艾司西酞普兰	13 (14.4%)	14 (16.3%)	27 (15.3%)
舍曲林	15 (16.7%)	14 (16.3%)	29 (16.5%)
文拉法辛缓释剂 (XR)	15 (16.7%)	20 (23.3%)	35 (19.9%)
^a 任何就业类型包括: 包含“已就业”、庇护性就业、家庭主妇或受抚养的丈夫和学生的任何类别; 任何失业类型包括: 包含“失业”的任何类别; 其他包括: 退休和无信息可用。 ^b 如果病史中记录有高血压, 则将高血压状态分类为是。			

[1505]

表 86: 基线 (IND) 精神病史 (研究 ESKETINTRD3003: 完整 (稳定缓解者) 分析集)			
	鼻内 Esk+口服 AD (N=90)	口服 AD+鼻内安慰剂 (N=86)	总计 (N=176)
诊断为患有 MDD 的年龄 (岁)			
N	90	86	176
平均值(SD)	32.5 (11.42)	33.4 (11.41)	32.9 (11.39)
中值	33.0	32.0	32.5
范围	(5; 55)	(10; 60)	(5; 60)
基线 MADRS 总分			

[1506]

表 86: 基线 (IND) 精神病史 (研究 ESKETINTRD3003: 完整 (稳定缓解者) 分析集)			
	鼻内 Esk+口服 AD (N=90)	口服 AD+鼻内安慰剂 (N=86)	总计 (N=176)
N	90	86	176
平均值(SD)	37.4 (5.20)	37.6 (4.66)	37.5 (4.93)
中值	37.0	37.5	37.0
范围	(26; 49)	(28; 47)	(26; 49)
筛选 IDS-C30 总分			
N	90	86	176
平均值(SD)	46.9 (6.24)	47.7 (7.77)	47.3 (7.02)
中值	46.0	48.0	47.0
范围	(36; 64)	(34; 73)	(34; 73)
基线 CGI-S			
N	90	86	176
平均值(SD)	5.1 (0.69)	5.1 (0.71)	5.1 (0.70)
中值	5.0	5.0	5.0
范围	(4; 6)	(3; 7)	(3; 7)
基线 CGI-S 类别, n (%)			
N	90	86	176
正常, 完全没有病	0	0	0
边缘性精神病	0	0	0
轻度患病	0	1 (1.2%)	1 (0.6%)
中度患病	18 (20.0%)	13 (15.1%)	31 (17.6%)
显著患病	47 (52.2%)	51 (59.3%)	98 (55.7%)
严重患病	25 (27.8%)	19 (22.1%)	44 (25.0%)
在病情最严重的患者中	0	2 (2.3%)	2 (1.1%)
基线 PHQ-9 总分			
N	90	86	176
平均值(SD)	19.2 (4.16)	19.8 (3.43)	19.5 (3.82)
中值	19.0	20.0	20.0
范围	(5; 27)	(10; 27)	(5; 27)
终生筛选 C-SSRS ^a , n (%)			
N	90	86	176
无事件	64 (71.1%)	62 (72.1%)	126 (71.6%)
自杀意念	19 (21.1%)	17 (19.8%)	36 (20.5%)
自杀行为	7 (7.8%)	7 (8.1%)	14 (8.0%)

[1507]

表 86: 基线 (IND) 精神病史 (研究 ESKETINTRD3003: 完整 (稳定缓解者) 分析集)			
	鼻内 Esk+口服 AD (N=90)	口服 AD+鼻内安慰剂 (N=86)	总计 (N=176)
在过去 6 个月或 12 个月筛选 C-SSRS ^a , n (%)			
N	90	86	176
无事件	72 (80.0%)	72 (83.7%)	144 (81.8%)
自杀意念 (过去 6 个月)	18 (20.0%)	14 (16.3%)	32 (18.2%)
自杀行为 (过去 12 个月)	0	0	0
当前发作的持续时间 (周)			
N	90	86	176
平均值(SD)	112.2 (171.30)	110.5 (147.41)	111.4 (159.62)
中值	51.5	58.0	54.0
范围	(12; 1040)	(9; 884)	(9; 1040)
先前抗抑郁药物 ^b , n (%)			
N	90	84	174
1	10 (11.1%)	10 (11.9%)	20 (11.5%)
2	61 (67.8%)	52 (61.9%)	113 (64.9%)
3	11 (12.2%)	15 (17.9%)	26 (14.9%)
4	6 (6.7%)	7 (8.3%)	13 (7.5%)
5	2 (2.2%)	0	2 (1.1%)
抑郁症家族史, n (%)			
N	90	86	176
是	39 (43.3%)	36 (41.9%)	75 (42.6%)
否	51 (56.7%)	50 (58.1%)	101 (57.4%)
焦虑障碍家族史, n (%)			
N	90	86	176
是	5 (5.6%)	4 (4.7%)	9 (5.1%)
否	85 (94.4%)	82 (95.3%)	167 (94.9%)
双相性精神障碍家族史, n (%)			
N	90	86	176
是	7 (7.8%)	5 (5.8%)	12 (6.8%)
否	83 (92.2%)	81 (94.2%)	164 (93.2%)
精神分裂症家族史, n (%)			
N	90	86	176

[1508]

表 86: 基线 (IND) 精神病史 (研究 ESKETINTRD3003: 完整 (稳定缓解者) 分析集)			
	鼻内 Esk+口服 AD (N=90)	口服 AD+鼻内安慰剂 (N=86)	总计 (N=176)
是	4 (4.4%)	1 (1.2%)	5 (2.8%)
否	86 (95.6%)	85 (98.8%)	171 (97.2%)
酒精滥用家族史, n (%)			
N	90	86	176
是	7 (7.8%)	9 (10.5%)	16 (9.1%)
否	83 (92.2%)	77 (89.5%)	160 (90.9%)
物质滥用家族史, n (%)			
N	90	86	176
是	2 (2.2%)	6 (7.0%)	8 (4.5%)
否	88 (97.8%)	80 (93.0%)	168 (95.5%)
^a C-SSRS 类别: 无事件=0; 自杀意念=1、2、3、4、5; 自杀行为=6、7、8、9、10			
^b 如在第一次筛选访视时从 MGH-ATRQ 获得的当前发作期间服用至少 6 周无反应 (定义为≤25%改善) 的抗抑郁药物的数量。			

[1509] 暴露程度

[1510] 对于完整 (稳定缓解者) 分析集和完整 (稳定反应者) 分析集, MA 期期间鼻内研究药物的暴露程度在表 87 和表 88 中示出。

[1511]

表 87: 暴露于鼻内研究药物的程度; 维持期 (研究 ESKETINTRD3003: 完整 (稳定缓解者) 分析集)				
	鼻内 Esk+口服 AD		口服 AD+鼻内安慰剂	
	总持续时间 (N=90)	累积持续时间 (N=90)	总持续时间 (N=86)	累积持续时间 (N=86)
持续时间, 周				
N	90	90	86	86
类别, n (%)				
≤4 周 (≤28 天)	7 (7.8%)	7 (7.8%)	23 (26.7%)	23 (26.7%)
第 4-8 周 (第 29-56 天)	10 (11.1%)	17 (18.9%)	12 (14.0%)	35 (40.7%)
第 8-12 周 (第 57-84 天)	15 (16.7%)	32 (35.6%)	10 (11.6%)	45 (52.3%)
第 12-16 周 (第 85-112 天)	7 (7.8%)	39 (43.3%)	8 (9.3%)	53 (61.6%)

[1512]

表 87: 暴露于鼻内研究药物的程度; 维持期 (研究 ESKETINTRD3003: 完整 (稳定缓解者) 分析集)				
	鼻内 Esk+口服 AD		口服 AD+鼻内安慰剂	
	总持续时间 (N=90)	累积持续时间 (N=90)	总持续时间 (N=86)	累积持续时间 (N=86)
第 16-20 周 (第 113-140 天)	12 (13.3%)	51 (56.7%)	7 (8.1%)	60 (69.8%)
第 20-24 周 (第 141-168 天)	9 (10.0%)	60 (66.7%)	4 (4.7%)	64 (74.4%)
第 24-28 周 (第 169-196 天)	7 (7.8%)	67 (74.4%)	4 (4.7%)	68 (79.1%)
第 28-32 周 (第 197-224 天)	4 (4.4%)	71 (78.9%)	7 (8.1%)	75 (87.2%)
第 32-36 周 (第 225-252 天)	5 (5.6%)	76 (84.4%)	2 (2.3%)	77 (89.5%)
第 36-40 周 (第 253-280 天)	4 (4.4%)	80 (88.9%)	2 (2.3%)	79 (91.9%)
第 40-44 周 (第 281-308 天)	2 (2.2%)	82 (91.1%)	3 (3.5%)	82 (95.3%)
第 44-48 周 (第 309-336 天)	1 (1.1%)	83 (92.2%)	1 (1.2%)	83 (96.5%)
>第 48 周 (>第 336 天)	7 (7.8%)	90 (100.0%)	3 (3.5%)	86 (100.0%)
平均值(SD)	21.1 (16.25)		16.0 (16.12)	
中值	17.7		10.2	
范围	(0; 83)		(0; 76)	
暴露的持续时间被定义为维持期内暴露于鼻内研究药物的第一次暴露的日期与最后一次暴露日期之间的持续时间。它包括受试者实际上没有服用鼻内研究药物的天数。				

[1513]

表 88: 暴露于鼻内研究药物的程度; 维持期 (研究 ESKETINTRD3003: 完整 (稳定反应者) 分析集)				
	鼻内 Esk+口服 AD		口服 AD+鼻内安慰剂	
	总持续时间 (N=62)	累积持续时间 (N=62)	总持续时间 (N=59)	累积持续时间 (N=59)
持续时间, 周				
N	62	62	59	59
类别, n (%)				
≤4 周 (≤28 天)	3 (4.8%)	3 (4.8%)	18 (30.5%)	18 (30.5%)
第 4-8 周 (第 29-56 天)	13 (21.0%)	16 (25.8%)	9 (15.3%)	27 (45.8%)

表 88: 暴露于鼻内研究药物的程度; 维持期 (研究 ESKETINTRD3003: 完整 (稳定反应者) 分析集)

	鼻内 Esk+口服 AD		口服 AD+鼻内安慰剂	
	总持续时间 (N=62)	累积持续时间 (N=62)	总持续时间 (N=59)	累积持续时间 (N=59)
第 8-12 周 (第 57-84 天)	9 (14.5%)	25 (40.3%)	8 (13.6%)	35 (59.3%)
第 12-16 周 (第 85-112 天)	4 (6.5%)	29 (46.8%)	5 (8.5%)	40 (67.8%)
第 16-20 周 (第 113-140 天)	3 (4.8%)	32 (51.6%)	2 (3.4%)	42 (71.2%)
第 20-24 周 (第 141-168 天)	7 (11.3%)	39 (62.9%)	5 (8.5%)	47 (79.7%)
第 24-28 周 (第 169-196 天)	4 (6.5%)	43 (69.4%)	5 (8.5%)	52 (88.1%)
第 28-32 周 (第 197-224 天)	4 (6.5%)	47 (75.8%)	4 (6.8%)	56 (94.9%)
第 32-36 周 (第 225-252 天)	2 (3.2%)	49 (79.0%)	1 (1.7%)	57 (96.6%)
第 36-40 周 (第 253-280 天)	2 (3.2%)	51 (82.3%)	0	57 (96.6%)
第 40-44 周 (第 281-308 天)	3 (4.8%)	54 (87.1%)	0	57 (96.6%)
第 44-48 周 (第 309-336 天)	2 (3.2%)	56 (90.3%)	0	57 (96.6%)
>第 48 周 (>第 336 天)	6 (9.7%)	62 (100.0%)	2 (3.4%)	59 (100.0%)
平均值(SD)	23.4 (20.31)		13.3 (13.53)	
中值	19.4		10.1	
范围	(3; 91)		(0; 70)	
暴露的持续时间被定义为维持期内暴露于鼻内研究药物的第一次暴露的日期与最后一次暴露日期之间的持续时间。它包括受试者实际上没有服用鼻内研究药物的天数。				

[1514]

[1515] 在MA期的第1天,完整(稳定缓解者)分析集中接受鼻内艾司氯胺酮的40/90 (44.4%)的受试者接受56mg剂量的艾司氯胺酮,而50/90 (55.6%)的受试者接受84mg剂量的艾司氯胺酮。在完整(稳定反应者)分析集中,20/61 (32.8%)的受试者接受56mg剂量的艾司氯胺酮,并且41/61 (67.2%)的受试者接受84mg剂量的艾司氯胺酮。从第4周(MA)开始,可以固定的4周间隔调整鼻内治疗疗程频率(如果适用)。表89和表90显示,对于完整(稳定缓解者)分析集和完整(稳定反应者)分析集,给药方案受试者在MA期期间至少有50%的时间处于给药状态。在MA期期间用鼻内艾司氯胺酮治疗的90名随机稳定缓解者中,62名 (68.9%)受试者在大部分时间内使用“每隔一周一次”给药计划表。在MA期期间用鼻内艾司氯胺酮治疗的62名随机稳定反应者中,21名 (33.9%)受试者在大部分时间内使用“每隔一周一次”给药计划表。

表 89: 大部分时间使用的给药频率 (每周一次或每隔一周一次); 维持期 (研究 ESKETINTRD3003: 完整 (稳定缓解者) 分析集)

[1516]

	鼻内 Esk+口服 AD (N=90)	口服 AD+鼻内安慰剂 (N=86)
大部分给药频率		
每周一次	21 (23.3%)	27 (31.4%)
每隔一周一次	62 (68.9%)	48 (55.8%)
每周一次或每隔一周一次	7 (7.8%)	11 (12.8%)
大部分给药频率是方案受试者在维持期内至少有 50%的时间处于给药状态。		

表 90: 大部分时间使用的给药频率 (每周一次或每隔一周一次); 维持期 (研究 ESKETINTRD3003: 完整 (稳定反应者) 分析集)

[1517]

	鼻内 Esk+口服 AD (N=62)	口服 AD+鼻内安慰剂 (N=59)
大部分给药频率		
每周一次	34 (54.8%)	36 (61.0%)
每隔一周一次	21 (33.9%)	19 (32.2%)
每周一次或每隔一周一次	7 (11.3%)	4 (6.8%)
大部分给药频率是方案受试者在维持期内至少有 50%的时间处于给药状态。		

[1518] 主要终点分析

[1519] 中期疗效分析以0.0097的显著性水平(双侧)进行。由于在中期分析中没有停止对疗效的研究,因此最终疗效分析以0.046的显著性水平(双侧)进行。

[1520] 主要疗效分析基于完整(稳定缓解者)分析集,该分析集被定义为在优化期结束时处于稳定缓解状态以及在维持期期间接受至少1剂鼻内研究药物和1剂口服抗抑郁药的随机受试者。将被不正确随机化为稳定缓解者的1名稳定反应者受试者包括在该分析集中。主要疗效终点是在优化期结束时达到稳定缓解的接受艾司氯胺酮治疗的受试者从随机化到维持期期间复发的首次记录(最早日期)之间的时间。

[1521] 复发被定义为以下任一种:

[1522] • 间隔5天至15天的2次连续评估的MADRS总分 ≥ 22 。第二次MADRS评估的日期用作复发日期。

[1523] • 因抑郁症恶化或根据临床判断确定为暗示抑郁疾病复发的任何其他临床相关事件(诸如自杀未遂、自杀既遂)而住院,或因自杀预防而住院。如果因为这些事件中的任一个而住院,则住院的开始日期用作复发日期。否则,如果受试者未住院,则使用事件的日期。

[1524] • 在满足两个复发标准的情况下,较早的日期被定义为该受试者的复发日期。

[1525] 1名受试者早期被随机化(在OP期的第12周期间),但直到一周后才开始MA期。从维持期的开始日期计算该受试者的复发时间。对完整(稳定缓解者)分析集进行主要疗效分析,该分析集包括175名稳定缓解者和在用鼻内艾司氯胺酮+口服抗抑郁药治疗后在优化期结束时的1名稳定反应者(其被不正确地随机化为稳定缓解者)。这些受试者在维持期期间接受至少1剂鼻内研究药物和1剂口服抗抑郁药。如下表91所示,结果表明,与口服AD+鼻内安慰剂相比,鼻内艾司氯胺酮+口服AD在延迟复发方面更有优势。总的来说,鼻内艾司氯胺酮+口服AD组中的24名(26.7%)受试者和口服AD+鼻内安慰剂组中的39名(45.3%)受试者

经历维持期期间的复发事件。基于加权组合检验,治疗组之间的差异具有统计意义上的显著性(双侧 $p=0.003$)并且低于0.046(具有统计显著性的阈值)。使用R,基于加权估计值,鼻内艾司氯胺酮+口服AD相对于口服AD+鼻内安慰剂的估计风险比为0.49(95%CI:0.29, 0.84)。使用ADDPLAN计算风险比非常类似0.49(0.29;0.83)。

[1526]

表 91: 复发时间和保持无复发的受试者数量(%) ; 维持期(研究 ESKETINTRD3003: 完整(稳定缓解者)分析集)

	鼻内 Esk+口服 AD	口服 AD+鼻内安慰剂
复发时间(天) ^a		

[1527]

表 91: 复发时间和保持无复发的受试者数量(%) ; 维持期(研究 ESKETINTRD3003: 完整(稳定缓解者)分析集)

	鼻内 Esk+口服 AD	口服 AD+鼻内安慰剂
评估的数量	90	86
截尾数量(%)	66 (73.3%)	47 (54.7%)
复发数量(%)	24 (26.7%)	39 (45.3%)
25%百分位(95% CI)	153.0 (105.0; 225.0)	33.0 (22.0; 48.0)
中值(95% CI)	NE	273.0 (97.0; NE)
75%百分位(95% CI)	NE	NE
风险比(95% CI) ^b	0.49 (0.29; 0.84)	
双侧 P 值 ^c	0.003	

^a基于 Kaplan-Meier 乘积限估计值。

^b风险比和 CI 是基于 Wassmer (2006) 的加权估计值, 并使用 R 计算得出。

^c双侧 P 值基于最终检验统计量, 该最终检验统计量是在稳定缓解者中基于中期完整分析集和完整分析集计算的对数秩检验统计量的加权组合。

NE 代表不可估计。

[1528] 两个治疗组的复发时间的Kaplan-Meier曲线示于图51中。经历复发的受试者的复发事件的原因汇总于表92中。复发的最常见原因是间隔5天至15天的2次连续评估的MADRS总分 ≥ 22 。

[1529]

表 92: 复发原因的频率分布; 维持期(研究 ESKETINTRD3003: 完整(稳定缓解者)分析集)

	鼻内 Esk+口服 AD (N=90)	口服 AD+鼻内安慰剂 (N=86)	总计 (N=176)
复发受试者的总数	24	39	63
复发原因			
2次连续评估的 MADRS 总分 ≥ 22 ^a	18 (75.0%)	38 (97.4%)	56 (88.9%)
自杀既遂或因抑郁症恶化/自杀未遂/ 自杀预防或其他临床相关事件而住院	6 (25.0%)	1 (2.6%)	7 (11.1%)
AE 首选语			
抑郁症	4 (16.7%)	1 (2.6%)	5 (7.9%)
抑郁症状	1 (4.2%)	0	1 (1.6%)
重性抑郁	1 (4.2%)	0	1 (1.6%)

^a基于间隔 5 至 15 天的 2 次连续评估。

[1530] 亚组分析

[1531] 图56示出了森林图,该森林图示出了基于预先计划的亚组的Cox比例风险模型的风险比。一般来讲,结果表明,亚组的艾司氯胺酮+口服AD治疗组更有优势。

[1532] 敏感性分析

[1533] 使用未加权的对数秩检验和具有累积的63次事件的Cox比例风险模型并基于第59次事件的截止日期对完整(稳定缓解者)分析集进行了两次敏感性分析。需注意,在第59次事件处进行敏感性分析时实际上发生了61次复发,因为在第59次事件的同一天发生了3次复发。结果示于表93和表94中。鼻内艾司氯胺酮+口服AD相对于口服AD+鼻内安慰剂的估计风险比基于63次事件为0.47 (95%CI:0.28,0.78),并且基于61次事件为0.46 (0.27,0.77)。结果与主要疗效分析一致。

[1534]

表 93: 以治疗为因素的复发时间(天)的 Cox 回归; 维持期(研究 ESKETINTRD3003: 完整(稳定缓解者)分析集)		
	鼻内 Esk+口服 AD	口服 AD+鼻内安慰剂
复发时间(天) ^a		
评估的数量	90	86
截尾数量(%)	66 (73.3%)	47 (54.7%)
事件数(%)	24 (26.7%)	39 (45.3%)
25%百分位(95% CI)	153.0 (105.0; 225.0)	33.0 (22.0; 48.0)
中值(95% CI)	NE	273.0 (97.0; NE)
75%百分位(95% CI)	NE	NE
风险比(95% CI) ^b	0.47 (0.28; 0.78)	
双侧 P 值 ^c	0.003	
^a 基于 Kaplan-Meier 乘积限估计值。		
^b 基于以治疗为因素的 Cox 比例风险模型的生存数据回归分析。		
^c 对数秩检验。		
NE 代表不可估计。		

[1535]

表 94: 使用第 59 次事件的截止日, 以治疗为因素的复发时间(天)的 Cox 回归; 维持期(研究 ESKETINTRD3003: 完整(稳定缓解者)分析集)		
	鼻内 Esk+口服 AD	口服 AD+鼻内安慰剂
复发时间(天) ^a		

[1536]

表 94: 使用第 59 次事件的截止日, 以治疗为因素的复发时间 (天) 的 Cox 回归; 维持期 (研究 ESKETINTRD3003: 完整 (稳定缓解者) 分析集)		
	鼻内 Esk+口服 AD	口服 AD+鼻内安慰剂
评估的数量	90	86
截尾数量 (%)	67 (74.4%)	48 (55.8%)
事件数(%)	23 (25.6%)	38 (44.2%)
25%百分位 (95% CI)	153.0 (105.0; 225.0)	33.0 (22.0; 48.0)
中值 (95% CI)	NE	273.0 (103.0; NE)
75%百分位 (95% CI)	NE	NE
风险比 (95% CI) ^b	0.46 (0.27; 0.77)	
双侧 P 值 ^c	0.003	
^a 基于 Kaplan-Meier 乘积限估计值。 ^b 基于以治疗为因素的 Cox 比例风险模型的生存数据回归分析 ^c 对数秩检验。 NE 代表不可估计。		

[1537] 其他次要疗效终点分析

[1538] 稳定反应者 (但不是缓解者) 的复发时间

[1539] 对于完整 (稳定反应者) 分析集中的受试者, 在治疗组之间比较从受试者随机化到维持期内复发的首次记录 (最早日期) 之间的时间。1 名受试者早期被随机化 (在 OP 期的第 12 周期间), 但直到一周后才开始 MA 期, 并且 1 名受试者跳过了 MA 期的第 1 周。从维持期的开始日期计算这 2 名受试者的复发时间。如下表 95 所示, 结果表明, 与口服 AD+鼻内安慰剂相比, 鼻内艾司氯胺酮+口服 AD 在延迟复发方面更有优势。总的来说, 鼻内艾司氯胺酮+口服 AD 组的 16 名 (25.8%) 受试者和口服 AD+鼻内安慰剂组的 34 名 (57.6%) 受试者经历维持期期间的复发事件。使用双侧对数秩检验, 治疗组之间的差异是统计意义上显著的 (双侧 $p < 0.001$)。基于以治疗为因素的 Cox 比例风险模型, 鼻内艾司氯胺酮+口服 AD 相对于口服 AD+鼻内安慰剂的估计风险比为 0.30 (95% CI: 0.16, 0.55)。两个治疗组的复发时间的 Kaplan-Meier 曲线示于图 52 中。

[1540] 基于 Kaplan-Meier 估计, 艾司氯胺酮+口服 AD 组的中值复发时间 (95% CI) 为 635.0 (264.0; 635.0) 天; 口服 AD+鼻腔喷雾安慰剂组的中值复发时间 (95% CI) 为 88.0 (46.0; 196.0) 天。如前所述, 应谨慎解释艾司氯胺酮+口服 AD 组的中值复发时间的估计值, 因为它受一名复发时间较长的受试者的严重影响。

表 95: 复发时间和保持无复发的受试者数量 (%) ; 维持期 (研究 ESKETINTRD3003: 完整 (稳定反应者) 分析集)

	鼻内 Esk+口服 AD	口服 AD+鼻内安慰剂
复发时间 (天) ^a		
评估的数量	62	59
截尾数量 (%)	46 (74.2%)	25 (42.4%)
复发数量 (%)	16 (25.8%)	34 (57.6%)
25%百分位 (95% CI)	217.0 (56.0; 635.0)	24.0 (17.0; 46.0)
中值 (95% CI)	635.0 (264.0; 635.0)	88.0 (46.0; 196.0)
75%百分位 (95% CI)	635.0 (NE)	NE
风险比 (95% CI) ^b	0.30 (0.16; 0.55)	
双侧 P 值 ^c	<0.001	
^a 基于 Kaplan-Meier 乘积限估计值。 ^b 基于以治疗为因素的 Cox 比例风险模型的生存数据回归分析。 ^c 对数秩检验。 NE 代表不可估计。		

[1542] 安全

[1543] 所有不良事件的总结

[1544] 对于安全性 (IND)、安全性 (OP) 和安全性 (MA) 分析集 (安全性 (OP) 分析集和安全性 (MA) 分析集不包括在随后时期期间继续接受口服 AD+安慰剂的转移进入受试者 (TEP)), 在 IND 期、OP 期和 MA 期期间的所有治疗期不良事件 (TEAE) 的总体总结示于表 96 至表 98 中。总的来说, 76.9% 的受试者在 IND 期期间经历了至少一次 TEAE; 在安全性 (OP) 分析集中, 73.6% 的受试者在 OP 期期间经历了至少一次 TEAE; 在安全性 (MA) 分析集中, 艾司氯胺酮+口服 AD 组中 82.2% 的受试者和口服 AD+安慰剂组中 45.5% 的受试者在 MA 期期间经历了至少一次 TEAE。

表 96: 治疗期不良事件 (TEAE) 的总体总结; 开放标签诱导期 (研究 ESKETINTRD3003: 安全性 (IND) 分析集)

	鼻内 Esk+口服 AD (N=437)
TEAE	336 (76.9%)
可能与鼻内药物相关的 TEAE ^a	301 (68.9%)
可能与口服抗抑郁药相关的 TEAE ^a	71 (16.2%)
致死的 TEAE	0
1 级或更严重的 TEAE	13 (3.0%)
导致鼻内药物召回的 TEAE ^b	22 (5.0%)
导致口服抗抑郁药召回的 TEAE ^b	8 (1.8%)
^a 该类别中包括了可能、很可能、非常可能的研究药物关系。 ^b 在诱导期开始并导致在随访期停药的不良事件被视为在诱导期内的治疗期出现的。 发生率基于至少经历一次不良事件的受试者数量, 而不是事件数量。 使用 MedDRA 版本 20.0 编码不良事件。	

[1547]

表 97: 治疗期不良事件 (TEAE) 的总体总结; 优化期 (研究 ESKETINTRD3003: 安全性 (OP) 分析集)	
	鼻内 Esk+口服 AD (N=455)
TEAE	335 (73.6%)
可能与鼻内药物相关的 TEAE ^a	281 (61.8%)
可能与口服抗抑郁药相关的 TEAE ^a	61 (13.4%)
致死的 TEAE	0
1 级或更严重的 TEAE	11 (2.4%)
导致鼻内药物召回的 TEAE ^b	5 (1.1%)
导致口服抗抑郁药召回的 TEAE ^b	2 (0.4%)
^a 该类别中包括了可能、很可能、非常可能的研究药物关系。 ^b 在优化期开始并导致在随访期停药的不良事件被视为在优化期内的治疗期出现的。 发生率基于至少经历一次不良事件的受试者数量, 而不是事件数量。 使用 MedDRA 版本 20.0 编码不良事件。	

[1548]

表 98: 治疗期不良事件 (TEAE) 的总体总结; 维持期 (研究 ESKETINTRD3003: 安全性 (MA) 分析集)		
	鼻内 Esk+口服 AD (N=152)	口服 AD+鼻内安慰剂 (N=145)
TEAE	125 (82.2%)	66 (45.5%)
可能与鼻内药物相关的 TEAE ^a	106 (69.7%)	37 (25.5%)
可能与口服抗抑郁药相关的 TEAE ^a	13 (8.6%)	9 (6.2%)
致死的 TEAE	0	0
严重 TEAE	12 (7.9%)	6 (4.1%)
中度 TEAE	72 (47.4%)	38 (26.2%)
轻度 TEAE	41 (29%)	22 (15.2%)
1 级或更严重的 TEAE	4 (2.6%)	1 (0.7%)

[1549]

表 98: 治疗期不良事件 (TEAE) 的总体总结; 维持期 (研究 ESKETINTRD3003: 安全性 (MA) 分析集)		
	鼻内 Esk+口服 AD (N=152)	口服 AD+鼻内安慰剂 (N=145)
导致鼻内药物召回的 TEAE ^b	4 (2.6%)	3 (2.1%)
导致口服抗抑郁药召回的 TEAE ^b	3 (2.0%)	0
^a 该类别中包括了可能、很可能、非常可能的研究药物关系。 ^b 在维持期开始并导致在随访期停药的不良事件被视为在维持期内的治疗期出现的。 发生率基于至少经历一次不良事件的受试者数量, 而不是事件数量。 使用 MedDRA 版本 20.0 编码不良事件。		

[1550] 在OP期和MA期期间继续接受口服AD+安慰剂的转移进入受试者的TEAE汇总于表99和表100中。总的来说, 61.6%的TEP受试者在OP期期间经历了至少一次TEAE; 68.5%的TEP受试者在MA期期间经历了至少一次TEAE。

[1551]

表 99: 治疗期不良事件 (TEAE) 的总体总结; 优化期 (研究 ESKETINTRD3003: 安全性 (OP_TEP) 分析集)	
	口服 AD+鼻内安慰剂 (N=86)
TEAE	53 (61.6%)
可能与鼻内药物相关的 TEAE ^a	27 (31.4%)
可能与口服抗抑郁药相关的 TEAE ^a	10 (11.6%)
致死的 TEAE	0
1 级或更严重的 TEAE	0
导致鼻内药物召回的 TEAE ^b	0
导致口服抗抑郁药召回的 TEAE ^b	0
^a 该类别中包括了可能、很可能、非常可能的研究药物关系。 ^b 在优化期开始并导致在随访期停药的不良事件被视为在优化期内的治疗期出现的。 发生率基于至少经历一次不良事件的受试者数量, 而不是事件数量。使用 MedDRA 版本 20.0 编码不良事件。	

[1552]

表 100: 治疗期不良事件 (TEAE) 的总体总结; 维持期 (研究 ESKETINTRD3003: 安全性 (MA_TEP) 分析集)	
	口服 AD+鼻内安慰剂 (N=54)
TEAE	37 (68.5%)
可能与鼻内药物相关的 TEAE ^a	19 (35.2%)
可能与口服抗抑郁药相关的 TEAE ^a	8 (14.8%)
致死的 TEAE	0

[1553]

表 100: 治疗期不良事件 (TEAE) 的总体总结; 维持期 (研究 ESKETINTRD3003: 安全性 (MA_TEP) 分析集)	
	口服 AD+鼻内安慰剂 (N=54)
1 级或更严重的 TEAE	1 (1.9%)
导致鼻内药物召回的 TEAE ^b	2 (3.7%)
导致口服抗抑郁药召回的 TEAE ^b	1 (1.9%)
^a 该类别中包括了可能、很可能、非常可能的研究药物关系。 ^b 在维持期开始并导致在随访期停药的不良事件被视为在维持期内的治疗期出现的。 发生率基于至少经历一次不良事件的受试者数量, 而不是事件数量。使用 MedDRA 版本 20.0 编码不良事件。	

[1554] 针对表101至表103中的安全性 (IND)、安全性 (OP) 和安全性 (MA) 分析集, 由治疗组汇总在IND期、OP期和MA期期间发生的治疗期不良事件 (任一治疗组中 $\geq 5\%$ 的受试者)。在安全性 (IND) 分析集中, IND期期间最常见的TEAE ($\geq 10\%$) 为眩晕 (22.7%)、头晕 (22.2%)、恶心 (21.5%)、味觉障碍 (20.6%)、嗜睡 (14.9%)、头痛 (13.7%)、感觉异常 (11.0%)、解离 (11.0%)、情志失调 (10.8%)、视力模糊 (10.3%) 和镇静 (10.1%)。在安全性 (OP) 分析集中, OP期期间最常见的TEAE是眩晕 (20.0%)、味觉障碍 (17.4%)、嗜睡 (13.8%)、头晕 (13.4%)、头痛 (12.5%) 和恶心 (10.5%)。在安全性 (MA) 分析集中, 在双盲MA期期间艾司氯胺酮+口服AD组中最常见的TEAE是味觉障碍 (26.3%)、眩晕 (25.0%)、嗜睡 (21.1%)、头晕 (20.4%)、头痛 (17.8%)、恶心 (16.4%)、视力模糊 (15.8%)、解离 (13.8%) 和口服感觉迟钝 (13.2%)。在安全性 (MA) 分析集中, 口服AD+安慰剂组的 $\geq 10\%$ 的受试者中没有TEAE。大

多数AE在给药后的给药当天观察到,并在同一天消退。

[1555]

表 101: 至少 5%的受试者中的治疗期不良事件; 开放标签诱导期 (研究 ESKETINTRD3003: 安全性 (IND) 分析集)	
	鼻内 Esk+口服 AD (N=437)
出现 TEAE 的受试者总数	336 (76.9%)
神经系统疾病	247 (56.5%)

表 101: 至少 5% 的受试者中的治疗期不良事件; 开放标签诱导期 (研究 ESKETINTRD3003: 安全性 (IND) 分析集)

	鼻内 Esk+口服 AD (N=437)
头晕	97 (22.2%)
味觉障碍	90 (20.6%)
嗜睡	65 (14.9%)
头痛	60 (13.7%)
感觉异常	48 (11.0%)
镇静	44 (10.1%)
直立性眩晕	30 (6.9%)
感觉迟钝	30 (6.9%)
精神疾病	153 (35.0%)
解离	48 (11.0%)
焦虑症	31 (7.1%)
胃肠道疾病	150 (34.3%)
恶心	94 (21.5%)
口服感觉迟钝	32 (7.3%)
呕吐	29 (6.6%)
耳及迷路疾病	108 (24.7%)
眩晕	99 (22.7%)
一般异常及施药部位状况	94 (21.5%)
情志失调	47 (10.8%)
呼吸道、胸部及纵膈疾病	87 (19.9%)
鼻腔不适	28 (6.4%)
咽喉刺激	26 (5.9%)
眼疾病	65 (14.9%)
视力模糊	45 (10.3%)
调查研究	42 (9.6%)
血压升高	34 (7.8%)
发生率基于至少经历一次不良事件的受试者数量, 而不是事件数量。 使用 MedDRA 版本 20.0 编码不良事件。	

表 102: 至少 5% 的受试者中的治疗期不良事件; 优化期 (研究 ESKETINTRD3003: 安全性 (OP) 分析集)

[1558]

	鼻内 Esk+口服 AD (N=455)
出现 TEAE 的受试者总数	335 (73.6%)
神经系统疾病	208 (45.7%)
味觉障碍	79 (17.4%)
嗜睡	63 (13.8%)
头晕	61 (13.4%)
头痛	57 (12.5%)
直立性眩晕	24 (5.3%)
感觉迟钝	24 (5.3%)
感觉异常	24 (5.3%)
精神疾病	123 (27.0%)
解离	44 (9.7%)
胃肠道疾病	115 (25.3%)
恶心	48 (10.5%)
口服感觉迟钝	34 (7.5%)
耳及迷路疾病	101 (22.2%)
眩晕	91 (20.0%)
呼吸道、胸部及纵膈疾病	74 (16.3%)
鼻腔不适	26 (5.7%)
一般异常及施药部位状况	65 (14.3%)
情志失调	33 (7.3%)
调查研究	48 (10.5%)
血压升高	26 (5.7%)
眼疾病	46 (10.1%)
视力模糊	29 (6.4%)
发生率基于至少经历一次不良事件的受试者数量，而不是事件数量。 使用 MedDRA 版本 20.0 编码不良事件。	

[1559]

表 103: 另一治疗组中至少 5%的受试者中的治疗期不良事件; 维持期 (研究 ESKETINTRD3003: 安全性 (MA) 分析集)		
	鼻内 Esk+口服 AD (N=152)	口服 AD+鼻内安慰剂 (N=145)

表 103: 另一治疗组中至少 5% 的受试者中的治疗期不良事件; 维持期 (研究 ESKETINTRD3003: 安全性 (MA) 分析集)

	鼻内 Esk+口服 AD (N=152)	口服 AD+鼻内安慰剂 (N=145)
出现 TEAE 的受试者总数	125 (82.2%)	66 (45.5%)
神经系统疾病	83 (54.6%)	30 (20.7%)
味觉障碍	40 (26.3%)	10 (6.9%)
嗜睡	32 (21.1%)	3 (2.1%)
头晕	31 (20.4%)	7 (4.8%)
头痛	27 (17.8%)	14 (9.7%)
感觉异常	12 (7.9%)	0
镇静	10 (6.6%)	1 (0.7%)
感觉迟钝	9 (5.9%)	1 (0.7%)
精神疾病	56 (36.8%)	15 (10.3%)
解离	21 (13.8%)	0
焦虑症	10 (6.6%)	5 (3.4%)
精神混乱状态	8 (5.3%)	0
胃肠道疾病	53 (34.9%)	11 (7.6%)
恶心	25 (16.4%)	1 (0.7%)
口服感觉迟钝	20 (13.2%)	0
呕吐	10 (6.6%)	1 (0.7%)
口服感觉异常	8 (5.3%)	1 (0.7%)
耳及迷路疾病	43 (28.3%)	9 (6.2%)
眩晕	38 (25.0%)	8 (5.5%)
眼疾病	32 (21.1%)	1 (0.7%)
视力模糊	24 (15.8%)	1 (0.7%)
复视	9 (5.9%)	0
感染及侵染	32 (21.1%)	25 (17.2%)
病毒性上呼吸道感染	11 (7.2%)	12 (8.3%)
呼吸道、胸部及纵膈疾病	30 (19.7%)	11 (7.6%)
鼻腔不适	11 (7.2%)	4 (2.8%)
咽喉刺激	8 (5.3%)	1 (0.7%)
一般异常及施药部位状况	28 (18.4%)	3 (2.1%)
情志失调	14 (9.2%)	1 (0.7%)

[1560]

[1561]

表 103: 另一治疗组中至少 5%的受试者中的治疗期不良事件; 维持期 (研究 ESKETINTRD3003: 安全性 (MA) 分析集)		
	鼻内 Esk+口服 AD (N=152)	口服 AD+鼻内安慰剂 (N=145)
调查研究	19 (12.5%)	10 (6.9%)
血压升高	10 (6.6%)	5 (3.4%)
发生率基于至少经历一次不良事件的受试者数量, 而不是事件数量。 使用 MedDRA 版本 20.0 编码不良事件。		

[1562] 针对表104和表105中的安全性(OP_TEP)分析集和安全性(MA_TEP)分析集,汇总了TEP受试者在OP期和MA期期间发生的治疗期不良事件($\geq 5\%$ 的受试者)。TEP受试者在OP期期间的最常见TEAE是头痛(18.6%)。TEP受试者在MA期期间的最常见TEAE是病毒性上呼吸道感染(24.1%)、头痛(22.2%)和味觉障碍(14.8%)。

[1563]

表 104: 至少 5%的受试者中的治疗期不良事件; 优化期 (研究 ESKETINTRD3003: 安全性 (OP_TEP) 分析集)	
	口服 AD+鼻内安慰剂 (N=86)
出现 TEAE 的受试者总数	53 (61.6%)
神经系统疾病	30 (34.9%)
头痛	16 (18.6%)
味觉障碍	8 (9.3%)
头晕	6 (7.0%)
嗜睡	5 (5.8%)
精神疾病	12 (14.0%)
焦虑症	5 (5.8%)
发生率基于至少经历一次不良事件的受试者数量, 而不是事件数量。 使用 MedDRA 版本 20.0 编码不良事件。	

[1564]

表 105: 至少 5%的受试者中的治疗期不良事件; 维持期 (研究 ESKETINTRD3003: 安全性 (MA_TEP) 分析集)	
	口服 AD+鼻内安慰剂 (N=54)
出现 TEAE 的受试者总数	37 (68.5%)

[1565]

表 105: 至少 5%的受试者中的治疗期不良事件; 维持期 (研究 ESKETINTRD3003: 安全性 (MA_TEP) 分析集)	
	口服 AD+鼻内安慰剂 (N=54)
感染及侵染	24 (44.4%)
病毒性上呼吸道感染	13 (24.1%)
尿路感染	3 (5.6%)
神经系统疾病	18 (33.3%)
头痛	12 (22.2%)
味觉障碍	8 (14.8%)
嗜睡	4 (7.4%)
胃肠道疾病	11 (20.4%)
痢疾	4 (7.4%)
恶心	3 (5.6%)
肌肉骨骼和结缔组织疾病	8 (14.8%)
肌肉骨骼痛	3 (5.6%)
脊柱疼痛	3 (5.6%)
发生率基于至少经历一次不良事件的受试者数量, 而不是事件数量。 使用 MedDRA 版本 20.0 编码不良事件。	

[1566] 导致研究药物召回的不良事件

[1567] 安全性 (IND) 分析集中有22名受试者由于治疗期不良事件而停用IND期鼻内研究药物(表106), 有8名受试者由于TEAE而停用口服AD药物(表107)。安全性 (OP) 分析集中有5名受试者由于治疗期不良事件而停用OP期鼻内研究药物(表108), 有2名受试者由于TEAE而停用口服AD药物(表109)。如果合适的话, 停用鼻内研究药物的受试者可在随访期内继续口服AD。

[1568]

表 106: 导致停用鼻内研究药物的治疗期不良事件; 开放标签诱导期 (研究 ESKETINTRD3003: 安全性 (IND) 分析集)	
	鼻内 Esk+口服 AD (N=437)
出现导致停药的 TEAE 的受试者总数 ^a	22 (5.0%)
精神疾病	11 (2.5%)

表 106: 导致停用鼻内研究药物的治疗期不良事件; 开放标签诱导期 (研究
ESKETINTRD3003: 安全性 (IND) 分析集)

	鼻内 Esk+口服 AD (N=437)
焦虑症	7 (1.6%)
抑郁症	2 (0.5%)
解离	2 (0.5%)
噩梦	1 (0.2%)
自杀意念	1 (0.2%)
神经系统疾病	8 (1.8%)
静坐不能	1 (0.2%)
自主神经系统失衡	1 (0.2%)
直立性眩晕	1 (0.2%)
头痛	1 (0.2%)
张力亢进	1 (0.2%)
空洞性卒中	1 (0.2%)
感觉异常	1 (0.2%)
镇静	1 (0.2%)
单纯部分性癫痫发作	1 (0.2%)
震颤	1 (0.2%)
一般异常及施药部位状况	3 (0.7%)
无力	1 (0.2%)
发冷	1 (0.2%)
情志失调	1 (0.2%)
胃肠道疾病	2 (0.5%)
恶心	2 (0.5%)
呕吐	1 (0.2%)
调查研究	2 (0.5%)
血压升高	2 (0.5%)
肌肉骨骼和结缔组织疾病	2 (0.5%)
肌无力	1 (0.2%)
肌肉骨骼僵硬	1 (0.2%)
耳及迷路疾病	1 (0.2%)
眩晕	1 (0.2%)
肾及泌尿道疾病	1 (0.2%)
尿急	1 (0.2%)

[1569]

[1570]

表 106: 导致停用鼻内研究药物的治疗期不良事件; 开放标签诱导期 (研究 ESKETINTRD3003: 安全性 (IND) 分析集)	
	鼻内 Esk+口服 AD (N=437)
呼吸道、胸部及纵膈疾病	1 (0.2%)
呼吸困难	1 (0.2%)
^a 在诱导期开始并导致在随访期停药的不良事件被视为在诱导期内的治疗期出现的。发生率基于至少经历一次不良事件的受试者数量, 而不是事件数量。 使用 MedDRA 版本 20.0 编码不良事件。	

[1571]

表 107: 导致停用口服抗抑郁药的治疗期不良事件; 开放标签诱导期 (研究 ESKETINTRD3003: 安全性 (IND) 分析集)	
	鼻内 Esk+口服 AD (N=437)
出现导致停药的 TEAE 的受试者总数 ^a	8 (1.8%)
精神疾病	5 (1.1%)
抑郁症	3 (0.7%)
焦虑症	1 (0.2%)
自杀意念	1 (0.2%)
神经系统疾病	3 (0.7%)
头痛	1 (0.2%)
空洞性卒中	1 (0.2%)
震颤	1 (0.2%)
肾及泌尿道疾病	1 (0.2%)
尿急	1 (0.2%)
^a 在诱导期开始并导致在随访期停药的不良事件被视为在诱导期内的治疗期出现的。发生率基于至少经历一次不良事件的受试者数量, 而不是事件数量。 使用 MedDRA 版本 20.0 编码不良事件。 1 名已完成第 25 天鼻内用药并且不满足继续进入下一时期的标准的受试者。对于不良事件 (抑郁症) 采取的措施表示为口服 AD 药物被召回。该受试者被认为是对诱导期的研究完成/退出的总结的完成者。	

[1572]

表 108: 导致停用鼻内研究药物的治疗期不良事件; 优化期 (研究 ESKETINTRD3003: 安全性 (OP) 分析集)	
	鼻内 Esk+口服 AD (N=455)

[1573]

表 108: 导致停用鼻内研究药物的治疗期不良事件; 优化期 (研究 ESKETINTRD3003: 安全性 (OP) 分析集)	
	鼻内 Esk+口服 AD (N=455)
出现导致停药的 TEAE 的受试者总数 ^a	5 (1.1%)
调查研究	2 (0.4%)
γ-谷氨酰基转移酶增加	1 (0.2%)
肝酶增加	1 (0.2%)
精神疾病	2 (0.4%)
酒精滥用	1 (0.2%)
抑郁症	1 (0.2%)
耳及迷路疾病	1 (0.2%)
耳鸣	1 (0.2%)
^a 在优化期开始并导致在随访期停药的不良事件被视为在优化期内的治疗期出现的。发生率基于至少经历一次不良事件的受试者数量, 而不是事件数量。使用 MedDRA 版本 20.0 编码不良事件。	

[1574]

表 109: 导致停用口服抗抑郁药的治疗期不良事件; 优化期 (研究 ESKETINTRD3003: 安全性 (OP) 分析集)	
	鼻内 Esk+口服 AD (N=455)
出现导致停药的 TEAE 的受试者总数 ^a	2 (0.4%)
调查研究	1 (0.2%)
肝酶增加	1 (0.2%)
精神疾病	1 (0.2%)
抑郁症	1 (0.2%)
^a 在优化期开始并导致在随访期停药的不良事件被视为在优化期内的治疗期出现的。发生率基于至少经历一次不良事件的受试者数量, 而不是事件数量。使用 MedDRA 版本 20.0 编码不良事件。	

[1575] 安全性 (MA) 分析集中有7名受试者 (4名受试者在艾司氯胺酮+口服AD组, 3名受试者在口服AD+安慰剂组) 由于治疗期不良事件而停用MA期鼻内研究药物 (表110)。这些受试者中的4名 (3名受试者在艾司氯胺酮+口服AD组, 1名受试者在口服AD+安慰剂组) 在维持期间复发, 并表明导致复发的不良事件是鼻内研究药物因该事件而停用。如果合适的话, 这些受试者可在随访期内继续口服AD。在安全性 (MA) 分析集中, 艾司氯胺酮+口服AD组中的3名受试者由于治疗期不良事件而停用MA期口服AD抗抑郁研究药物 (表111)。这3名受试者在维持期间复发, 并表明导致复发的不良事件是口服AD药物因该事件而停用。口服AD+鼻内安慰剂组中没有受试者由于治疗期不良事件而停用MA期口服AD研究药物。

[1576]

表 110: 导致停用鼻内研究药物的治疗期不良事件; 维持期 (研究 ESKETINTRD3003: 安全性 (MA) 分析集)		
	鼻内 Esk+口服 AD (N=152)	口服 AD+鼻内安慰剂 (N=145)
出现导致停药的 TEAE 的受试者总数 ^a	4 (2.6%)	3 (2.1%)
精神疾病	4 (2.6%)	3 (2.1%)
抑郁症	3 (2.0%)	3 (2.1%)
精神混乱状态	1 (0.7%)	0
^a 在维持期开始并导致在随访期停药的不良事件被视为在维持期内的治疗期出现的。发生率基于至少经历一次不良事件的受试者数量, 而不是事件数量。 使用 MedDRA 版本 20.0 编码不良事件。 出现复发事件 (抑郁症) 的 4 名受试者 (3 名在艾司氯胺酮+口服 AD 组, 1 名在口服 AD+安慰剂组) 包括在本总结中。对于复发不良事件采取的措施表示为鼻内药物被召回。他们被认为是对维持期的研究完成/退出的总结的完成者。		

[1577]

表 111: 导致停用口服抗抑郁药的治疗期不良事件; 维持期 (研究 ESKETINTRD3003: 安全性 (MA) 分析集)		
	鼻内 Esk+口服 AD (N=152)	口服 AD+鼻内安慰剂 (N=145)
出现导致停药的 TEAE 的受试者总数 ^a	3 (2.0%)	0
精神疾病	3 (2.0%)	0
抑郁症	3 (2.0%)	0

[1578]

表 111: 导致停用口服抗抑郁药的治疗期不良事件; 维持期 (研究 ESKETINTRD3003: 安全性 (MA) 分析集)		
	鼻内 Esk+口服 AD (N=152)	口服 AD+鼻内安慰剂 (N=145)
^a 在维持期开始并导致在随访期停药的不良事件被视为在维持期内的治疗期出现的。发生率基于至少经历一次不良事件的受试者数量, 而不是事件数量。 使用 MedDRA 版本 20.0 编码不良事件。 出现复发事件的 3 名受试者包括在本总结中。对于复发不良事件采取的措施表示为口服 AD 药物被召回。他们被认为是对维持期的研究完成/退出的总结的完成者。		

[1579] 在安全性 (OP_TEP) 分析集中, 没有转移进入安慰剂受试者由于治疗期不良事件而停用 OP 期鼻内研究药物或口服 AD (表 112 和表 113)。

表 112: 导致停用鼻内研究药物的治疗期不良事件; 优化期 (研究 ESKETINTRD3003: 安全性 (OP_TEP) 分析集)	
	口服 AD+鼻内安慰剂 (N=86)
[1580] 出现导致停药的 TEAE 的受试者总数 ^a	0
没有要报告的数据	-
^a 在优化期开始并导致在随访期停药的不良事件被视为在优化期内的治疗期出现的。发生率基于至少经历一次不良事件的受试者数量, 而不是事件数量。使用 MedDRA 版本 20.0 编码不良事件。	

表 113: 导致停用口服抗抑郁药的治疗期不良事件; 优化期 (研究 ESKETINTRD3003: 安全性 (OP_TEP) 分析集)	
	口服 AD+鼻内安慰剂 (N=86)
[1581] 出现导致停药的 TEAE 的受试者总数 ^a	0
没有要报告的数据	-
^a 在优化期开始并导致在随访期停药的不良事件被视为在优化期内的治疗期出现的。发生率基于至少经历一次不良事件的受试者数量, 而不是事件数量。使用 MedDRA 版本 20.0 编码不良事件。	

[1582] 安全性 (MA_TEP) 分析集中有2名转移进入安慰剂受试者停用MA期鼻内研究药物。这些受试者中的1名由于鼻内和口服AD药物而中止MA期, 并且包括在表114和表115中。

表 114: 导致停用鼻内研究药物的治疗期不良事件; 维持期 (研究 ESKETINTRD3003: 安全性 (MA_TEP) 分析集)	
	口服 AD+鼻内安慰剂 (N=54)
[1583] 出现导致停药的 TEAE 的受试者总数 ^a	2 (3.7%)
感染及侵染	1 (1.9%)
指甲感染	1 (1.9%)
调查研究	1 (1.9%)
血压升高	1 (1.9%)
皮肤及皮下组织异常	1 (1.9%)
蝶形疹	1 (1.9%)
皮疹	1 (1.9%)
^a 在维持期开始并导致在随访期停药的不良事件被视为在维持期内的治疗期出现的。发生率基于至少经历一次不良事件的受试者数量, 而不是事件数量。使用 MedDRA 版本 20.0 编码不良事件。	

[1584]

表 115: 导致停用口服抗抑郁药的治疗期不良事件; 维持期 (研究 ESKETINTRD3003: 安全性 (MA_TEP) 分析集)	
	口服 AD+鼻内安慰剂 (N=54)
出现导致停药的 TEAE 的受试者总数 ^a	1 (1.9%)
感染及侵染	1 (1.9%)
指甲感染	1 (1.9%)
皮肤及皮下组织异常	1 (1.9%)
蝶形疹	1 (1.9%)
皮疹	1 (1.9%)
^a 在维持期开始并导致在随访期停药的不良事件被视为在维持期内的治疗期出现的。发生率基于至少经历一次不良事件的受试者数量, 而不是事件数量。使用 MedDRA 版本 20.0 编码不良事件。	

- [1585] 严重不良事件
- [1586] 本研究中未报告死亡。
- [1587] 本研究中报告了32名受试者出现39次严重不良事件 (SAE)。在安全性 (IND) 分析集中, 总共13名受试者在IND期期间经历了严重治疗期不良事件 (TEAE) (表116)。

[1588]

表 116: 严重治疗期不良事件; 开放标签诱导期 (研究 ESKETINTRD3003: 安全性 (IND) 分析集)	
	鼻内 Esk+口服 AD (N=437)
出现严重 TEAE 的受试者总数	13 (3.0%)
精神疾病	7 (1.6%)
抑郁症	3 (0.7%)
焦虑症	2 (0.5%)
迷失方向	1 (0.2%)
自杀意念	1 (0.2%)
神经系统疾病	3 (0.7%)
自主神经系统失衡	1 (0.2%)
空洞性卒中	1 (0.2%)
镇静	1 (0.2%)
单纯部分性癫痫发作	1 (0.2%)
一般异常及施药部位状况	1 (0.2%)
体温过低	1 (0.2%)
受伤、中毒和手术并发症	1 (0.2%)
操作性疼痛	1 (0.2%)
肾及泌尿道疾病	1 (0.2%)
肾结石	1 (0.2%)
血管疾病	1 (0.2%)
直立性低血压	1 (0.2%)
发生率基于至少经历一次不良事件的受试者数量, 而不是事件数量。 使用 MedDRA 版本 20.0 编码不良事件。	

[1589] 3名受试者出现被研究者认为非常可能与鼻内艾司氯胺酮有关的严重TEAE:迷失方向(第1天)、自杀意念(第8天)、镇静(第22天),并且1名受试者出现被认为非常可能与鼻内艾司氯胺酮有关的两种严重TEAE:自主神经系统失衡(第5天)和单纯部分性癫痫发作(第5天)。1名受试者出现被研究者认为很可能与鼻内艾司氯胺酮有关的严重TEAE:空洞性卒中(第1天)。1名受试者出现被认为可能与鼻内艾司氯胺酮有关的严重TEAE:体温过低(第10天)。在安全性(OP)分析集中,11名受试者在OP期期间经历了严重治疗期不良事件(表117)。没有严重的TEAE被认为可能、很可能或非常可能与艾司氯胺酮相关。

[1590]

表 117: 严重治疗期不良事件; 优化期 (研究 ESKETINTRD3003: 安全性 (OP) 分析集)	
	鼻内 Esk+口服 AD (N=455)
出现严重 TEAE 的受试者总数	11 (2.4%)
神经系统疾病	3 (0.7%)
头痛	1 (0.2%)
偏头痛	1 (0.2%)
感觉异常	1 (0.2%)
感染及侵染	2 (0.4%)
肺炎	1 (0.2%)
败血症	1 (0.2%)
精神疾病	2 (0.4%)
抑郁症	1 (0.2%)
惊恐发作	1 (0.2%)
心脏疾病	1 (0.2%)
窦性心动过速	1 (0.2%)
胃肠道疾病	1 (0.2%)
肛裂	1 (0.2%)
一般异常及施药部位状况	1 (0.2%)
胸痛	1 (0.2%)

[1591]

表 117: 严重治疗期不良事件; 优化期 (研究 ESKETINTRD3003: 安全性 (OP) 分析集)	
	鼻内 Esk+口服 AD (N=455)
肝胆疾病	1 (0.2%)
急性胆囊炎	1 (0.2%)
肌肉骨骼和结缔组织疾病	1 (0.2%)
肢体疼痛	1 (0.2%)
血管疾病	1 (0.2%)
高血压危象	1 (0.2%)
发生率基于至少经历一次不良事件的受试者数量, 而不是事件数量。 使用 MedDRA 版本 20.0 编码不良事件。	

[1592] 安全性 (MA) 分析集中的 5 名受试者 (4 名受试者在艾司氯胺酮+口服 AD 组, 1 名受试者在口服 AD+安慰剂组) 在 MA 期期间经历了严重治疗期不良事件 (表 118)。所有事件被认为与鼻内药物或口服 AD 无关。

[1593]

表 118: 严重治疗期不良事件; 维持期 (研究 ESKETINTRD3003: 安全性 (MA) 分析集)		
	鼻内 Esk+口服 AD (N=152)	口服 AD+鼻内安慰剂 (N=145)
出现严重 TEAE 的受试者总数	4 (2.6%)	1 (0.7%)
精神疾病	3 (2.0%)	1 (0.7%)
抑郁症	2 (1.3%)	1 (0.7%)
重性抑郁	1 (0.7%)	0
妊娠期、产褥期和围产期状况	1 (0.7%)	0
异位妊娠	1 (0.7%)	0
发生率基于至少经历一次不良事件的受试者数量, 而不是事件数量。 使用 MedDRA 版本 20.0 编码不良事件。		

[1594] 在随访期, 2 名受试者出现被认为与口服 AD 无关的严重 AE (表 119)。1 名受试者经历了被认为可能与口服 AD 有关的两种严重 AE。

[1595]

表 119: 严重不良事件; 随访期 (研究 ESKETINTRD3003: 随访分析集)		
	对于任一时期, 鼻内 Esk+口服 AD (N=481)	对于所有时期, 口服 AD+鼻内安慰剂 (N=64)
出现严重不良事件的受试者总数	3 (0.6%)	0
一般异常及施药部位状况	1 (0.2%)	0
胸痛	1 (0.2%)	0
肌肉骨骼和结缔组织疾病	1 (0.2%)	0
椎间盘突出	1 (0.2%)	0
精神疾病	1 (0.2%)	0
抑郁症	1 (0.2%)	0
躁狂症	1 (0.2%)	0
发生率基于至少经历一次不良事件的受试者数量, 而不是事件数量。 使用 MedDRA 版本 20.0 编码不良事件。		

[1597] 在安全性 (OP_TEP) 分析集中, 没有在 OP 期期间经历严重治疗期不良事件的转移进入安慰剂受试者 (表 120)。

[1598]

表 120: 严重治疗期不良事件; 优化期 (研究 ESKETINTRD3003: 安全性 (OP_TEP) 分析集)	
	口服 AD+鼻内安慰剂 (N=86)
出现严重 TEAE 的受试者总数	0
没有要报告的数据	-
发生率基于至少经历一次不良事件的受试者数量, 而不是事件数量。 使用 MedDRA 版本 20.0 编码不良事件。	

[1599] 1名TEP受试者在MA期期间经历了严重TEAE, 这被认为与鼻内药物或口服AD无关 (表121)。

[1600]

表 121: 严重治疗期不良事件; 维持期 (研究 ESKETINTRD3003: 安全性 (MA_TEP) 分析集)	
	口服 AD+鼻内安慰剂 (N=54)
出现严重 TEAE 的受试者总数	1 (1.9%)
受伤、中毒和手术并发症	1 (1.9%)
锁骨骨折	1 (1.9%)
发生率基于至少经历一次不良事件的受试者数量, 而不是事件数量。 使用 MedDRA 版本 20.0 编码不良事件。	

[1601]

表 121: 严重治疗期不良事件; 维持期 (研究 ESKETINTRD3003: 安全性 (MA_TEP) 分析集)	
	口服 AD+鼻内安慰剂 (N=54)
出现严重 TEAE 的受试者总数	1 (1.9%)
受伤、中毒和手术并发症	1 (1.9%)
锁骨骨折	1 (1.9%)
发生率基于至少经历一次不良事件的受试者数量, 而不是事件数量。 使用 MedDRA 版本 20.0 编码不良事件。	

[1602] 生命体征

[1603] 图53和图54示出了在维持期中治疗组的血压随时间推移的平均值。

[1604] 艾司氯胺酮组的短暂性血压升高, 在给药后大约40分钟达到峰值, 并且在给药后1.5小时恢复到更接近给药前水平。

[1605] 其他安全性观察

[1606] 临床医师主持的解离症状量表 (CADSS)

[1607] 在每次给药开始前、给药后40分钟和1.5小时测量临床医师主持的解离状态量表 (CADSS)。CADSS用于评估治疗后出现的解离症状和感知变化, 并且总分在0至92的范围内, 其中较高的评分表示较严重的病症。

[1608] 通过CADSS测得的解离和感知变化症状表明, 这些症状在开始给药后不久发作, 并在给药后1.5小时消退 (图55)。

[1609] 修正的观察者警觉/镇静评估 (MOAA/S)

[1610] 修正的观察者警觉/镇静评估 (MOAA/S) 用于测量治疗期出现的镇静, 其与美国麻醉医师协会 (ASA) 连续性定义的镇静水平相关。MOAA/S评分的范围从0 (对疼痛刺激无反应; 对应于ASA连续性中的全身麻醉) 到5 (容易对以正常音调说出的名字有反应[清醒]; 对应于ASA连续性中的最小镇静)。

[1611] 在所有时期中的每个给药日,艾司氯胺酮+口服AD中出现镇静(如通过MOAA/S评分 ≤ 3 来衡量)的受试者比例 $\leq 3.9\%$ 。

[1612] 结论

[1613] 在用艾司氯胺酮+口服AD治疗16周后处于稳定缓解状态的那些人中,继续用艾司氯胺酮+口服AD治疗比用口服AD+鼻内安慰剂治疗在延迟复发时间方面表现出统计意义上显著的优越性。

[1614] 在用艾司氯胺酮+口服AD治疗16周后处于稳定缓解状态的受试者中,继续用艾司氯胺酮+口服AD治疗比用口服AD+安慰剂鼻腔喷雾治疗表现出有临床意义的和统计意义上显著的(双侧 $p=0.003$)优越性,如通过延迟的复发时间来衡量。

[1615] 总的来说,26.7%的艾司氯胺酮+口服AD组受试者和45.3%的口服AD+安慰剂鼻腔喷雾组受试者经历了复发;基于Kaplan Meier估计的6个月复发率分别为34.5%和48.6%。基于加权估计值,艾司氯胺酮+口服AD相对于口服AD+安慰剂的估计风险比(95%CI)为0.49(0.29,0.84),表明在研究期期间的任何时间点,为稳定缓解者并在艾司氯胺酮+口服AD组继续治疗的受试者比切换到口服AD+安慰剂的受试者的复发可能性平均低51%。基于Kaplan-Meier估计值,艾司氯胺酮+口服AD组的中值复发时间(累积生存函数等于0.5[或50%]的时间点)是无法估计的(NE),因为该组从未达到50%。口服AD+安慰剂鼻腔喷雾的中值复发时间(95%CI)为273(97.0;NE)天。

[1616] 在用艾司氯胺酮+口服AD治疗16周后处于稳定反应状态(但不处于稳定缓解状态)的受试者中,继续用艾司氯胺酮+口服AD治疗比用口服AD+安慰剂鼻腔喷雾治疗在延迟复发时间方面表现出有临床意义的和统计意义上显著的优越性(双侧 $p<0.001$)。

[1617] 基于Kaplan Meier估计的6个月复发率分别为24.4%和59.4%。基于Cox比例风险模型,鼻内艾司氯胺酮+口服AD相对于口服AD+安慰剂鼻腔喷雾的估计风险比为0.30(95%CI:0.16,0.55),表明在研究期期间的任何时间点,为稳定反应者并在艾司氯胺酮+口服AD组继续治疗的受试者比切换到口服AD+安慰剂鼻腔喷雾的受试者的复发可能性平均低70%。值得注意的是,应谨慎解释艾司氯胺酮+口服AD组的中值复发时间的估计值,因为它受一名复发时间较长(即,635天)的受试者的严重影响。

[1618] 如图所示,在用艾司氯胺酮+口服AD治疗16周后处于稳定反应状态(但未处于缓解状态)的那些人中,继续用艾司氯胺酮+口服AD治疗比单独用口服AD治疗在延迟复发时间方面表现出统计意义上显著的优越性。

[1619] 实施例5

[1620] 治疗持续时间/试验持续时间

[1621] 每个受试者参与至多4个时期:至多4周的筛选期(仅直接进入受试者)、4周的开放标签诱导(IND)期(直接进入受试者和转移进入的无反应受试者)、48周开放标签优化/维持(OP/MA)期(来自当前研究的开放标签IND期的所有反应受试者,以及转移进入反应受试者),以及4周随访期。受试者参与ESKETINTRD3004研究的最大持续时间,对于直接进入受试者为60周;对于转移进入无反应受试者为56周,并且对于转移进入反应受试者为52周。对于750的样本量,估计至少有300名受试者接受鼻内艾司氯胺酮治疗6个月,并且至少有100名受试者接受鼻内艾司氯胺酮治疗12个月。此外,从3005研究登记了转移进入受试者,以使100名老年受试者服用艾司氯胺酮。试验设计参见图57。

[1622] 疗效和安全性的分析集

[1623] 疗效和安全性分析基于完整 (IND) 分析集和完整 (OP/MA) 分析集。完整 (IND) 分析集被定义为在开放标签IND期内接受至少1剂鼻内研究药物或1剂口服抗抑郁药的所有受试者 (对于直接进入和转移进入的无反应受试者)。完整 (OP/MA) 分析被定义为在OP/MA期内接受至少1剂鼻内研究药物或1剂口服抗抑郁药的所有受试者。安全变量包括随时间推移的认知功能、治疗期不良事件 (TEAE) (包括特别关注的TEAE)、随时间推移的生命体征、随时间推移的临床医生主持的解离状态量表 (CADDs), 以及 ≤ 3 的修正的观察者警觉/镇静评估 (MOAA/S)。功效变量包括MADRS, 该MADRS由涵盖所有核心抑郁症状的10个项组成, 其中每个项评分从0 (症状不存在或正常) 到6 (症状的严重或持续存在)。通过对所有10个项的评分求和来计算总分 (0至60)。评分越高表示病症越严重。

[1624] 主要目标

[1625] 该研究的主要目标是评估鼻内艾司氯胺酮+新开始的口服抗抑郁药在患有TRD的受试者中的长期安全性和耐受性, 尤其要注意对认知功能的潜在影响, 膀胱炎和/或下尿路症状的潜在治疗紧急症状, 以及鼻内艾司氯胺酮治疗停止后的潜在戒断和/或反弹症状。

[1626] 次要目标

[1627] 评估鼻内艾司氯胺酮+新开始的口服抗抑郁药对患有TRD的受试者在以下方面的影响:

[1628] • 安全性和耐受性, 尤其要注意以下内容:

[1629] - 治疗期不良事件 (TEAE), 包括特别关注的TEAE

[1630] - 局部鼻耐受性

[1631] - 对心率、血压、呼吸频率和血氧饱和度的影响

[1632] - 对警觉和镇静的影响

[1633] - 潜在的精神病

[1634] - 样影响

[1635] - 解离症状

[1636] • 对自杀意念/行为的潜在影响。

[1637] • 长期疗效, 包括在以下方面的影响:

[1638] 抑郁症状 (临床医生和自我报告)、抑郁疾病的总体严重程度、功能障碍和相关残疾、焦虑症状以及与健康相关的生活质量和健康状况

[1639] 随时间推移的反应率, 定义为:

[1640] - 蒙哥马利-阿斯伯格抑郁评定量表 (MADRS) 总分自基线 (IND期) 降低 $\geq 50\%$ 的受试者百分比,

[1641] - 患者健康问卷9项 (PHQ-9) 总分自基线 (IND期) 降低 $\geq 50\%$ 的受试者百分比

[1642] 随时间推移的缓解率, 定义为:

[1643] - MADRS总分 ≤ 12 的受试者百分比,

[1644] - PHQ-9总分 ≤ 5 的受试者百分比

[1645] 受试者和治疗信息

[1646] 在21个国家或地区 (阿根廷、澳大利亚、奥地利、比利时、巴西、保加利亚、芬兰、法国、德国、意大利、韩国、马来西亚、墨西哥、波兰、南非、西班牙、瑞典、中国台湾、土耳其、英

国和美国)的123个地点对总共1161名受试者进行筛选或登记。排除了338名筛选失败受试者和来自US10025地点的有GCP问题的21名受试者之后,登记了根据DSM-5(《精神障碍诊断与统计手册》,第5版)诊断为MDD的802名受试者。

[1647] 691名受试者直接参加3004研究,并且111名受试者从TRD3005研究(88名无反应者和23名反应者)转移。

[1648] 这是一项开放标签的多中心长期研究,用于评估鼻内艾司氯胺酮+新开始的口服抗抑郁药在患有TRD的受试者中的安全性和疗效。该研究包括802名登记的患有TRD的男性和女性成人受试者。在802名登记的受试者中,691名(86.2%)为直接进入受试者,并且111名(13.8%)为来自研究ESKETINTRD3005的转移进入受试者(88名为进入IND期的无反应者,23名为进入OP/MA期的研究的反应者)。在所有登记的分析集中,686名(85.5%)受试者为白种人,并且502名(62.6%)受试者为女性。平均年龄为52.2岁,范围为18岁至86岁。性别分布与急性3期研究相似(主要是女性),而中值年龄稍高,反映出纳入了老年受试者。在178名老年受试者占登记分析集的22.2%的情况下,该研究满足了至少登记100名老年受试者的规则要求。

[1649] 在完整(IND)分析集中,来自TRD3005研究的779名直接进入或转移进入无反应受试者中,580名(74.5%)完成了IND期并且198名(25.4%)提前退出。由于受试者“不满足继续进入下一时期的标准”(84名受试者)和“不良事件”(52名受试者),大多数受试者中止IND期。在进入OP/MA期的603名受试者(包括来自TRD3005研究的23名转移进入反应者)中,150名(24.9%)完成了OP/MA期。在48周OP/MA期结束之前停药的453名受试者中,331名由于申办方终止研究而停药(所需的受试者数量满足足够的治疗暴露)。其他最常见的停药原因是由于“受试者停药”(30名受试者),以及由于“不良事件”和“没有疗效”而退出(各25名受试者)。受试者可从IND期或OP/MA期进入随访期。总共357名受试者进入了随访期,并且326名(91.3%)完成了随访期。

[1650] 在802名登记的受试者中,1名受试者不接受鼻内研究药物但接受口服AD,并且1名受试者接受鼻内研究药物但不接受口服AD。将这些受试者包括在所有登记的分析集中。参见表122和表123。

[1651]

表 122: 从研究 ESKETINTRD3005 (按反应者状态) 进入的受试者和直接进入受试者 (研究 ESKETINTRD3004: 所有登记的分析集) 的数量	
	鼻内 Esk+口服 AD (N=802)
研究中的直接进入受试者	
ESKETINTRD3004	691 (86.2%)

[1652]

表 122: 从研究 ESKETINTRD3005 (按反应者状态) 进入的受试者和直接进入受试者 (研究 ESKETINTRD3004: 所有登记的分析集) 的数量	
	鼻内 Esk+口服 AD (N=802)
从研究 ESKETINTRD3005 的转移进入受试者:	
	111 (13.8%)
无反应受试者	88 (11.0%)
鼻内 esk 28mg+口服 AD	3 (0.4%)
鼻内 esk 56mg+口服 AD	9 (1.1%)
鼻内 esk 84mg+口服 AD	28 (3.5%)
口服 AD+安慰剂	48 (6.0%)
反应受试者	23 (2.9%)
鼻内 esk 28mg+口服 AD	1 (0.1%)
鼻内 esk 56mg+口服 AD	5 (0.6%)
鼻内 esk 84mg+口服 AD	9 (1.1%)
口服 AD+安慰剂	8 (1.0%)
TRD3005 研究中的最终剂量被提供用于转移进入受试者。	

[1653]

表 123: 每个分析集中的受试者数量 (研究 ESKETINTRD3004: 所有登记的分析集)	
	鼻内 Esk+口服 AD (N=802)
诱导期	
完整 (IND)	779 (97.1%)
优化期/维持期	
完整 (OP/MA)	603 (75.2%)
随访期	
随访	357 (44.5%)

[1654] 受试者在头2周接受灵活剂量的鼻内ESK,随后接受固定剂量(仅在老年受试者中为28mg,在所有年龄组中为56mg或84mg)+新开始的口服抗抑郁药(以下之一:舍曲林、艾司西酞普兰、文拉法辛XR或氟西汀)。艾司氯胺酮在IND期期间每周给药两次。在OP/MA期中,第5周至第8周每周施用一次。在OP/MA期的第9周至第52周,艾司氯胺酮基于MADRS评分每周或每隔一周给药一次,目的是达到维持缓解的最低频率。从第8周开始,可以从每隔4周切换到每隔一周治疗一次(如果MADRS总分 ≤ 12)或切换回每周治疗一次(如果MADRS总分 > 12)。从第15天(患者 < 65 岁)或第18天(患者 ≥ 65 岁),艾司氯胺酮鼻腔喷雾的剂量保持相同。在最初的剂量上调期后,口服抗抑郁药的剂量保持不变。两种药物均允许基于耐受性减少剂量。

[1655] 基于总体不良事件(包括头晕、镇静、感知变化、血压)评估受试者的出院准备:在整个IND期的访视期间,大约60%至65%的受试者在给药后1小时内准备好出院,并且超过95%的受试者在给药后1.5小时内准备好出院;在OP/MA期,准备好出院的受试者百分比在给药后1小时为大约65%至70%,并且在给药后1.5小时为97%至99%。

[1656] 研究完成/退出信息

[1657] 在779名完整(IND)分析集受试者(直接进入和转移进入的无反应者)中,580名(74.5%)受试者完成了28天的IND期,198名(25.4%)提前退出。结果示于表124中。由于受试者“不满足继续进入下一时期的标准”(MADRS总分改善<50%)(84名受试者)和“不良事件”(52名受试者),大多数受试者中止IND期。

[1658]

表 124: 完成/退出信息; 诱导期 (研究 ESKETINTRD3004: 完整 (IND) 分析集)	
	鼻内 Esk+口服 AD (N=779)
继续进入优化期/维持期	580 (74.5%)
在诱导期期间退出	198 (25.4%)
受试者不满足继续进入下一时期的标准	84 (10.8%)
不良事件	52 (6.7%)
受试者退出	22 (2.8%)
没有疗效	21 (2.7%)
失去随访	5 (0.6%)
不依从研究药物用药	1 (0.1%)
方案违背	1 (0.1%)
其他	12 (1.5%)
1名受试者在 OP/MA 期被分配研究药物, 但从未在 OP/MA 期服用该药物。由于该受试者未服用药物, 因此不被视为继续进入 OP/MA 期, 而是在该时期内停药。	

[1659] 在进入OP/MA期的603名受试者(包括来自TRD3005研究的23名转移进入反应者)中,150名(24.9%)受试者完成了48周的OP/MA期。在48周OP/MA期结束之前停药的453名受试者中,331名由于申办方终止研究而停药(所需的受试者数量满足足够的治疗暴露)。结果示于表125中。最常见的停药原因是由于“申办方终止研究”(331名受试者)、“受试者停药”(30名受试者),以及由于“不良事件”和“没有疗效”而退出(各25名受试者)。(注意:研究在达到艾司氯胺酮暴露目标(至少300名受试者治疗了6个月并且100名受试者治疗了12个月)之后终止)。

[1660]

表 125: 完成/退出信息; 优化期/维持期 (研究 ESKETINTRD3004: 完整 (OP/MA) 分析集)	
	鼻内 Esk+口服 AD (N=603)
完成优化期/维持期	150 (24.9%)
在优化期/维持期期间退出	453 (75.1%)
申办方终止研究	331 (54.9%)
受试者退出	30 (5.0%)
不良事件	25 (4.1%)
没有疗效	25 (4.1%)
失去随访	10 (1.7%)
方案违背	3 (0.5%)
受试者错过评估或治疗疗程	3 (0.5%)
死亡	2 (0.3%)
怀孕	2 (0.3%)
不依从研究药物用药	1 (0.2%)
其他	21 (3.5%)

[1661] 受试者可从IND期或OP/MA期进入随访期。总共357名受试者进入了随访期,并且326名(91.3%)完成了随访期。

[1662] 在OP/MA期期间2名受试者中止治疗。在最后一次月经后,一名受试者两次暴露于56mg ESK剂量,并且第二名受试者一次暴露于84mg ESK剂量。两名受试者的妊娠均在妊娠前三个月期间自然流产,研究者对艾司氯胺酮因果关系的评价不适用。在研究期间发生了1例伴侣暴露于艾司氯胺酮的情况。受试者的伴侣怀孕不复杂,并经由自然分娩方式分娩出正常成熟的女性新生儿。

[1663] 人口统计特征和基线特征

[1664] 对于所有登记的分析集,人口统计特征和基线特征显示在表126中。进入该研究的大多数受试者为女性(62.6%)和白种人(85.5%)。所有受试者的平均(SD)年龄为52.2(13.69)岁,范围为18岁至86岁。

[1665]

表 126: 人口统计特征和基线 (IND) 特征 (研究 ESKETINTRD3004: 所有登记的分析集)	
	鼻内 Esk+口服 AD (N=802)
年龄 (岁)	
N	802
平均值(SD)	52.2 (13.69)
中值	53.5
范围	(18; 86)
年龄类别 (岁), n (%)	
N	802
18 至 44	225 (28.1%)
45 至 64	399 (49.8%)
65 至 74	159 (19.8%)
75	19 (2.4%)
性别, n (%)	
N	802
男性	300 (37.4%)
女性	502 (62.6%)
种族, n (%)	
N	802
亚洲人	81 (10.1%)
黑种人或美籍非裔	15 (1.9%)
白种人	686 (85.5%)
其他	8 (1.0%)
混血	8 (1.0%)
未报告	4 (0.5%)
种族划分, n (%)	
N	802

[1666]

表 126: 人口统计特征和基线 (IND) 特征 (研究 ESKETINTRD3004: 所有登记的分析集)	
	鼻内 Esk+口服 AD (N=802)
西班牙裔或拉丁裔	149 (18.6%)
非西班牙裔或拉丁裔	640 (79.8%)
未报告	10 (1.2%)
未知	3 (0.4%)
基线体重 (kg)	
N	802
平均值(SD)	78.51 (18.426)
中值	76.05
范围	(39.0; 143.0)
基线身高 (cm)	
N	802
平均值(SD)	167.46 (10.340)
中值	166.50
范围	(139.7; 196.0)
基线身体质量指数 (kg/m ²)	
N	802
平均值(SD)	27.9 (5.68)
中值	26.9
范围	(16; 52)
BMI 类别 (kg/m ²), n (%)	
N	802
体重不足<18.5	9 (1.1%)
正常 18.5-<25	262 (32.7%)
超重 25-<30	275 (34.3%)
肥胖 30-<40	228 (28.4%)
病态肥胖≥40	28 (3.5%)
就业状况, n (%) ^a	
N	802
任何就业类型	450 (56.1%)
任何失业类型	175 (21.8%)
其他	177 (22.1%)
高血压状态, n (%) ^b	
N	802

[1667]

表 126: 人口统计特征和基线 (IND) 特征 (研究 ESKETINTRD3004: 所有登记的分析集)	
	鼻内 Esk+口服 AD (N=802)
是	220 (27.4%)
否	582 (72.6%)
国家, n (%)	
N	802
阿根廷	106 (13.2%)
澳大利亚	23 (2.9%)
奥地利	16 (2.0%)
比利时	5 (0.6%)
巴西	52 (6.5%)
保加利亚	94 (11.7%)
芬兰	2 (0.2%)
法国	4 (0.5%)
德国	13 (1.6%)
意大利	7 (0.9%)
韩国	26 (3.2%)
马来西亚	19 (2.4%)
墨西哥	10 (1.2%)
波兰	6 (0.7%)
南非	64 (8.0%)
西班牙	42 (5.2%)
瑞典	90 (11.2%)
中国台湾省	33 (4.1%)
土耳其	31 (3.9%)
英国	12 (1.5%)
美国	147 (18.3%)
地区, n (%)	
N	802
欧洲	322 (40.1%)
北美	147 (18.3%)
其他	333 (41.5%)
口服抗抑郁药的类别, n (%)	
N	801
SNRI	407 (50.8%)
SSRI	394 (49.2%)
口服抗抑郁药, n (%)	

[1668]

表 126: 人口统计特征和基线 (IND) 特征 (研究 ESKETINTRD3004: 所有登记的分析集)	
	鼻内 Esk+口服 AD (N=802)
N	801
度洛西汀	251 (31.3%)
艾司西酞普兰	237 (29.6%)
舍曲林	157 (19.6%)
文拉法辛缓释剂 (XR)	156 (19.5%)
^a 任何就业类型包括: 包含“已就业”、庇护性就业、家庭主妇或受抚养的丈夫和学生的任何类别; 任何失业类型包括: 包含“失业”的任何类别; 其他包括: 退休和无信息可用。 ^b 如果病史中记录有高血压, 则将高血压状态分类为是。	

[1669] 所有登记的分析集的基线精神病史示于表127中。平均(SD)基线MADRS总分为31.4 (5.39), 范围为19至49。

[1670]

表 127: 基线 (IND) 精神病史 (研究 ESKETINTRD3004: 所有登记的分析集)	
	鼻内 Esk+口服 AD (N=802)
诊断为患有 MDD 的年龄 (岁)	
N	802
平均值(SD)	35.7 (13.75)
中值	35.0
范围	(8; 72)
基线 MADRS 总分	
N	802
平均值(SD)	31.4 (5.39)
中值	31.0
范围	(19; 49)
基线 CGI-S	
N	802
平均值(SD)	4.8 (0.77)
中值	5.0
范围	(1; 7)
基线 CGI-S 类别, n (%)	
N	802
正常, 完全没有病	1 (0.1%)
边缘性精神病	3 (0.4%)

[1671]

表 127: 基线 (IND) 精神病史 (研究 ESKETINTRD3004: 所有登记的分析集)	
	鼻内 Esk+口服 AD (N=802)
轻度患病	18 (2.2%)
中度患病	235 (29.3%)
显著患病	409 (51.0%)
严重患病	130 (16.2%)
在病情最严重的患者中	6 (0.7%)
基线 PHQ-9 总分	
N	802
平均值(SD)	17.3 (5.01)
中值	18.0
范围	(0; 27)
终生筛选 C-SSRS ^a , n (%)	
N	800
无事件	474 (59.3%)
自杀意念	203 (25.4%)
自杀行为	123 (15.4%)
在过去 6 个月或 12 个月筛选 C-SSRS ^a , n (%)	
N	800
无事件	583 (72.9%)
自杀意念 (过去 6 个月)	215 (26.9%)
自杀行为 (过去 12 个月)	2 (0.3%)
当前发作的持续时间 (周)	
N	802
平均值(SD)	160.5 (261.80)
中值	66.5
范围	(6; 2184)
先前抗抑郁药物的数量 ^{b,c} , n (%)	
N	802
1	17 (2.1%)
2	465 (58.0%)
3	187 (23.3%)
4	84 (10.5%)
5	23 (2.9%)
6	17 (2.1%)
7	4 (0.5%)

[1672]

表 127: 基线 (IND) 精神病史 (研究 ESKETINTRD3004: 所有登记的分析集)		
	鼻内 Esk+口服 AD (N=802)	
8	5 (0.6%)	
抑郁症家族史, n (%)		
N	802	
是	346 (43.1%)	
否	456 (56.9%)	
焦虑障碍家族史, n (%)		
N	802	
是	61 (7.6%)	
否	741 (92.4%)	
双相性精神障碍家族史, n (%)		
N	802	
是	35 (4.4%)	
否	767 (95.6%)	
精神分裂症家族史, n (%)		
N	802	
是	38 (4.7%)	
否	764 (95.3%)	
酒精滥用家族史, n (%)		
N	802	
是	61 (7.6%)	
否	741 (92.4%)	
物质滥用家族史, n (%)		
N	802	
是	24 (3.0%)	
否	778 (97.0%)	
先前 AD 受试者中无反应的数量	1=2.1% ^d 2=58.0%	3=23.3% >4=16.6%

表 127: 基线 (IND) 精神病史 (研究 ESKETINTRD3004: 所有登记的分析集)

		鼻内 Esk+口服 AD (N=802)
[1673]	基线 (IND) 是直接进入和转移进入的无反应受试者的诱导期开始日期之前或当天的末次观察, 并且是转移进入反应受试者的来自研究 3005 的基线 (IND)。	
	^a C-SSRS 类别: 无事件=0; 自杀意念=1、2、3、4、5; 自杀行为=6、7、8、9、10	
	^b 如在第一次筛选访视时从 MGH-ATRQ 获得的当前发作期间服用至少 6 周无反应 (定义为对于直接进入受试者改善≤25%或改善为 26%-<50%, 以及定义为对于转移进入受试者改善≤25%) 的抗抑郁药物的数量。	
	^c 直接进入受试者在当前抑郁发作中必须接受≥2 种口服抗抑郁药治疗, 而转移进入受试者在当前发作中必须接受≥1 种口服抗抑郁药。	
	^d 来自 3005 的受试者对 1 剂 AD 无反应并且在 3005 研究的筛选期间显示对第 2 剂 AD 预期无反应。	

[1674] 暴露程度

[1675] IND期期间鼻内研究药物的剂量数汇总于表128中。

表 128: 鼻内研究药物给药的天数; 诱导期 (研究 ESKETINTRD3004: 完整 (IND) 分析集)

		鼻内 Esk+口服 AD (N=779)
[1676]	给药天数	
	1	29 (3.7%)
	2	24 (3.1%)
	3	12 (1.5%)
	4	11 (1.4%)
	5	6 (0.8%)
	6	22 (2.8%)
	7	52 (6.7%)
	8	622 (79.8%)

[1677] IND期期间鼻内研究药物的平均、模式和最终剂量的总结汇总于表129中。在IND期的第25天, 28/675 (4.1%) 的受试者接受28mg剂量的艾司氯胺酮, 298/675 (44.1%) 的受试者接受56mg剂量的艾司氯胺酮, 并且349/675 (51.7%) 的受试者接受84mg剂量的艾司氯胺酮。

表 129: 鼻内研究药物的平均、模式和最终日剂量; 诱导期 (研究 ESKETINTRD3004: 完整 (IND) 分析集)

[1678]

[1679]

鼻内 Esk+口服 AD (N=779)	
平均日剂量 (mg)	
N	778
平均值(SD)	64.4 (13.15)
中值	63.0
范围	(28; 81)
模式日剂量 (mg)	
N	741
平均值(SD)	68.5 (16.51)
中值	56.0
范围	(28; 84)
最终日剂量 (mg)	
N	778
平均值(SD)	68.2 (16.61)
中值	56.0
范围	(28; 84)
平均、模式和最终日剂量的计算排除施用鼻内研究药物以外的天数。最终剂量是在诱导期间接收的最后一个非零剂量。	

[1680] 在合并的IND期和OP/MA期期间暴露于鼻内研究药物的程度汇总于表130中。

[1681]

表 130: 暴露于鼻内研究药物的程度; 诱导期和优化期/维持期 (研究 ESKETINTRD3004: 所有登记的分析集)		
鼻内 Esk+口服 AD		
	总持续时间 (N=802)	累积分布 (N=802)
持续时间, 周		
N	801	801
类别, n (%)		
≤4 周 (≤28 天)	202 (25.2%)	202 (25.2%)
第 4-8 周 (第 29-56 天)	35 (4.4%)	237 (29.6%)
第 8-12 周 (第 57-84 天)	23 (2.9%)	260 (32.4%)
第 12-16 周 (第 85-112 天)	48 (6.0%)	308 (38.4%)
第 16-20 周 (第 113-140 天)	52 (6.5%)	360 (44.9%)
第 20-24 周 (第 141-168 天)	50 (6.2%)	410 (51.1%)
第 24-28 周 (第 169-196 天)	52 (6.5%)	462 (57.6%)

表 130: 暴露于鼻内研究药物的程度; 诱导期和优化期/维持期 (研究 ESKETINTRD3004: 所有登记的分析集)

	鼻内 Esk+口服 AD	
	总持续时间 (N=802)	累积分布 (N=802)
第 28-32 周 (第 197-224 天)	34 (4.2%)	496 (61.8%)
第 32-36 周 (第 225-252 天)	30 (3.7%)	526 (65.6%)
第 36-40 周 (第 253-280 天)	32 (4.0%)	558 (69.6%)
[1682] 第 40-44 周 (第 281-308 天)	45 (5.6%)	603 (75.2%)
第 44-48 周 (第 309-336 天)	35 (4.4%)	638 (79.6%)
第 48-52 周 (第 337-364 天)	155 (19.4%)	793 (98.9%)
>第 52 周 (>第 364 天)	8 (1.0%)	801 (99.9%)
平均值(SD)	24.9 (18.54)	
中值	22.9	
范围	(0; 56)	
暴露的持续时间被定义为暴露于鼻内研究药物的第一次暴露的日期与最后一次暴露的日期之间的持续时间。它包括受试者实际上没有服用鼻内研究药物的天数。		

[1683] 暴露于艾司氯胺酮6个月和12个月的受试者的频率示于表131中。

表 131: 暴露于鼻内研究药物 6 个月和 12 个月的受试者的频率分布 (研究 ESKETINTRD3004: 所有登记的分析集)

[1684]

	鼻内 Esk+口服 AD (N=802)
暴露 6 个月的受试者	364 (45.4%)
暴露 12 个月的受试者	136 (17.0%)
6 个月被定义为≥180 天，并且 12 个月被定义为≥350 天。	

[1685] OP/MA期期间鼻内研究药物的平均、模式和最终剂量的总结汇总于表132中。

表 132: 鼻内研究药物的平均、模式和最终日剂量; 优化期/维持期 (研究 ESKETINTRD3004: 完整 (OP/MA) 分析集)

	鼻内 Esk+口服 AD (N=603)	
平均日剂量 (mg)		
N	603	
平均值(SD)	68.8 (15.74)	
中值	68.3	

[1687]

表 132: 鼻内研究药物的平均、模式和最终日剂量; 优化期/维持期 (研究 ESKETINTRD3004: 完整 (OP/MA) 分析集)	
	鼻内 Esk+口服 AD (N=603)
范围	(25; 84)
模式日剂量 (mg)	
N	596
平均值(SD)	69.1 (15.75)
中值	70.0
范围	(28; 84)
最终日剂量 (mg)	
N	603
平均值(SD)	69.0 (16.05)
中值	84.0
范围	(28; 84)
平均、模式和最终日剂量的计算排除施用鼻内研究药物以外的天数。 最终剂量是在优化期/维持期期间接收的最后一个非零剂量。	

[1688] 在OP/MA期的第48周, 7/143 (4.9%)、69/143 (48.3%)、1/143 (0.7%) 和66/143 (46.2%) 的受试者分别接受28mg剂量、56mg剂量、70mg剂量和84mg剂量的艾司氯胺酮。从第4周 (OP/MA) 开始, 可以固定的4周间隔调整鼻内治疗疗程频率 (如果适用)。在OP/MA期期间用鼻内艾司氯胺酮治疗的603名受试者中, 275名 (47.6%) 受试者在第4周 (OP/MA) 从每周给药一次切换到每隔一周给药一次。大多数受试者在OP/MA期的剩余几周期间没有切换给药计划表。参见表133。

[1689]

表 133: 在从该时期的第4周 (OP/MA) 开始随时间改变给药频率 (从每周一次到每隔一周一次或从每隔一周一次到每周一次) 的受试者频率; 优化期/维持期 (研究 ESKETINTRD3004: 完整 (OP/MA) 分析集)	
	鼻内 Esk+口服 AD (N=603)
第4周 (OP/MA)	
N	578
从每周一次到每隔一周一次	275 (47.6%)
从每隔一周一次到每周一次	0
没有切换	303 (52.4%)
第8周 (OP/MA)	

表 133: 在从该时期的第 4 周 (OP/MA) 开始随时间改变给药频率 (从每周一次到每隔一周一次或从每隔一周一次到每周一次) 的受试者频率; 优化期/维持期 (研究 ESKETINTRD3004: 完整 (OP/MA) 分析集)

	鼻内 Esk+口服 AD (N=603)
N	548
从每周一次到每隔一周一次	80 (14.6%)
从每隔一周一次到每周一次	65 (11.9%)
没有切换	403 (73.5%)
第 12 周 (OP/MA)	
N	502
从每周一次到每隔一周一次	76 (15.1%)
从每隔一周一次到每周一次	52 (10.4%)
没有切换	374 (74.5%)
第 16 周 (OP/MA)	
N	463
从每周一次到每隔一周一次	58 (12.5%)
从每隔一周一次到每周一次	43 (9.3%)
没有切换	362 (78.2%)
第 20 周 (OP/MA)	
N	405
从每周一次到每隔一周一次	34 (8.4%)
从每隔一周一次到每周一次	29 (7.2%)
没有切换	342 (84.4%)
第 24 周 (OP/MA)	
N	357
从每周一次到每隔一周一次	23 (6.4%)
从每隔一周一次到每周一次	42 (11.8%)
没有切换	292 (81.8%)
第 28 周 (OP/MA)	
N	309
从每周一次到每隔一周一次	28 (9.1%)
从每隔一周一次到每周一次	22 (7.1%)
没有切换	259 (83.8%)
第 32 周 (OP/MA)	
N	287
从每周一次到每隔一周一次	30 (10.5%)
从每隔一周一次到每周一次	21 (7.3%)

[1690]

[1691]

表 133: 在从该时期的第 4 周 (OP/MA) 开始随时间改变给药频率 (从每周一次到每隔一周一次或从每隔一周一次到每周一次) 的受试者频率; 优化期/维持期 (研究 ESKETINTRD3004: 完整 (OP/MA) 分析集)	
	鼻内 Esk+口服 AD (N=603)
没有切换	236 (82.2%)
第 36 周 (OP/MA)	
N	254
从每周一次到每隔一周一次	13 (5.1%)
从每隔一周一次到每周一次	17 (6.7%)
没有切换	224 (88.2%)
第 40 周 (OP/MA)	
N	211
从每周一次到每隔一周一次	13 (6.2%)
从每隔一周一次到每周一次	14 (6.6%)
没有切换	184 (87.2%)
第 44 周 (OP/MA)	
N	173
从每周一次到每隔一周一次	9 (5.2%)
从每隔一周一次到每周一次	6 (3.5%)
没有切换	158 (91.3%)

[1692] 表 134A 显示了 OP/MA 期期间的给药方案改变。

[1693]

表 134A: 给药方案改变; 优化期/维持期 (研究 ESKETINTRD3004: 完整 (OP/MA) 分析集)	
	鼻内 Esk+口服 AD (N=603)
每个受试者的给药方案改变总数	
N	603
0	145 (24.0%)
1	230 (38.1%)
2	85 (14.1%)
3	70 (11.6%)
4	35 (5.8%)
5	28 (4.6%)
6	10 (1.7%) ^a

[1694]	给药方案	
	N	603
	整个 OP/MA 期内的每周剂量	145 (24.0%)
	仅一次从每周一次到每隔一周一次的改变	230 (38.1%)
	从每周一次到每隔一周一次来回改变	228 (37.8%)
分母是给药 ≥ 4 周 (OP/MA) 的受试者数量 方案: 每周一次艾司氯胺酮给药或每隔一周一次艾司氯胺酮给药。 改变次数: 0=在整个 OP/MA 期内每周一次给药; 1=从每周一次到每隔一周一次 (EOW) 的 1 次改变; 2=从 EOW 回到每周一次的改变; 3=从每周一次到 EOW 的 2 次改变, 保持在 EOW; 4=从每周一次到 EOW 的 2 次改变, 然后回到每周一次; 5=从每周一次到 EOW 的 3 次改变, 保持在 EOW; 6=从每周一次到 EOW 的 3 次改变, 然后回到每周一次。 ^a 大约 22%回到每周一次 (原有总共 46%为每周一次), 大约 16%回到每隔一周一次 (原有总共 54%为每隔一周一次)。		

[1695] 安全

[1696] 认知

[1697] 该研究的主要目标是评估艾司氯胺酮对认知功能的潜在影响。通过Cogstate计算机化认知成套测验评估艾司氯胺酮对认知的潜在影响。

[1698] 分析的受试者数量

[1699] 所有登记的分析集: 分析总共796名受试者。

[1700] 随访分析集 (仅包括那些包括在随访期内的受试者): 分析总共356名受试者。

[1701] 分析的时间点

[1702] 所有登记的分析集:

[1703] 开放标签诱导期

[1704] • 基线

[1705] • 第28天

[1706] 优化期/维持期

[1707] • 第20周

[1708] • 第32周

[1709] • 第44周

[1710] • 终点 (在优化期/维持期受试者服药的最后时间点)

[1711] 随访分析集:

[1712] • 基线

[1713] • 终点 (前一个时期—受试者在进入随访期之前参与的最后一个治疗期的最后一个时间点)

[1714] • 第4周

[1715] 评价标准

[1716] Cogstate成套测验

[1717] • 检测测验 (DET; 用于衡量注意力)

[1718] • 识别测验 (IDN; 用于衡量注意力)

[1719] • 单卡学习测验 (OCL; 用于衡量视觉学习)

- [1720] • 一回测验 (ONB; 用于衡量工作记忆)
- [1721] • Groton迷宫学习测验 (GML; 用于衡量执行功能)
- [1722] 霍普金斯语言学习测验修订版 (HVLIT-R)
- [1723] • 总回忆 (用于衡量语言学习)
- [1724] • 延迟回忆 (用于衡量语言记忆)
- [1725] • 真阳性 (用于衡量识别记忆)
- [1726] • 识别辨别指数 (用于衡量识别记忆)

[1727] 一般来讲,在IND期和OP/MA期期间,针对所有登记的分析组并单独针对<65岁的受试者,评估注意力[分别评价简单反应时间和选择反应时间的检测 (DET) 测验和识别 (IDN) 测验]、视觉记忆、工作记忆、执行功能和延迟语言记忆以及识别记忆的组平均表现,均表现出与基线相比有所改善,或者受试者保持在基线水平。除了评估注意力/处理速度的测验 (DET和IDN) 之外,这种相同的认知表现模式在年龄 ≥ 65 岁的受试者中也很明显,在这些测验中,从第20周开始观察到自基线有所下降,在研究的第44周下降幅度最大。尽管老年受试者的样本量在第44周有所减少,但在完成者的分析中,该年龄组的注意力表现下降也很明显。

[1728] 与基线处的测量的标准偏差 (SD) (对于ATN和IDN分别为0.15955和0.09465) 相比,在研究的第44周观察到的DET和IDN表现速度的最大平均下降 (分别为-0.1032和-0.0587) 较小。作为参考,观察到的差异低于用1mg阿普唑仑 (每日三次) 观察到的注意力下降。在先前对健康受试者的研究中,在施用1mg阿普唑仑 (每日三次) 后,注意力参数的平均组表现下降幅度为1SD被认为是临床上显著的 (Maruff等人,2006年)。

[1729] 对患者水平数据的初始评价显示,完成该研究的28名老年受试者中的17名的注意力测量值持续下降 (对于至少2次测量,可信改变指数 [RCI] < -1.65)。尽管 ≥ 75 岁年龄组的样本量非常小,因此无法得出关于这一改变的可靠结论,但在65岁至<75岁的受试者和 ≥ 75 岁的受试者中,检测测验和识别测验的表现下降在幅度和方向上似乎是一致的。

[1730] 在随访期期间,老年受试者和年轻受试者的认知表现 (包括注意力/反应时间测量值的表现) 保持稳定。没有证据表明使用大剂量 (通常每天) 氯胺酮的药物滥用人群的认知能力持续下降。

[1731] 有2名受试者在IND期经历了“记忆障碍”不良事件,并且有2名受试者在OP/MA期经历了“记忆障碍”不良事件。2名受试者在IND期经历了治疗期“认知障碍”。没有受试者在OP/MA期经历治疗期“认知障碍”。

[1732] 总的来说,723/802 (90.1%) 的受试者在IND期和OP/MA期内经历了至少一次TEAE。在IND期和OP/MA期最常见的 ($\geq 10\%$) 的TEAE为头晕 (33.0%)、恶心 (25.1%)、头痛 (24.9%)、解离 (22.4%)、嗜睡 (16.7%)、味觉障碍和感觉迟钝 (各11.8%)、呕吐和眩晕 (各10.8%) 以及病毒性上呼吸道感染 (10.2%)。

[1733] 有76名 (9.5%) 受试者由于治疗期不良事件而停用IND期或OP/MA期鼻内研究药物。导致停用鼻内研究药物的最常见AE是焦虑症 (1.1%)、自杀意念 (0.9%)、抑郁症、头晕和血压升高 (各0.7%)、解离 (0.6%) 和肌无力 (0.5%)。如果适用,这些受试者可在随访期内继续口服AD。有33名 (4.1%) 受试者由于治疗期不良事件而停用IND期或OP/MA期口服抗抑郁研究药物。导致停用口服抗抑郁研究药物的最常见AE是焦虑症 (0.9%) 和自杀意念

(0.6%)。

[1734] 总共423名(52.7%)受试者在IND期和OP/MA期期间经历了潜在的药物滥用、依赖和戒断不良事件的暗示。

[1735] 艾司氯胺酮+口服AD组的短暂性血压升高,在给药后40分钟达到峰值,收缩/舒张BP在IND期和OP/MA期期间的最大平均增加值(在相应时期的所有给药天数内)分别为9.6/5.6mm Hg和8.6/5.2mm Hg。在两个研究时期均观察到给药后收缩压和舒张压的增加。患有高血压和未患有高血压的受试者的SBP和DBP的平均增加幅度相似。

[1736] 在整个研究中观察到收缩压和舒张压的短暂性变化,这与急性艾司氯胺酮研究一致。由于血压升高而退出的大多数受试者在前2次给药之后这样做。

[1737] 患有治疗期急性高血压的受试者的频率示于表134B中。有高血压病史的受试者与无高血压病史的受试者相比,急性高血压的发生率几乎为3倍。

表 134B	
	鼻内 Esk+口服 AD (N=802)
高血压状态: 是	220
急性高血压	16 (7.3%)
[1738] 收缩 BP $\geq$ 180	10 (4.5%)
舒张 BP $\geq$ 110	9 (4.1%)
高血压状态: 无	580
急性高血压	17 (2.9%)
收缩 BP $\geq$ 180	8 (1.4%)
舒张 BP $\geq$ 110	10 (1.7%)

[1739] 总的来说,通过CADSS测得的解离和感知变化症状表明,这些症状的发作在开始给药后不久发生,并在给药后1.5小时消退。随着时间的推移,这些症状随着重复给药而减弱。通过给药后CADSS观察到的症状程度随重复剂量而减轻,并且在整个OP/MA期持续较低。

[1740] 疗效:抑郁症状存在有临床意义的改善:对于艾司氯胺酮+口服AD,MADRS总分从基线(IND)到终点(IND)的平均值变化(SD)为-16.4(8.76),其中基线(IND)(SD)为31.2(5.27)。对于艾司氯胺酮+口服AD,从基线(OP/MA)到终点(OP/MA)的平均值变化(SD)为0.3(8.12),其中基线(OP/MA)(SD)为11.0(4.52),表明抗抑郁药效果是持续的。类似地,对于艾司氯胺酮+口服AD,从基线(IN)到终点(IND)的中值变化(范围)为-18.0,并且从基线(OP/MA)到终点(OP/MA)的中值变化(范围)为0。

[1741] 对于艾司氯胺酮+口服AD,PHQ-9总分从基线(IND)到终点(IND)的平均值变化(SD)为-8.9(6.67)。对于艾司氯胺酮+口服AD,PHQ-9总分从基线(OP/MA)到终点(OP/MA)的平均值变化(SD)为-0.2(5.65)。

[1742] 在两个研究时期结束时,这些结果在变化方向上与MADRS一致。IND期的总体功效结果与急性功效研究(3001和3002)中获得的结果一致。通过CGI-S评估的总体疾病严重程度的变化证实了这种改善:正常/患有边缘性疾病/轻度疾病的受试者百分比从基线处的2.7%增加到IND期结束时的63.8%。参见图58。

[1743] 表134至表137分别显示了对于年龄<65岁和 $\geq$ 65岁的受试者的检测-注意力(简单反应时间)随时间推移的平均值和平均值变化的总结。

[1744]

表 134: 认知域: 按年龄划分的随时间推移的自基线 (IND) 的平均值和平均值变化; 开放标签诱导期和优化期/维持期 (研究 ESKETINTRD3004: 所有登记的分析集) 年龄组: <65 岁								
							基部	
	N	平均值	SD	中	最小值	最大值	平均值	(SD)
检测-注意力 (简单反应时间) ^a								
艾司氯胺酮								
基线 (IND)	616	2.5943	0.15532	2.5803	2.266	3.120		
第 28 天 (IND)	509	2.5755	0.15174	2.5609	2.214	3.021	2.5930	(0.15712)
第 20 周 (OP/MA)	357	2.5779	0.14060	2.5632	2.250	3.014	2.5903	(0.15678)
第 32 周 (OP/MA)	252	2.5863	0.15081	2.5793	2.253	3.125	2.5971	(0.16478)
第 44 周 (OP/MA)	171	2.5812	0.16642	2.5543	2.252	3.150	2.5780	(0.17130)
终点 (OP/MA)	449	2.5896	0.14519	2.5820	2.267	3.019	2.5950	(0.15654)
^a 表现速表现速度 (log10ms), 更低的评分=更好的表现								
^b 误差数, 更低的评分=更好的表现								
^c 表现的准确性, 更高的评分=更好的表现								
^d 自基线起更大的变化是更好的表现								

[1745]

表 135: 认知域: 按年龄划分的随时间推移的自基线 (IND) 的平均值和平均值变化; 开放标签诱导期和优化期/维持期 (研究 ESKETINTRD3004: 所有登记的分析集) 年龄组: <65 岁							
	-----自基线起的变化 ^d -----						
	N	平均值	SE	SD	中	最小值	最大值
检测-注意力 (简单反应时间) ^a							

[1746]

艾司氯胺酮							
基线 (IND)							
第 28 天 (IND)	503	0.0159	0.00525	0.11773	0.0130	-0.499	0.449
第 20 周 (OP/MA)	354	0.0127	0.00639	0.12023	0.0096	-0.353	0.496
第 32 周 (OP/MA)	250	0.0116	0.00849	0.13430	0.0028	-0.383	0.508
第 44 周 (OP/MA)	169	-0.0037	0.00991	0.12880	-0.0074	-0.517	0.407
终点 (OP/MA)	442	0.0048	0.00600	0.12610	0.0025	-0.509	0.462
^a 表现速表现速度 (log10ms), 更低的评分=更好的表现							
^b 误差数, 更低的评分=更好的表现							
^c 表现的准确性, 更高的评分=更好的表现							
^d 自基线起更大的变化是更好的表现							

[1747]

表 136: 认知域: 按年龄划分的随时间推移的自基线 (IND) 的平均值和平均值变化; 开放标签诱导期和优化期/维持期 (研究 ESKETINTRD3004: 所有登记的分析集) 年龄组: ≥65 岁								
							基部	
	N	平均值	SD	中	最小值	最大值	平均值	(SD)
检测-注意力 (简单反应时间) ^a								
艾司氯胺酮								
基线 (IND)	168	2.6133	0.15955	2.5713	2.321	3.048		
第 28 天 (IND)	121	2.6018	0.14091	2.5759	2.345	3.065	2.6085	(0.14845)
第 20 周 (OP/MA)	74	2.6331	0.14690	2.6331	2.352	2.968	2.6051	(0.14751)
第 32 周 (OP/MA)	46	2.6539	0.14168	2.6584	2.371	3.067	2.6088	(0.14312)
第 44 周 (OP/MA)	29	2.7083	0.16773	2.7184	2.385	3.082	2.6012	(0.16301)
终点 (OP/MA)	122	2.6338	0.14625	2.6174	2.364	3.068	2.6009	(0.15025)
^a 表现速度 (log ₁₀ ms), 更低的评分=更好的表现 ^b 误差数, 更低的评分=更好的表现 ^c 表现的准确性, 更高的评分=更好的表现 ^d 自基线起更大的变化是更好的表现								

[1748]

表 137: 认知域: 按年龄划分的随时间推移的自基线 (IND) 的平均值和平均值变化; 开放标签诱导期和优化期/维持期 (研究 ESKETINTRD3004: 所有登记的分析集) 年龄组: ≥65 岁							
	-----自基线起的变化 ^d -----						
	N	平均值	SE	SD	中	最小值	最大值
检测-注意力 (简单反应时间) ^a							
艾司氯胺酮							
基线 (IND)							
第 28 天 (IND)	120	0.0076	0.01267	0.13876	0.0071	-0.438	0.431
第 20 周 (OP/MA)	72	-0.0258	0.01684	0.14292	-0.0152	-0.374	0.496
第 32 周 (OP/MA)	45	-0.0427	0.02635	0.17679	-0.0496	-0.529	0.449
第 44 周 (OP/MA)	28	-0.1032	0.03067	0.16230	-0.0914	-0.544	0.129
终点 (OP/MA)	119	-0.0313	0.01182	0.12889	-0.0379	-0.352	0.384
^a 表现速度 (log ₁₀ ms), 更低的评分=更好的表现 ^b 误差数, 更低的评分=更好的表现 ^c 表现的准确性, 更高的评分=更好的表现 ^d 自基线起更大的变化是更好的表现							

[1749]

[1750] 表138至表141分别显示了对于年龄<65岁和≥65岁的受试者的识别-注意力(选择反应时间)随时间推移的平均值和平均值变化的总结。还参见图59。

表 138: 认知域: 按年龄划分的随时间推移的自基线 (IND) 的平均值和平均值变化; 开放标签诱导期和优化期/维持期 (研究 ESKETINTRD3004: 所有登记的分析集) 年龄组: <65 岁

							基部	
	N	平均值	SD	中	最小值	最大值	平均值	(SD)
识别-注意力 (选择反应时间) ^a								
艾司氯胺酮								
基线 (IND)	616	2.7506	0.11272	2.7386	2.506	3.167		
第 28 天 (IND)	515	2.7381	0.09859	2.7332	2.479	3.101	2.7504	(0.11222)
第 20 周 (OP/MA)	361	2.7438	0.09864	2.7437	2.510	3.068	2.7466	(0.10801)
第 32 周 (OP/MA)	252	2.7476	0.10479	2.7320	2.509	3.149	2.7539	(0.11351)
第 44 周 (OP/MA)	170	2.7471	0.11037	2.7289	2.532	3.156	2.7508	(0.11555)
终点 (OP/MA)	449	2.7557	0.09838	2.7510	2.482	3.100	2.7506	(0.11105)
^a 表现速度 (log ₁₀ ms), 更低的评分=更好的表现								
^b 误差数, 更低的评分=更好的表现								
^c 表现的准确性, 更高的评分=更好的表现								
^d 自基线起更大的变化是更好的表现								

[1751]

表 139: 认知域: 按年龄划分的随时间推移的自基线 (IND) 的平均值和平均值变化; 开放标签诱导期和优化期/维持期 (研究 ESKETINTRD3004: 所有登记的分析集) 年龄组: <65 岁

	-----自基线起的变化 ^d -----						
	N	平均值	SE	SD	中	最小值	最大值
识别-注意力 (选择反应时间) ^a							
艾司氯胺酮							
基线 (IND)							
第 28 天 (IND)	509	0.0125	0.00389	0.08785	0.0102	-0.297	0.463
第 20 周 (OP/MA)	358	0.0026	0.00475	0.08983	0.0004	-0.372	0.358
第 32 周 (OP/MA)	251	0.0062	0.00684	0.10842	0.0084	-0.496	0.379
第 44 周 (OP/MA)	169	0.0034	0.00833	0.10828	-0.0034	-0.392	0.383
终点 (OP/MA)	442	-0.0050	0.00485	0.10198	-0.0084	-0.370	0.441
^a 表现速度 (log ₁₀ ms), 更低的评分=更好的表现							
^b 误差数, 更低的评分=更好的表现							
^c 表现的准确性, 更高的评分=更好的表现							
^d 自基线起更大的变化是更好的表现							

[1752]

[1753]

表 140: 认知域: 按年龄划分的随时间推移的自基线 (IND) 的平均值和平均值变化; 开放标签诱导期和优化期/维持期 (研究 ESKETINTRD3004: 所有登记的分析集); 年龄组: ≥ 65 岁								
							基部	
	N	平均值	SD	中	最小值	最大值	平均值	(SD)
识别-注意力 (选择反应时间) ^a								
艾司氯胺酮								
基线 (IND)	168	2.7498	0.09465	2.7302	2.564	3.085		
第 28 天 (IND)	122	2.7505	0.09061	2.7295	2.609	3.111	2.7491	(0.08531)
第 20 周 (OP/MA)	74	2.7570	0.08077	2.7544	2.606	3.029	2.7416	(0.08251)
第 32 周 (OP/MA)	47	2.7683	0.10237	2.7551	2.618	3.131	2.7453	(0.08426)
第 44 周 (OP/MA)	29	2.7917	0.12868	2.7583	2.567	3.151	2.7294	(0.08842)
终点 (OP/MA)	122	2.7673	0.09180	2.7675	2.583	3.043	2.7455	(0.09022)

[1754]

^a表现速度 (log₁₀ms), 更低的评分=更好的表现^b误差数, 更低的评分=更好的表现^c表现的准确性, 更高的评分=更好的表现^d自基线起更大的变化是更好的表现

[1755]

表 141: 认知域: 按年龄划分的随时间推移的自基线 (IND) 的平均值和平均值变化; 开放标签诱导期和优化期/维持期 (研究 ESKETINTRD3004: 所有登记的分析集); 年龄组: ≥ 65 岁								
	-----自基线起的变化 ^d -----							
	N	平均值	SE	SD	中	最小值	最大值	
识别-注意力 (选择反应时间) ^a								
艾司氯胺酮								
基线 (IND)								
第 28 天 (IND)	121	-0.0001	0.00743	0.08175	-0.0014	-0.332	0.307	
第 20 周 (OP/MA)	72	-0.0136	0.00918	0.07794	-0.0058	-0.294	0.252	
第 32 周 (OP/MA)	46	-0.0210	0.01483	0.10060	-0.0226	-0.415	0.257	
第 44 周 (OP/MA)	28	-0.0587	0.01955	0.10346	-0.0391	-0.435	0.122	
终点 (OP/MA)	119	-0.0203	0.00661	0.07206	-0.0216	-0.209	0.241	

^a表现速度 (log₁₀ms), 更低的评分=更好的表现^b误差数, 更低的评分=更好的表现^c表现的准确性, 更高的评分=更好的表现^d自基线起更大的变化是更好的表现

[1756] 有2名受试者在IND期经历了“记忆障碍”, 并且有2名受试者在OP/MA期经历了“记忆障碍”。2名受试者在IND期经历了治疗期“认知障碍”。没有受试者在OP/MA期经历治疗期

“认知障碍”。

[1757] 总的来说,给药前认知评估显示,年龄<65岁的受试者的认知自基线起总体保持或改善。 ≥ 65 岁的受试者的认知数据也在大多数测试域中显示出保持或改善,但观察到在两种注意力量度中相对较小的表现下降。进一步评估这些明显变化背后的受试者水平数据,以评估它们在一些个体中可能具有临床意义的程度。

[1758] 所有不良事件的总结

[1759] 在IND期和OP/MA期期间所有治疗期不良事件 (TEAE) 的总体总结示于表142中。总的来说,90.1%的受试者在IND期和OP/MA期内经历了至少一次TEAE。

表 142: 治疗期不良事件的总体总结; 诱导期和优化期/维持期 (研究 ESKETINTRD3004: 所有登记的分析集)	
	鼻内 Esk+口服 AD (N=802)
TEAE	723 (90.1%)
可能与鼻内药物相关的 TEAE ^a	633 (78.9%)
可能与口服抗抑郁药相关的 TEAE ^a	241 (30.0%)
致死的 TEAE	2 (0.2%)
1 级或更严重的 TEAE	55 (6.9%)
导致鼻内药物召回的 TEAE ^b	76 (9.5%)
导致口服抗抑郁药召回的 TEAE ^b	33 (4.1%)
^a 该类别中包括了可能、很可能、非常可能的研究药物关系。 ^b 在诱导期或优化期/维持期开始并导致在随访期停药的不良事件在该表中被视为治疗期出现的。 发生率基于至少经历一次不良事件的受试者数量,而不是事件数量。 使用 MedDRA 版本 20.0 编码不良事件。	

[1761] 针对表143A和表143B中的所有登记的分析集,汇总了在IND期和OP/MA期期间发生的治疗期不良事件 (>5%的受试者)。在IND期和OP/MA期最常见的 ($\geq 10\%$) 的TEAE为头晕 (33.0%)、恶心 (25.1%)、头痛 (24.9%)、解离 (22.4%)、嗜睡 (16.7%)、味觉障碍和感觉迟钝 (各11.8%)、呕吐和眩晕 (各10.8%) 以及病毒性上呼吸道感染 (10.2%)。恶心的发生率在给药第1天最高 (10.7%), 在随后的给药日从0.0%下降到4.4%。呕吐的发生率在给药第1天最高 (3.3%), 在随后的给药日从0.0%下降到1.9%。

表 143A: 至少 5%的受试者中的不良事件; 诱导期和优化期/维持期 (研究 ESKETINTRD3004: 所有登记的分析集)	
	鼻内 Esk+口服 AD (N=802)
出现 AE 的受试者总数	723 (90.1%)

表 143A: 至少 5% 的受试者中的不良事件; 诱导期和优化期/维持期 (研究 ESKETINTRD3004: 所有登记的分析集)

	鼻内 Esk+口服 AD (N=802)
神经系统疾病	528 (65.8%)
头晕	265 (33.0%)
头痛	200 (24.9%)
嗜睡	134 (16.7%)
味觉障碍	95 (11.8%)
感觉迟钝	95 (11.8%)
镇静	71 (8.9%)
直立性眩晕	67 (8.4%)
感觉异常	58 (7.2%)
胃肠道疾病	375 (46.8%)
恶心	201 (25.1%)
呕吐	87 (10.8%)
口服感觉迟钝	73 (9.1%)
痢疾	60 (7.5%)
精神疾病	368 (45.9%)
解离	180 (22.4%)
焦虑症	72 (9.0%)
失眠症	64 (8.0%)
感染及侵染	279 (34.8%)
病毒性上呼吸道感染	82 (10.2%)
尿路感染	65 (8.1%)
流行性感冒	43 (5.4%)
一般异常及施药部位状况	201 (25.1%)
情志失调	67 (8.4%)
疲劳	63 (7.9%)
肌肉骨骼和结缔组织疾病	156 (19.5%)
背痛	41 (5.1%)
调查研究	140 (17.5%)
血压升高	73 (9.1%)
耳及迷路疾病	125 (15.6%)
眩晕	87 (10.8%)

[1763]

[1764]

表 143A: 至少 5%的受试者中的不良事件; 诱导期和优化期/维持期 (研究 ESKETINTRD3004: 所有登记的分析集)	
	鼻内 Esk+口服 AD (N=802)
眼疾病	106 (13.2%)
视力模糊	59 (7.4%)
发生率基于至少经历一次不良事件的受试者数量, 而不是事件数量。 使用 MedDRA 版本 20.0 编码不良事件。	

[1765]

表 143B: 治疗期不良事件 (完整分析集[IND 和 OP/MAINT]和所有登记的分析集)			
	4 周 IND 期 (N=779)	48 周 OP/MAINT 期 (N=603)	IND 和 OP/MAINT 期 (N=802)
	n (%)	n (%)	n (%)
出现≥1 次 TEAE 的患者	653 (83.8)	516 (85.6)	723 (90.1)
出现≥1 次 SAE 的患者	17 (2.2)	38 (6.3)	55 (6.9)
导致停用鼻内喷雾药物的 TEAE	53 (6.8)	23 (3.8)	76 (9.5)
导致停用口服 AD 的 TEAE	20 (2.6)	14 (2.3)	33 (4.1)
致死的 TEAE	0	2 (0.3)	2 (0.2)
最常见 TEAE (合并时期组中≥10%的患者)			
头晕	228 (29.3)	135 (22.4)	264 (32.9)
解离	180 (23.1)	112 (18.6)	220 (27.4)
恶心	157 (20.2)	84 (13.9)	201 (25.1)
头痛	137 (17.6)	114 (18.9)	200 (24.9)
嗜睡	94 (12.1)	85 (14.1)	134 (16.7)
味觉障碍	77 (9.9)	54 (9.0)	95 (11.8)
感觉迟钝	79 (10.1)	40 (6.6)	95 (11.8)
眩晕	68 (8.7)	43 (7.1)	88 (11.0)
呕吐	56 (7.2)	45 (7.5)	87 (10.8)
病毒性上呼吸道感染	19 (2.4)	70 (11.6)	82 (10.2)
血压升高相关 TEAE			
血压升高	53 (6.8)	46 (7.6)	75 (9.4)
高血压	13 (1.7)	13 (2.2)	25 (3.1)
心率增加相关 TEAE			
心动过速	6 (0.8)	8 (1.3)	13 (1.6)
膀胱炎相关 TEAE			
膀胱炎	4 (0.5)	1 (0.2)	5 (0.6)

[1766] 图60至图62分别通过测量焦虑/抑郁、日常活动和疼痛/不适来显示EQ-5D-5L的损伤程度。评分范围为程度1-5:1(无)、2(轻微)、3(中度)、4(严重)和5(极端)。

[1767] 严重不良事件

[1768] 在研究的OP/MA期期间报告了两例死亡。

[1769] 一名有高血压和静脉手术病史的60岁男性在使用艾司氯胺酮治疗的第113天因急性心力衰竭和呼吸衰竭而死亡,这被认为与艾司氯胺酮有怀疑关系。该受试者在用艾司氯胺酮和口服AD治疗期间未经历任何先前的心脏不良事件,并且在研究期间血压正常。受试者已接受56mg艾司氯胺酮,最后一剂在死亡前5天施用。

[1770] 一名55岁的女性在研究的第188天死于自杀。该受试者表现出抑郁症状的缓解,如在事件发生前13天和6天的最后2次门诊访视中分别测得的MADRS评分为7和9所证实的。该事件被认为与艾司氯胺酮无关。受试者已接受84mg艾司氯胺酮,最后一剂在死亡前13天施用。

[1771] 对于所有登记的分析集,总共55名(6.9%)受试者在IND期和OP/MA期间经历了总共68次严重治疗期不良事件。4名受试者患有如经研究者评估为与鼻内艾司氯胺酮(可能、很可能或非常可能)相关的严重TEAE:谵妄、焦虑和妄想、自杀意念和自杀未遂。以下SAE导致停止艾司氯胺酮治疗:5例自杀意念;2例,每例有自杀未遂、抑郁、焦虑和对各种药剂的毒性(在一名参与者中列为“唑吡坦和氯羟氧二氮卓中毒”,以及在另一名参与者中列为“药物中毒”);以及以下每种情况中的1个事件:酒精滥用、抑郁症自杀(伴有自杀想法的抑郁症)、妄想、谵妄和乙型肝炎。

[1772] 在第127天,一名在整个研究中一直接受酒精滥用预防治疗(尽管当前没有滥用)的受试者,在给药56mg艾司氯胺酮后数分钟内报告了谵妄的SAE。SAE被评估为非常可能与ESK相关,并且不与口服AD相关。在该事件期间,受试者经历了伴有随机肢体运动的躁动期,之后是10分钟的对刺激无反应期。该受试者在该事件之前很好地耐受艾司氯胺酮。在该访视期间未进行药物或酒精测试。受试者住院,退出研究,并在18天内从事件中恢复。CT扫描、MRI和EEG均为正常的。谵妄的确切原因尚不清楚,不能排除其他物质的使用。

[1773] 在第5天服用ESK之前,报告了焦虑和妄想的SAE以及酒精滥用的SAE(研究者认为这与艾司氯胺酮无关)。该受试者无精神病或妄想史,酒精筛选试验阴性。随后,受试者披露饮酒过量。受试者住院并从研究中退出。

[1774] 与肾功能相关的SAE包括肾盂肾炎、急性肾盂肾炎和1例肾小管间质性肾炎。所有这些SAE在适当的治疗后消退并且没有后遗症,受试者继续研究。

[1775] 3名受试者出现被研究者认为与口服抗抑郁药相关的严重TEAE:胃肠炎、显微镜下结肠炎和自杀意念。参见表144A和表144B。

[1776]

表 144A: 严重治疗期不良事件; 诱导期和优化期/维持期 (研究 ESKETINTRD3004: 所有登记的分析集)	
	鼻内 Esk+口服 AD (N=802)
出现严重 TEAE 的受试者总数	55 (6.9%)
精神疾病	26 (3.2%)
抑郁症	8 (1.0%)
自杀意念	6 (0.7%)
自杀未遂	6 (0.7%)
焦虑症	2 (0.2%)
酒精滥用	1 (0.1%)
自杀既遂	1 (0.1%)
谵妄	1 (0.1%)
妄想	1 (0.1%)
抑郁症自杀	1 (0.1%)
有意的自我伤害	1 (0.1%)
重性抑郁	1 (0.1%)
感染及侵染	8 (1.0%)
胃肠炎	2 (0.2%)
支气管炎	1 (0.1%)
登革热	1 (0.1%)
乙型肝炎	1 (0.1%)
肾盂肾炎	1 (0.1%)
急性肾盂肾炎	1 (0.1%)
尿路感染	1 (0.1%)

[1777]

表 144A: 严重治疗期不良事件; 诱导期和优化期/维持期 (研究 ESKETINTRD3004: 所有登记的分析集)	
	鼻内 Esk+口服 AD (N=802)
胃肠道疾病	6 (0.7%)
肛门失禁	1 (0.1%)
显微镜下结肠炎	1 (0.1%)
痔疮	1 (0.1%)
大肠阻塞	1 (0.1%)
食管溃疡	1 (0.1%)
胰腺炎	1 (0.1%)
受伤、中毒和手术并发症	6 (0.7%)
对各种药剂的毒性	2 (0.2%)
肋软骨分离	1 (0.1%)
腓骨骨折	1 (0.1%)
足骨骨折	1 (0.1%)
中毒	1 (0.1%)
肌肉骨骼和结缔组织疾病	4 (0.5%)
关节痛	1 (0.1%)
背痛	1 (0.1%)
骨关节炎	1 (0.1%)
滑液囊肿	1 (0.1%)
神经系统疾病	2 (0.2%)
头痛	1 (0.1%)
精神运动性过度活跃	1 (0.1%)
肾及泌尿道疾病	2 (0.2%)
压力性尿失禁	1 (0.1%)
肾小管间质性肾炎	1 (0.1%)
膀胱瘘	1 (0.1%)
心脏疾病	1 (0.1%)
急性心力衰竭	1 (0.1%)
一般异常及施药部位状况	1 (0.1%)
发热	1 (0.1%)
调查研究	1 (0.1%)
转氨酶增加	1 (0.1%)

[1778]

表 144A: 严重治疗期不良事件; 诱导期和优化期/维持期 (研究 ESKETINTRD3004: 所有登记的分析集)	
	鼻内 Esk+口服 AD (N=802)
良性、恶性及非特异性肿瘤 (含囊肿和息肉)	1 (0.1%)
卵巢癌	1 (0.1%)
妊娠期、产褥期和围产期状况	1 (0.1%)
自然流产	1 (0.1%)
生殖系统及乳腺疾病	1 (0.1%)
月经过多	1 (0.1%)
呼吸道、胸部及纵膈疾病	1 (0.1%)
急性呼吸衰竭	1 (0.1%)
发生率基于至少经历一次不良事件的受试者数量, 而不是事件数量。 使用 MedDRA 版本 20.0 编码不良事件。	

[1779]

表 144B: 合并时期中至少 2 名患者的最常见严重不良事件 (完整分析集[IND 和 OP/MAINT]和所有登记的分析集)			
最常见的 SAE (≥2 名患者)	IND 期 (N=779)	OP/MAINT 期 (N=604)	IND 和 OP/MAINT 期 (N=802)
	n (%)	n (%)	n (%)
抑郁症	5 (0.6)	3 (0.5)	8 (1.0)
自杀意念	2 (0.3)	4 (0.7)	6 (0.7)
自杀未遂	4 (0.5)	2 (0.3)	6 (0.7)
焦虑症	2 (0.3)	0	2 (0.2)
胃肠炎	0	2 (0.3)	

[1780] 自杀意念 (中等强度) 的事件在研究的第207天开始, 并导致停药。同一受试者在第206天也报告了静坐不能 (轻度)。受试者在30天内从自杀意念中恢复。

[1781] 导致研究药物召回的不良事件

[1782] 对于本研究 and TRD 患者群体, 导致研究治疗停止的治疗期不良事件 (TEAE) 的数量低。在 IND 期期间由于 AE 导致的大部分停药在最初 ESK 治疗疗程之后。

[1783] 有 76 名 (9.5%) 受试者由于治疗期不良事件而停用 IND 期或 OP/MA 期鼻内研究药物 (表 145A 和表 145B)。总共 53/779 (6.8%) 的受试者在 IND 期内停用鼻内研究药物, 并且 23/603 (3.8%) 的受试者由于治疗期不良事件而在 OP/MA 期内停用鼻内研究药物。这比用于 TRD 的其他药物低得多, 例如, 在 MDD/TRD 受试者的喹硫平 52 周安全性研究中为 23.7% 的比例 (Berman 等人, 2011 年), 并且在 MDD/TRD 受试者中用 Symbyax 治疗 76 周以上为 24.5% 的比例 (Corya, "Long-term antidepressant efficacy and safety of olanzapine/fluoxetine combination: a 76-week open-label study.", Journal of Clinical Psychiatry, 第 64 卷第 11 期, 第 1349-1356 页, 2003 年)。

[1784] 导致停用鼻内研究药物的最常见 AE 是焦虑症 (1.1%)、自杀意念 (0.9%)、抑郁症、头晕和血压升高 (各 0.7%)、解离 (0.6%) 和肌无力 (0.5%)。如果适用, 这些受试者可在随访期内继续口服 AD。有 33 名 (4.1%) 受试者由于治疗期不良事件而停用 IND 期或 OP/MA 期口

服抗抑郁研究药物(表146)。总共20/779 (2.6%)的受试者在IND期内停用口服抗抑郁药,并且14/603 (2.3%)的受试者由于治疗期不良事件而在OP/MA期内停用口服抗抑郁研究药物。1名受试者在IND期期间停用一种口服抗抑郁药并切换到另一种口服抗抑郁药。导致停用口服抗抑郁研究药物的最常见AE是焦虑症 (0.9%) 和自杀意念 (0.6%)。26名受试者由于与鼻内和口服AD药物相关的不良事件而中止IND期或OP/MA期,并且包括在这两个表中。

[1785] 1名受试者被诊断出患有重型乙型肝炎和中度卵巢癌的SAE,并且研究者认为这两者与ESK无关。该受试者在肝功能测试中具有临床上显著的升高,最初怀疑是药物诱导肝损伤的表现。然而,该受试者对开始的抗病毒治疗有实验室和临床改善的反应,这与阳性肝炎血清学一起证实了乙型肝炎的诊断。

[1786] 在76名出现导致在IND期或OP/MA期期间停用鼻内艾司氯胺酮的TEAE的受试者中,51名受试者出现被认为与艾司氯胺酮(可能、很可能或非常可能)相关的AE。在33名出现导致在IND期或OP/MA期期间停用口服AD的TEAE的受试者中,14名受试者出现被认为与口服AD相关的AE。

[1787] 9名受试者由于血压升高或高血压而停药。这些受试者中的6名在IND期早期(在研究的第1天、第2天、第4天、第4天、第8天和第9天)停药。这些受试者中的4名满足血压升高的退出标准(对于<65岁的受试者,SBP $\geq$ 200mm Hg和/或DBP $\geq$ 120mm Hg,并且SBP $\geq$ 190和DBP $\geq$ 110)。

[1788] 在IND期或OP/MA期,总共7名受试者有自杀意念以及2例自杀未遂,导致研究药物艾司氯胺酮召回。在一例自杀未遂中,46岁的女性受试者在第44天服药过量,并因一氧化碳中毒。该SAE被评估为危及生命的,很可能与艾司氯胺酮有关而与口服抗抑郁药无关。受试者是反应者,但是有慢性和急性生活应激源。受试者在11天内从事件中恢复。

[1789]

表 145A: 导致停用鼻内研究药物的治疗期不良事件; 诱导期和优化期/维持期 (研究 ESKETINTRD3004: 所有登记的分析集)	
	鼻内 Esk+口服 AD (N=802)
出现导致停药的 TEAE 的受试者总数 ^a	76 (9.5%)
精神疾病	32 (4.0%)
焦虑症	9 (1.1%)
自杀意念	7 (0.9%)
抑郁症	6 (0.7%)
解离	5 (0.6%)
自杀未遂	2 (0.2%)
酒精滥用	1 (0.1%)
谵妄	1 (0.1%)
妄想	1 (0.1%)
抑郁症自杀	1 (0.1%)
幻听	1 (0.1%)
重性抑郁	1 (0.1%)
惊恐发作	1 (0.1%)
妄想症	1 (0.1%)
心因性震颤	1 (0.1%)
神经系统疾病	13 (1.6%)
头晕	6 (0.7%)
头痛	2 (0.2%)
镇静	2 (0.2%)
嗜睡	2 (0.2%)
认知障碍	1 (0.1%)
意识水平低下	1 (0.1%)
全面强直-阵挛发作	1 (0.1%)

[1790]

表 145A: 导致停用鼻内研究药物的治疗期不良事件; 诱导期和优化期/维持期 (研究 ESKETINTRD3004: 所有登记的分析集)	
	鼻内 Esk+口服 AD (N=802)
精神运动性过度活跃	1 (0.1%)
面部表情减少	1 (0.1%)
调查研究	7 (0.9%)
血压升高	6 (0.7%)
心电图 QT 延长	1 (0.1%)
肌肉骨骼和结缔组织疾病	7 (0.9%)
肌无力	4 (0.5%)
肌强直	1 (0.1%)
肌痛	1 (0.1%)
肢体疼痛	1 (0.1%)
胃肠道疾病	6 (0.7%)
呕吐	3 (0.4%)
恶心	2 (0.2%)
腹部不适	1 (0.1%)
腹痛	1 (0.1%)
一般异常及施药部位状况	4 (0.5%)
无力	1 (0.1%)
酒醉感	1 (0.1%)
心神不安	1 (0.1%)
治疗反应改变	1 (0.1%)
心脏疾病	3 (0.4%)
心绞痛	1 (0.1%)
心律失常	1 (0.1%)
冠状动脉疾病	1 (0.1%)
心室性心律失常	1 (0.1%)
眼疾病	3 (0.4%)
睑炎	1 (0.1%)
视力模糊	1 (0.1%)
玻璃体脱离	1 (0.1%)
受伤、中毒和手术并发症	3 (0.4%)
对各种药剂的毒性	2 (0.2%)
跌倒	1 (0.1%)

[1791]

表 145A: 导致停用鼻内研究药物的治疗期不良事件; 诱导期和优化期/维持期 (研究 ESKETINTRD3004: 所有登记的分析集)	
	鼻内 Esk+口服 AD (N=802)
血管疾病	3 (0.4%)
高血压	3 (0.4%)
耳及迷路疾病	2 (0.2%)
眩晕	2 (0.2%)
双侧聋	1 (0.1%)
代谢及营养失调	2 (0.2%)
发育停滞	1 (0.1%)
高血糖	1 (0.1%)
感染及侵染	1 (0.1%)
乙型肝炎	1 (0.1%)
肾及泌尿道疾病	1 (0.1%)
尿失禁	1 (0.1%)
呼吸道、胸部及纵膈疾病	1 (0.1%)
哮喘	1 (0.1%)
口咽痛	1 (0.1%)
皮肤及皮下组织异常	1 (0.1%)
湿疹	1 (0.1%)
^a 在诱导期或优化期/维持期开始并导致在随访期停药的不良事件在该表中被视为治疗期出现的。 发生率基于至少经历一次不良事件的受试者数量, 而不是事件数量。 使用 MedDRA 版本 20.0 编码不良事件。	

[1792]

表 145B: 导致至少 2 名患者在合并时期 (IND 和 OP/MAINT 和所有登记的分析集) 内 停用鼻内研究药物的治疗期不良事件			
最常见的 TEAE (≥2 名患者)	IND 期 (N=779)	OP/MAINT 期 (N=603)	IND 和 OP/MAINT 期 (N=802)
	n (%)	n (%)	n (%)
焦虑症	9 (1.2)	0	9 (1.1%)
自杀意念	3 (0.4)	4 (0.7)	7 (0.9%)
抑郁症	3 (0.4)	3 (0.5)	6 (0.7%)
头晕	6 (0.8)	0	6 (0.7%)
血压升高	4 (0.5)	2 (0.3)	6 (0.7%)
解离	5 (0.6)	0	5 (0.6%)
肌无力	4 (0.5)	0	4 (0.5%)
呕吐	3 (0.4)	0	3 (0.4%)
高血压	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.4%)
自杀未遂	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.2%)
头痛	2 (0.3)	0	2 (0.2%)
镇静	2 (0.3)	0	2 (0.2%)
嗜睡	2 (0.3)	0	2 (0.2%)
恶心	2 (0.3)	0	2 (0.2%)
眩晕	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.2%)

[1793]

表 146: 导致停用口服抗抑郁药的治疗期不良事件; 诱导期或优化期/维持期 (研究 ESKETINTRD3004: 所有登记的分析集)	
	鼻内 Esk+口服 AD (N=802)
出现导致停药的 TEAE 的受试者总数 ^a	33 (4.1%)
精神疾病	20 (2.5%)
焦虑症	7 (0.9%)
自杀意念	5 (0.6%)
抑郁症	3 (0.4%)
自杀未遂	2 (0.2%)
酒精滥用	1 (0.1%)
性感缺失病	1 (0.1%)
谵妄	1 (0.1%)
妄想	1 (0.1%)
解离	1 (0.1%)
失眠症	1 (0.1%)
胃肠道疾病	5 (0.6%)
腹部不适	1 (0.1%)

表 146: 导致停用口服抗抑郁药的治疗期不良事件; 诱导期或优化期/维持期 (研究 ESKETINTRD3004: 所有登记的分析集)

	鼻内 Esk+口服 AD (N=802)
腹痛	1 (0.1%)
显微镜下结肠炎	1 (0.1%)
口干	1 (0.1%)
恶心	1 (0.1%)
神经系统疾病	3 (0.4%)
头晕	1 (0.1%)
头痛	1 (0.1%)
面部表情减少	1 (0.1%)
嗜睡	1 (0.1%)
受伤、中毒和手术并发症	2 (0.2%)
跌倒	1 (0.1%)
对各种药剂的毒性	1 (0.1%)
肌肉骨骼和结缔组织疾病	2 (0.2%)
肌强直	1 (0.1%)
肌痛	1 (0.1%)
血管疾病	2 (0.2%)
热潮红	1 (0.1%)
高血压	1 (0.1%)
心脏疾病	1 (0.1%)
心室性心律失常	1 (0.1%)
耳及迷路疾病	1 (0.1%)
双侧聋	1 (0.1%)
眩晕	1 (0.1%)
一般异常及施药部位状况	1 (0.1%)
治疗反应改变	1 (0.1%)
感染及侵染	1 (0.1%)
乙型肝炎	1 (0.1%)
调查研究	1 (0.1%)
血压升高	1 (0.1%)

[1794]

[1795]

表 146: 导致停用口服抗抑郁药的治疗期不良事件; 诱导期或优化期/维持期 (研究 ESKETINTRD3004: 所有登记的分析集)	
	鼻内 Esk+口服 AD (N=802)
代谢及营养失调	1 (0.1%)
发育停滞	1 (0.1%)
肾及泌尿道疾病	1 (0.1%)
尿失禁	1 (0.1%)
生殖系统及乳腺疾病	1 (0.1%)
勃起功能障碍	1 (0.1%)
呼吸道、胸部及纵膈疾病	1 (0.1%)
哮喘	1 (0.1%)
口咽痛	1 (0.1%)
^a 在诱导期或优化期/维持期开始并导致在随访期停药的不良事件在该表中被视为治疗期出现的。 发生率基于至少经历一次不良事件的受试者数量, 而不是事件数量。 使用 MedDRA 版本 20.0 编码不良事件。	

[1796] 膀胱炎、尿道感染以及其他肾脏和泌尿系统疾病

[1797] 没有间质性膀胱炎或溃疡性膀胱炎的病例。在IND期和OP/MA期期间, 5 (0.6%) 名受试者经历了治疗期膀胱炎。在IND期期间, 3名受试者经历持续时间为2、4和9天的轻度膀胱炎, 并且1名受试者经历7天的中度膀胱炎。1名受试者在OP/MA期内经历7天的轻度膀胱炎。对于这些事件, 鼻内艾司氯胺酮或口服抗抑郁药没有剂量变化或停药。参见表147。

[1798]

表 147: 治疗期膀胱炎不良事件; 诱导期和优化期/维持期 (研究 ESKETINTRD3004: 所有登记的分析集)	
	鼻内 Esk+口服 AD (N=802)
出现 TEAE 的受试者总数	5 (0.6%)
感染及侵染	5 (0.6%)
膀胱炎	5 (0.6%)
发生率基于至少经历一次不良事件的受试者数量, 而不是事件数量。 使用 MedDRA 版本 20.0 编码不良事件。	

[1799] 在IND期和OP/MA期期间, 总共65名受试者 (8.1%) 经历了尿道感染, 84名受试者 (10.5%) 经历了肾脏和泌尿系统疾病。

[1800] 膀胱炎的TEAE严重程度主要为轻度, 主要在IND期 (第13天、第15天、第20天、第40天和第78天) 报告, 短暂且有自限性, 指向UTI病例的感染性病因学。4名受试者报告被评估为ESK相关 (即, 可能、很可能或非常可能相关) 的尿失禁

[1801] 药物滥用、依赖和戒断不良事件

[1802] IND期和OP/MA期期间的药物滥用、依赖和戒断不良事件示于表148中。在IND期和OP/MA期期间, 总共423名 (52.7%) 受试者经历了药物滥用、依赖和戒断。

[1803]

表 148: 治疗期药物滥用、依赖和戒断不良事件; 诱导期和优化期/维持期 (研究 ESKETINTRD3004: 所有登记的分析集)	
	鼻内 Esk+口服 AD (N=802)
出现 TEAE 的受试者总数	423 (52.7%)
神经系统疾病	320 (39.9%)
头晕	265 (33.0%)
嗜睡	134 (16.7%)
精神损害	4 (0.5%)
精神运动性过度活跃	2 (0.2%)
精神疾病	209 (26.1%)
解离	180 (22.4%)
极其兴奋的心情	24 (3.0%)
精神混乱状态	14 (1.7%)
幻视	10 (1.2%)
迷失方向	6 (0.7%)
思维异常	5 (0.6%)
不适当情感	4 (0.5%)
幻听	3 (0.4%)
幻觉	2 (0.2%)
一般异常及施药部位状况	77 (9.6%)
情志失调	67 (8.4%)
酒醉感	12 (1.5%)
轻松感	5 (0.6%)

[1804]

表 148: 治疗期药物滥用、依赖和戒断不良事件; 诱导期和优化期/维持期 (研究 ESKETINTRD3004: 所有登记的分析集)	
	鼻内 Esk+口服 AD (N=802)
发生率基于至少经历一次不良事件的受试者数量, 而不是事件数量; 使用 MedDRA 版本 20.0 编码不良事件。	

[1805] 生命体征和体重

[1806] 图63和图64示出了在IND期和OP/MA期期间血压随时间推移的平均值。

[1807] 艾司氯胺酮+口服AD组的短暂性血压升高, 在给药后40分钟达到峰值, 收缩BP在IND期和OP/MA期期间的最大平均增加值(在相应时期内的所有给药天数内)分别为9.6和8.6。舒张BP在IND期和OP/MA期期间的最大平均增加值(在相应时期内的所有给药天数内)分别为5.6和5.2。

[1808] 在IND期和OP/MA期期间的任何时间, 总共18名受试者经历了 ≥ 180 的收缩压, 18名受试者经历了 ≥ 110 的舒张压。

[1809] 6名受试者由于血压升高而停用鼻内艾司氯胺酮, 并且1名受试者由于血压升高而停用口服AD。如果适用, 这些受试者可在随访期期间继续口服AD。

[1810] 在IND期基线处的平均体重为78.53kg, 并且在IND期的第28天为78.24kg。在OP/MA

期基线处的平均体重为79.01kg,并且在终点处为79.16kg。

[1811] 总的来说,鼻耐受性良好,如由研究者在给药前进行的鼻腔检查结果和受试者在给药前和给药后1小时完成的鼻安全性问卷结果所证实的那样。

[1812] 在IND期和OP/MA期期间,没有观察到平均实验室血液学和/或生物化学参数自基线的明显的、临床上显著的、药物相关的变化。在13名受试者(1.6%)中报告了 $ALT > 3 \times ULN$ (正常上限)的无症状增加,其中大多数发生在治疗的前1-3个月。这些增加在大多数受试者正在接受治疗时被归一化。未观察到ALT的持续增加。据报告,有1例疑似DILI的患者 $ALT/AST > 5 \times ULN$,胆红素 $> 2 \times ULN$ 升高,其中发现其他病因(乙型肝炎)。

[1813] 其他安全性观察

[1814] 临床医师主持的解离症状量表(CADSS)

[1815] 在每次给药开始前、给药后40分钟和1.5小时测量临床医师主持的解离状态量表(CADSS)。CADSS用于评估治疗后出现的解离症状和感知变化,并且总分在0至92的范围内,其中较高的评分表示较严重的病症。

[1816] 通过CADSS测得的解离和感知变化症状表明,这些症状在开始给药后不久发作,并在给药后1.5小时消退(图65)。在诱导期内第一次艾司氯胺酮给药后,在40分钟时观察到CADSS评分的最大增加。

[1817] 修正的观察者警觉/镇静评估(MOAA/S)

[1818] MOAA/S用于测量治疗期出现的镇静,其与美国麻醉医师协会(ASA)连续性定义的镇静水平相关。MOAA/S评分的范围从0(对疼痛刺激无反应;对应于ASA连续性中的全身麻醉)到5(容易对以正常音调说出的名字有反应[清醒];对应于ASA连续性中的最小镇静)。

[1819] 有65/777(8.4%)的受试者在IND期的任何时间MOAA/S评分 ≤ 3 ,42/603(7.0%)的受试者在OP/MA期的任何时间MOAA/S评分 ≤ 3 。

[1820] 在一次研究访视中,2名受试者经历了相当于MOAA/S评分为0的深度镇静。在这些受试者之一中,第8天MOAA/S评分(IND)的降低被报告为中度强度镇静的不良事件,持续时间为1小时30分钟。由于同一天发生恶心和胃肠道不适,受试者停用艾司氯胺酮。另一名受试者报告在第15天(IND)出现严重强度的“对刺激无反应”的AE,将艾司氯胺酮的剂量从84mg减少至56mg。

[1821] 此外,3名受试者在一次访视和给药后单个时间点(第4天(IND)、第11天(IND)和第10周(OP/MA))经历了MOAA/S的短暂性下降至评分1。

[1822] 研究中没有受试者需要进行心血管复苏。MOAA/S为0的受试者具有正常脉搏血氧定量并且血压或呼吸频率没有降低。ESK施用后的总体呼吸频率和脉搏血氧定量在IND期和OP/MA期期间均保持稳定。虽然个体受试者表现出脉搏血氧定量降低 $< 93\%$,但这些降低是无症状的,受试者保持警惕并且未观察到呼吸抑制的情况。

[1823] 简明精神病评定阳性症状子量表(BPRS+)

[1824] 图66为示出在实施例5的诱导期和优化期/维持期(所有已登记分析集)期间,简明精神病评定阳性症状子量表总分随时间推移的平均值($\pm$)SE的图。

[1825] 疗效分析

[1826] 对IND期和OP/MA期的完整分析集进行疗效分析,其包括在相应时期内接受至少1剂鼻内研究药物或1剂口服抗抑郁研究药物的所有登记的受试者。

[1827] 蒙哥马利-阿斯伯格抑郁评定量表 (MADRS)

[1828] MADRS由10个项组成,每个项评分从0(症状不存在或正常)到6(症状的严重或持续存在)。通过对所有10个项的评分求和来计算总分(0至60)。评分越高表示病症越严重。

[1829] 对于艾司氯胺酮+口服AD,MADRS总分从基线(IND)到终点(IND)的平均值变化(SD)为-16.4(8.76)。对于艾司氯胺酮+口服AD,MADRS总分从基线(OP/MA)到终点(OP/MA)的平均值变化(SD)为0.3(8.12)。参见图67。

[1830] IND期和OP/MA期的反应率(MADRS总分自基线(IND)改善 $\geq 50\%$)和缓解率(MADRS总分 ≤ 12)分别示于表149和表150中。

[1831] 在IND期的终点,反应率为78.4%并且缓解率为47.2%;在进行到OP/MA期的反应者中,76.5%为反应者,并且58.2%在终点处为缓解者。通过SDS测量的功能恢复后,情绪改善后会有一定的滞后时间。在IND的终点,通过SDS在IND期的终点时测量的缓解率(21.1%,观察到的病例)。在整个OP/MA期,缓解率加倍(第4周的25.2%至第48周的51.1%,观察到的病例)。参见图68。

表 149: 基于蒙哥马利-阿斯伯格抑郁评定量表 (MADRS) 的反应率和缓解率; 诱导期 (研究 ESKETINTRD3004: 完整 (IND) 分析集)

	反应	缓解率
	鼻内 Esk+口服 AD	鼻内 Esk+口服 AD
[1832] 第 8 天	86/739 (11.6%)	54/739 (7.3%)
第 15 天	185/702 (26.4%)	115/702 (16.4%)
第 22 天	312/683 (45.7%)	199/683 (29.1%)
第 28 天	581/688 (84.4%)	349/688 (50.7%)
终点 (IND)	593/756 (78.4%)	357/756 (47.2%)

[1833] 如果 MADRS 总分自基线 (IND) 的改善百分比为至少 50%, 则受试者被定义为在给定时间点的反应者。如果 MADRS 总分 ≤ 12 , 则受试者在给定时间点处于缓解状态。

表 150: 基于蒙哥马利-阿斯伯格抑郁评定量表 (MADRS) 的反应率和缓解率; 优化期/维持期 (研究 ESKETINTRD3004: 完整 (OP/MA) 分析集)

	反应	缓解率
	鼻内 Esk+口服 AD	鼻内 Esk+口服 AD
[1834] 第 1 周	513/583 (88.0%)	325/583 (55.7%)
第 8 周	408/530 (77.0%)	277/530 (52.3%)
第 16 周	355/446 (79.6%)	273/446 (61.2%)
第 24 周	278/346 (80.3%)	203/346 (58.7%)
第 32 周	226/284 (79.6%)	178/284 (62.7%)
第 40 周	171/210 (81.4%)	127/210 (60.5%)
第 48 周	124/139 (89.2%)	95/139 (68.3%)
终点 (OP/MA)	461/603 (76.5%)	351/603 (58.2%)

如果 MADRS 总分自基线 (IND) 的改善百分比为至少 50%, 则受试者被定义为在给定时间点的反应者。如果 MADRS 总分 ≤ 12 , 则受试者在给定时间点处于缓解状态。

[1835] 患者健康问卷 (PHQ-9) 总分

[1836] PHQ-9是评估抑郁症状的9项自我报告量表。每个项以4分制评分(0=完全不,1=几天,2=超过一半天数,3=几乎每天),其中总分范围为0-27。评分越高表明抑郁的严重程度越高。

[1837] 对于艾司氯胺酮+口服AD, PHQ-9总分从基线 (IND) 到终点 (IND) 的平均值变化 (SD) 为-8.9 (6.67)。对于艾司氯胺酮+口服AD, PHQ-9总分从基线 (OP/MA) 到终点 (OP/MA) 的平均值变化 (SD) 为-0.2 (5.65)。参见图69。

[1838] 实施例6

[1839] 虽然氯胺酮因其在大鼠中可能的神经毒性而为人们所熟知, 但尚未对艾司氯胺酮在这方面进行过研究。在12周龄至14周龄雌性Sprague-Dawley大鼠中进行了单剂量和重复剂量的神经毒性研究, 以便研究单剂量为至多72mg的盐酸艾司氯胺酮鼻内滴注或连续14天剂量为至多54mg/天的盐酸艾司氯胺酮鼻内滴注是否导致脑中神经退行性变(坏死)的组织病理学证据。在经盐酸艾司氯胺酮处理的大鼠中发现了明显的与中枢神经系统相关的临床征象, 包括与剂量相关的流涎、共济失调、伴有褥疮和僵住症的运动活动减少、运动活动增加、呼吸过慢和异常呼吸音。广泛的脑组织病理学检查未显示神经元变性的形态学证据。在接受单次皮下注射阳性对照(+) MK-801马来酸盐的大鼠中, 在扣带回后部和脾后皮质中观察到预期的神经元坏死。与人体中最大84mg剂量相比, 艾司氯胺酮的基于 C_{max} 和AUC的安全裕度在单剂量神经毒性研究中分别为大约60倍和86倍, 在14天神经毒性研究中分别为大约17倍和11倍。

[1840] 1. 介绍

[1841] 该研究包括单剂量和14天重复剂量的神经毒性研究, 其中在12周龄至14周龄的雌性大鼠中鼻内施用艾司氯胺酮。进行这些研究以研究艾司氯胺酮的单次或重复鼻内施用是否诱导大鼠脑中的神经退行性变化。在临床试验中, 研究结果用于估计与鼻内施用给抑郁成人患者的艾司氯胺酮的最大剂量相比, 基于艾司氯胺酮暴露的安全裕度。

[1842] 2. 材料和方法

[1843] 2.1. 测试设施

[1844] 单剂量和14天重复剂量神经毒性研究在Janssen Research&Development (JRD) 进行, 该公司是Janssen Pharmaceutica NV的分部, 位于Beerse, Belgium。Janssen Pharmaceutica NV是Johnson&Johnson的制药公司。该测试设施经国际实验动物管理评估与认证协会(AAALAC) 批准。所有动物均按照用于实验和其他科研目的的脊椎动物保护的欧洲公约(欧洲公约(ETS第123号))进行了人道对待和照顾。1986年11月24日理事会指令(86/609/EEG), 该指令近似于成员国有关保护用于实验和其他科研目的的动物的法律、法规和行政规定, 并补充了2007年6月18日的委员会建议(2007/526/EC) (有关用于实验和其他科研目的的动物的住宿和照料指南) 和比利时(比利时法律(1991年10月18日): 用于实验和其他科研目的的脊椎动物的保护。1993年11月14日的有关保护实验动物的皇家法令) 指南, 还补充了如在美国兽医协会小组报告中所述的安乐死原理(美国兽医协会(AVMA), 2013年, AVMA Guidelines for the Euthanasia of Animals, 2013年版, American Veterinary Medical Association (AVMA), Schaumburg)。这些研究根据由当地伦理委员会批准的JRD伦理方案进行。

[1845] 2.2. 管制

[1846] 所有活动均按照OECD的现行良好实验室规范(GLP) 准则(经济合作与开发组织; OECD, 1998年, "OECD Series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring. No.1, Principles on Good Laboratory Practice.", 访问地址:

[http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/mc/chem\(98\)17&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/mc/chem(98)17&doclanguage=en))。如在数据互认文档(1981年5月12日-C(81)30/Final,在1997年11月26日修订-C(97)186/Final)中所述,OECD的GLP准则已为整个OECD组织成员国的监管机构所接受。根据OECD的GLP准则,对多地点研究的组织和管理(OECD,2002年,“OECD Series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring.No.13,The application of the OECD principles of GLP to the organisation and management of multi-site studies”,访问地址:[http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?doclanguage=en&cote=env/jm/mono\(2002\)9](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?doclanguage=en&cote=env/jm/mono(2002)9))进行艾司氯胺酮生物分析的外包和监测。本研究的生物分析部分是依从美国FDA关于非临床实验室研究的GLP法规,21CFR第58部分(FDA,2014年,FDA 21CFR Part 58 Good Laboratory Practice for Nonclinical Laboratory Studies,美国食品药品监督管理局(FDA))并根据适当的JRD标准操作过程进行。本研究的设计基于国际准则(欧盟(2001),2001年11月6日欧洲议会和理事会关于供人类使用的医药产品的共同体法典的指令2001/83/EC;FDA,2007年,“Toxicological principles for the safety assessment of direct food additives and color additives in food”,Redbook 2000,FDA(美国食品药品监督管理局);ICH指南S3A,1994年,“Note for guidance of toxicokinetics:the assessment of systemic exposure in toxicity studies”;ICH指南M3(Rs),2009年,“Guidance on Non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals”;JMHW,1995年,“Japanese Guidelines for Non-clinical Studies of Drugs Manual 1995”,Yakuji Nippo,Tokyo,JMHW(日本卫生福利部);OECD,2008年,“Test No.407:Repeated Dose 28-day Oral Toxicity Study in Rodents”,OECD Guidelines for the Testing of Chemicals,第4节,OECD Publishing,Paris.DOI:<http://dx.doi.org/10.1787/9789264070684-en>)。

[1847] 2.3.动物及其房屋

[1848] 对于这些研究,使用雌性无特定病原体(SPF)的Sprague-Dawley大鼠,其在开始给药时为大约12周龄至14周龄,并且在单剂量研究中称重为227克至293克之间,而在14天重复剂量研究中称重为235克至296克之间。大鼠由Charles River(Sulzfeld,Germany)提供。它们被分组安置在聚砜笼中,占地面积为3000cm²,并提供了玉米芯(12号,Eurocob,France)作为铺垫材料。环境丰容中存在啮齿动物retreat(Bio-Serv,US)和杨木块(DatesanDUK)。动物房装有空调(自行提供过滤的新鲜空气),并且光照周期为12小时(高度为1m时为300Lux)。动物随意食用来自Ssniff(Germany)的经辐照的R/M-H丸粒状维护饮食。在单剂量研究中,向服用MK-801的大鼠提供Hydrogeltm(由Bio-services,Uden,the Netherlands提供)。

[1849] 2.4.制剂

[1850] 2.4.1.盐酸艾司氯胺酮

[1851] 临床研究产品是原料药盐酸(HCl)艾司氯胺酮的水溶液。使用双鼻腔喷雾装置将该制剂鼻内施用给患者,该双鼻腔喷雾装置将一次喷雾递送到每个鼻孔中。在室温下,盐酸艾司氯胺酮在pH 4.5下的最大溶解度为207mg/mL(即,当应用系数1.15以将盐酸艾司氯胺酮盐转换成艾司氯胺酮碱浓度时为180mg艾司氯胺酮碱/mL)。出于稳定性原因,将制剂储存

在37℃下直至给药。

[1852] 2.4.2. (+)MK-801马来酸盐

[1853] 将含有NaOH/HCl的无热原水调整至pH 4.5并用甘露醇调整至等渗的(+)MK-801马来酸盐水溶液用作阳性对照。使用1.52的系数将马来酸盐转换成碱剂量水平。

[1854] 2.4.3. 溶媒

[1855] 将不含盐酸艾司氯胺酮的临床研究制剂用作溶媒。

[1856] 2.5. 单剂量神经毒性研究的实验设计

[1857] 在一天内将盐酸艾司氯胺酮以0mg (溶媒)、36mg、54mg或72mg (表示为艾司氯胺酮碱)的剂量鼻内滴注到雌性大鼠中。剂量水平分别通过2、3或4次以50μL/鼻孔的体积后续鼻内滴注到两个鼻孔来获得。在每次滴注时,在向第一鼻孔给药之后立即向第二鼻孔给药。后续滴注到两个鼻孔内的时间间隔为5分钟。

[1858] 溶媒对照组在5分钟的时间间隔内接受向两个鼻孔(50μL/鼻孔)的4次后续鼻内滴注溶媒。

[1859] 将阳性对照(+)MK-801马来酸盐以1mg/kg体重(表示为碱)皮下注射一次。注射体积为5mL/kg。

[1860] 溶媒给药组以及36mg和54mg给药组每组由24只动物组成,而72mg给药组和阳性对照组每组涉及30只动物。出于毒代动力学(TK)目的,将四只卫星动物添加到主要研究动物的盐酸艾司氯胺酮给药组中。在这些动物中,在给药当天,在第一次滴注后直至并包括24小时在内的各个时间点,测量艾司氯胺酮的血浆暴露。

[1861] 为了准备脑组织病理学检查,在尸检时灌注所有主要研究动物。在灌注之前,用异氟烷麻醉大鼠。在注射0.1ml肝素后,通过将针动脉内插入腹主动脉,用生理盐水溶液冲掉大鼠的血液。此后,用3%戊二醛的磷酸钾(0.09M)溶液和1.4%蔗糖灌注大鼠。由于逻辑限制,最多30只动物可在给定的一天内接受全身灌注过程。因此,将交错开始治疗应用于所有5组主要研究动物。因此,连续6天分别对溶媒给药组、36mg给药组和54mg给药组的4只主要研究动物的亚组,以及72mg给药组和阳性对照组的5只主要研究动物的亚组给药。表151汇总了单剂量神经毒性研究的研究设计。

表 151.单剂量神经毒性研究的设计					
主要研究动物的溶媒给药组和盐酸艾司氯胺酮给药组 ¹					
组 编号	剂量组	鼻内滴注到每个鼻孔中的 体积 (μl)	每只大鼠的 剂量 (μl)	每只大鼠的 剂量 (mg)	浓度 (mg/ml)
[1862]	1 溶媒	4*50	4*100	0	0
	2 低	2*50	2*100	36	180
	3 中等	3*50	3*100	54	180
	4 高	4*50	4*100	72	180

用(+)MK-801 马来酸盐处理的阳性对照组 ²		
组 编号	剂量 (mg/kg 体重)	浓度 (mg/ml)
5	1	0.2
¹ 在给定的一天由多次鼻内滴注组成的单次治疗疗程; ² 单次皮下注射		

[1864] 在剂量施用时间后48小时(即,每组前12只或15只大鼠)或96小时(即,每组最后12只或15只大鼠)处死溶媒对照给药、阳性对照给药和盐酸艾司氯胺酮给药的动物。同时处理溶媒对照、阳性对照和盐酸艾司氯胺酮处理的大鼠的脑组织,并以相同的方式分批处理每组4只或5只动物。

[1865] 2.6.14天重复剂量神经毒性研究的实验设计

[1866] 通过鼻内滴注将盐酸艾司氯胺酮以每日一次、两次或三次并以50μl/鼻孔的体积施用到雌性大鼠的每个鼻孔中,连续施用14天,剂量为0(溶媒)、18mg/天、36mg/天或54mg/天。在每次滴注时,在向第一鼻孔给药之后立即向第二鼻孔给药。当每天给药2次或3次时,向两个鼻孔的后续滴注之间的时间间隔为5分钟。

[1867] 溶媒对照组在5分钟的时间间隔内接受向两个鼻孔(50μL/鼻孔)的3次后续鼻内滴注溶媒,连续14天。

[1868] 阳性对照组在对溶媒对照和盐酸艾司氯胺酮处理的动物进行尸检之前48小时接受单次皮下注射(+)MK-801。(+)MK-801马来酸盐的剂量水平为1mg/kg体重。

[1869] 每组主要研究动物由12只雌性大鼠组成。出于TK目的,将四只卫星动物添加到主要研究动物的盐酸艾司氯胺酮给药组中。在给药的第一天和最后一天,在第一次滴注后直至并包括24小时在内的各个时间点,测量这些动物中艾司氯胺酮的血浆暴露。

[1870] 由于与尸检时动物的全身灌注过程相关的逻辑限制,将交错开始应用于本研究。因此,将所有5组主要研究动物分成3个亚组,每个亚组4只动物。对于这些亚组中的每一个,治疗在不同的一天开始。灌注过程与针对单剂量研究所述的相同。表152汇总了14天重复剂量神经毒性研究的研究设计。

表 152.14 天重复剂量神经毒性研究的设计					
主要研究动物的溶媒给药组和盐酸艾司氯胺酮给药组 ¹					
组 编号	剂量组	鼻内滴注到每个鼻孔中的 体积(μl/天)	每只大鼠的剂量 (μl/天)	每只大鼠的剂 量(mg/天)	浓度 (mg/mL)
1	溶媒	3*50	3*100	0	180
2	低	1*50	1*100	18	180
3	中等	2*50	2*100	36	180
4	高	3*50	3*100	54	180
¹ 每日治疗疗程,各自由单次(组2)或多次鼻内滴注(组1、3和4)组成。					

用(+)MK-801 马来酸盐处理的阳性对照组 ²		
组编号	剂量(mg/kg 体重)	浓度(mg/mL)
5	1	0.2
² 单次皮下注射		

[1873] 在最后一次滴注后48小时处死所有溶媒处理和盐酸艾司氯胺酮处理的动物。在给

药后48小时处死所有(+)MK-801马来酸盐处理的动物。同时处理溶媒对照、阳性对照和盐酸艾司氯胺酮处理的大鼠的脑组织,并以相同的方式分批处理每组4只动物。

[1874] 2.7.单剂量和重复剂量神经毒性研究中的检查参数

[1875] 每天至少一次检查所有动物的健康不佳、异常行为或异常外观、临床征象、毒性或药理反应、濒死状态或死亡。此外,在单剂量研究中,在给药当天0至5分钟、15分钟和30分钟,在给药后1、2、4、6小时,在工作日结束时,在最后一次滴注后24小时,以及在重复剂量研究中,在给药第一天、一周后和给药期快结束时,记录盐酸艾司氯胺酮给药大鼠的临床观察结果。每天测量体重和体重增加。在重复剂量研究中,每周测量食物消耗量。

[1876] 在最终死亡的当天,对处于禁食状态的大鼠进行全面的体检,并记录体重。通过吸入异氟烷(IsoFlo® Zoetis,Belgium)/氧气混合物对存活的动物进行麻醉,并经由颈动脉放血将其杀死。对所有动物进行完整尸检,并记录所有宏观变化。所有最终死亡的大鼠或最终死亡前的大鼠在单剂量研究中用4%多聚甲醛灌注,并且在重复剂量研究中用3%戊二醛的磷酸钾缓冲液0.09M与1.4%蔗糖灌注。

[1877] 对脑组织进行取样并常规处理。将修剪和包埋的组织切片并用苏木精-伊红(HE)染色。分三批进行组织处理和染色,每组4只动物(因此每批包含4只来自溶媒对照组、阳性对照组和三个盐酸艾司氯胺酮处理组的动物)。在单剂量研究中,一式两份的脑切片用Fluoro-Jade(FJ)染色。

[1878] 肉眼检查所有显示出明显异常的组织。根据Bolton(2013.Toxicol.Pathol.第41卷第7期,第1028-1048页)分别在单剂量研究中从溶媒对照组、阳性对照组和高剂量盐酸艾司氯胺酮治疗组中,以及在重复剂量研究中从所有组中,对7个脑组织水平进行了组织病理学检查。

[1879] 根据在组织切片(通常约3-5mm)中可见的PCG/RSC结构的总长度上观察到的坏死神经元的数量,使用以下标准对脑的PCG/RSC中神经元坏死的微观发现进行单侧分级:

[1880] 1级:最小组织学变化(<10个坏死神经元),

[1881] 2级:轻微组织学变化(10-20个坏死神经元),

[1882] 3级:中度组织学变化(20-30个坏死神经元)或

[1883] 4级:明显的组织学变化(>30个坏死神经元)

[1884] 2.8.统计分析

[1885] 每个剂量组和溶媒组之间差异的显著性通过以下检验评估:针对死亡率和组织病理学的单侧Fisher精确概率检验、针对临床观察结果的双侧Fisher精确概率检验以及针对体重和体重增加的双侧Mann-Whitney U检验。没有对食物消耗量和肉眼病理学进行统计分析。所有测试均以百分之五($\alpha=0.05$)的显著性水平进行。

[1886] 3.结果

[1887] 3.1单剂量研究

[1888] 3.1.1.盐酸艾司氯胺酮

[1889] 当对雌性大鼠一次给药至多54mg的盐酸艾司氯胺酮时,未注意到与测试制品相关的死亡率或肉眼病理学变化。在至多72mg时,未注意到对体重的相关影响。

[1890] 在72mg下,两只主要研究动物和两只卫星TK动物在接受4次盐酸艾司氯胺酮滴注到两个鼻孔后30分钟内死亡。刚好在死亡前注意到的临床征象是共济失调、呼吸过慢、严重

减少的总体活动、褥疮、僵住症(僵硬的姿势)和流涎。这些大鼠中的一者也显示出睑裂变窄。将两只主要研究动物尸检,并观察到肺(变色[在一只大鼠中]和肿胀方面)和胸膜腔(出血性方面)的肉眼变化。无法确定死亡原因。然而,死亡率被认为与大剂量体积和高剂量盐酸艾司氯胺酮的组合有关。

[1891] 在所有剂量组的盐酸艾司氯胺酮中注意到明显的临床观察结果。在给药后直接注意到流涎、异常呼吸音、共济失调,以及一般地总体活动的轻微增加。随后,从给药后<15分钟开始,观察到活动严重下降,并伴有褥疮、呼吸过慢、上睑下垂和僵住症。这些发现的持续时间取决于盐酸艾司氯胺酮的剂量。在最后一次滴注后,在36mg时主要在至多15-30分钟,在56mg时在至多30分钟至1小时,以及在72mg时主要在至多1-2小时注意到这些发现。在该时间段期间,睑裂变窄以剂量依赖性方式发生,在36mg时影响大约三分之一的动物,在72mg时影响至多大约三分之二的动物。在活性下降逐渐消退后,在大多数动物中再次观察到共济失调,并且在36mg时持续大约1.5小时,在54mg时持续1.5至3小时,在72mg时持续至多3小时或更长时间。在大约一半的大鼠中,共济失调伴有轻微的(或偶然适度的)总体活动增加。在分别以36mg给药的大约一半动物中以及以54mg和72mg给药的2只或3只大鼠中,注意到异常呼吸音。除异常呼吸音之外的所有发现均在24小时内完全消退。在一只高剂量大鼠中,在第2天仍存在异常呼吸音。更多细节可见于表153中。减少和增加的总体活动的时间过程如图70所示。

表 153: 主要临床观察结果: 每组发病率					
观察结果	溶媒对照	盐酸艾司氯胺酮			阳性对照
		36mg	54mg	72mg	
	X/N	X/N	X/N	X/N	X/N
共济失调	0/24	24/24***	24/24***	30/30***	27/30***
僵住症	0/24	20/24***	23/24***	30/30***	15/30***
血泪症	0/24	0/24	0/24	0/30	24/30***
褥疮	0/24	23/24***	23/24***	30/30***	30/30***
减少的总体活动	0/24	23/24***	23/24***	30/30***	30/30***
增加的总体活动	0/24	24/24***	24/24***	29/30***	4/30
竖毛	0/24	0/24	0/24	0/30	8/30**
睑裂变窄	0/24	7/24**	10/24***	22/30***	4/30
呼吸异常	0/24	22/24***	22/24***	30/30***	12/30***
- 异常呼吸音	0/24	10/24***	3/24	2/30	0/30
- 呼吸徐缓	0/24	22/24***	21/24***	30/30***	12/30***
流涎(不正常)	0/24	23/24***	24/24***	29/30***	17/30***
通过 Fisher 精确概率检验(单尾向右概率)计算的 36mg、54mg 和 72mg 盐酸艾司氯胺酮处理组和阳性对照组相对于溶媒的显著性: *P<0.05; **p<0.01; ***p<0.001; X=受影响动物的数量; N=动物的总数。					

[1894] 虽然注意到死亡率和明显的大脑发现(例如僵住症),但在单次给药72mg后48或96小时处死的经盐酸艾司氯胺酮处理的大鼠的脑中不存在组织病理学病变。具体地讲,在任何经盐酸艾司氯胺酮处理的动物的PCG/RSC中均未发现Olney病变。更多细节可见于表155(请参见第3.3节)。

[1895] 艾司氯胺酮的基于 C_{max} 和AUC的安全裕度与最大84mg临床剂量相比分别为大约60倍和86倍。

[1896] 3.2.重复剂量研究

[1897] 3.2.1.盐酸艾司氯胺酮

[1898] 未出现与测试制品相关的死亡率。当雌性大鼠14天服用至多54mg/天的盐酸艾司氯胺酮时,体重、体重增加和食物消耗量不受影响。

[1899] 在所有剂量水平的盐酸艾司氯胺酮下,记录共济失调和流涎持续时间的剂量依赖性增加。在所有施用盐酸艾司氯胺酮的动物中注意到总体活动轻微增加,起始于给药后5分钟,并且在最后一次日剂量施用后持续至多1或2小时。从第3天到第5天日给药18mg/天,直到研究结束时日给药36mg/天,并且主要在研究的最后一周期间日给药54mg/天,观察到这种运动活动增加。在与剂量相关的严重程度和持续时间增加(从给药后15或30分钟到至多1或2小时)的所有动物中也观察到总体活动的从轻微到严重的减少。在研究的前几天期间,以36mg/天和54mg/天给药会偶尔注意到褥疮。在活动减少逐渐消退后,再次观察到伴随共济失调的总体活动增加(图71)。在36mg/天或54mg/天下,在几乎所有动物中均注意到呼吸异常(呼吸徐缓、异常呼吸音)的时间段,并且在整个研究中的几天(给药后5至30分钟或1至4小时)均观察到这些时间段。更多细节可见于表154中。

表 154: 重复剂量神经毒性研究中的主要临床观察结果 (每组发病率)					
观察结果	溶媒对照	盐酸艾司氯胺酮			阳性对照
		18mg/天	36mg/天	54mg/天	
	X/N	X/N	X/N	X/N	X/N
共济失调	0/12	12/12***	12/12***	12/12***	12/12***
血泪症	0/12	0/12	0/12	0/12	12/12***
褥疮	0/12	0/12	2/12	8/12***	0/12
减少的总体活动	1/12	5/12	12/12***	12/12***	12/12***
增加的总体活动	0/12	12/12***	12/12***	12/12***	12/12***
呼吸异常	0/12/12	2/12	11/12***	12/12***	12/12***
- 异常呼吸音	0/12	2/12	6/12**	6/12**	0/12
- 呼吸徐缓	0/12	0/12	11/12***	12/12***	12/12***
流涎 (不正常)	0/12	12/12***	12/12***	12/12***	2/12
通过 Fisher 精确概率检验 (单尾向右概率) 计算的 18mg/天、36mg/天和 54mg/天盐酸艾司氯胺酮处理组和阳性对照组相对于溶媒的显著性: *P<0.05; **p<0.01, ***p<0.001; X=受影响动物的数量; N=动物的总数; 大体病理未显示任何组织变化。					

[1902] 在最后一次鼻内滴注后48小时,在施用盐酸艾司氯胺酮至多54mg/天的动物脑中未注意到组织病理学病变。值得注意的是,在任何经盐酸艾司氯胺酮处理的动物的PCG/RSC中均未发现Olney病变。更多细节可见于表6以及图72和图73(请参见第3.3节)。

[1903] 在14天的研究中,艾司氯胺酮的基于C_{max}和AUC的安全裕度分别为大约17倍和11倍。

[1904] 3.3.使用盐酸艾司氯胺酮进行的单剂量和重复剂量神经毒性研究中(+)MK-801马来酸盐的结果

[1905] 当雌性大鼠接受单次皮下剂量为1mg/kg体重的(+)MK-801马来酸盐时,在单次剂量或重复剂量研究中均未注意到死亡。

[1906] 在大多数动物中注意到共济失调、中度至严重减少的总体活动和褥疮。另外,注意

到僵住症、呼吸过慢、震颤和流涎。一只动物表现出阵挛性抽搐。

[1907] 在尸检之前的随访期期间,减少的活动和共济失调保持存在,但逐渐变得不那么严重,并且仅偶尔注意到僵住症和呼吸过慢。另外,几乎所有动物均表现出血泪症。一些动物偶尔会出现其他全身不适的迹象,诸如竖毛、驼背、眼黏分泌物和睑裂变窄。偶尔注意到总体活动的轻微增加。减少和增加的活动的时间过程如图70所示。

[1908] (+)MK-801马来酸盐给药的大鼠在处理前48小时内显示出大约13%至14%的体重减轻。在单剂量研究中,其中一半动物维持直到给药后96小时,动物在给药后48小时和96小时之间恢复体重。

[1909] 在单剂量研究中给药后48小时和96小时,以及在重复剂量研究中最后一次给药后48小时,(+)MK-801马来酸盐诱导了Olny病变,如用该阳性对照测试制品处理的所有动物的PCG/RSC中神经元坏死的发生所证实的那样。在这两项研究中,大多数病变被分级为中度或显著(3级或4级)。在单剂量研究中,在给药后48或96小时尸检的动物之间,神经元坏死的严重程度没有显著差异。在该研究中,与HE染色相比,FJ染色时坏死神经元的数量往往略多。在这两项研究中,与PCG相比,RSC的病变始终更为严重。

[1910] 下表155和表156提供了发生率和严重程度的概述。

[1911]

表 155.单剂量神经毒性研究。经盐酸艾司氯胺酮和(+)MK-801 马来酸盐处理的大鼠的扣带回后部 (PCG) 和脾后皮质 (RSC) 神经元坏死的发生率和严重程度					
盐酸艾司氯胺酮的剂量 (mg)	溶媒对照	盐酸艾司氯胺酮			阳性对照
		36	54	72	
脑, 扣带回后部 (HE)					
- 检查次数	24	-	-	30	30
- 神经元坏死	-	-	-	-	30**
1 级	-	-	-	-	1
2 级	-	-	-	-	5
3 级	-	-	-	-	19
4 级	-	-	-	-	5
脑, 扣带回后部 (Fluoro-Jade)					
- 检查次数	24	-	-	30	30
- 神经元坏死	-	-	-	-	30**
2 级	-	-	-	-	2
3 级	-	-	-	-	9
4 级	-	-	-	-	19
脑, 脾后皮质 (HE)					
-检查次数	24	-	-	30	30
-神经元坏死	-	-	-	-	30**
1 级	-	-	-	-	1
2 级	-	-	-	-	6
3 级	-	-	-	-	10
4 级	-	-	-	-	13

[1912]

脑, 脾后皮质 (Fluoro-Jade)					
- 检查次数	24	-	-	30	30
- 神经元坏死					30**
3 级	-	-	-	-	5
4 级	-	-	-	-	25
用单侧精确 Fisher 检验计算的 36mg、54mg 和 72mg 盐酸艾司氯胺酮处理组和阳性对照组相对于溶媒的显著性: *P≤0.05; **p≤0.01。					

[1913]

表 156.重复剂量神经毒性研究。经艾司氯胺酮和(+)MK-801 马来酸盐处理的大鼠的扣带回后部 (PCG) 和脾后皮质 (RSC) 神经元坏死的发生率和严重程度					
盐酸艾司氯胺酮的剂量 (mg/天)	溶媒对照	盐酸艾司氯胺酮			阳性对照
		18	36	54	
脑, 扣带回后部 (HE)					
- 检查次数	12	12	12	12	12
- 坏死					12**
1 级	-	-	-	-	1
2 级	-	-	-	-	4
3 级	-	-	-	-	4
4 级	-	-	-	-	3
脑, 脾后皮质 (HE)					
- 检查次数	12	12	12	12	12
- 坏死					12**
1 级	-	-	-	-	1
2 级	-	-	-	-	1
3 级	-	-	-	-	3
4 级	-	-	-	-	7
通过单侧精确 Fisher 检验计算的 18mg/天、36mg/天和 54mg/天盐酸艾司氯胺酮组和阳性对照组相对于溶媒的显著性: *P≤0.05; **p≤0.01					

[1914] 4. 讨论

[1915] 氯胺酮是具有归因于其的矛盾性质的药物。一方面, 它可具有神经保护作用 (Hudetz, 2010, J. Cardiothor. Vasc. Anesth. 第24卷, 第131-142页), 如例如通过大鼠血浆儿茶酚胺的减少和不完全脑缺血的改善结果所示 (Hoffman, 1992, J. Anesthesiology, 第76卷第5期, 第755-762页)。当在大鼠早期生活诱导的癫痫持续状态期间施用氯胺酮时, 观察到神经元变性和焦虑水平降低 (Loss, 2012, Brain Research, 第1474卷, 第110-117页)。在由低压性低血压诱导的前脑缺血的大鼠模型中, 在脑缺血后15分钟以60或90mg/kg体重单次IP施用艾司氯胺酮显著减少了脑皮质中的神经元细胞损失, 而其他脑结构诸如海马体受到的保护较少 (Proescholdt, 2001, Brain Res. 第904卷, 第245-251页)。另一方面, 氯胺酮已被报告为在单剂量施用 (Olney 1989; Jevtovic-Todorovic 2000; Jevtovic-Todorovic 2005) 或重复剂量施用 (Horváth, 1997, Brain Res. 第753卷第2期, 第181-195页) 之后引起大鼠脑中的Olney病变。造成动物神经毒性的剂量和暴露持续时间的精确阈值仍有待确定。氯胺酮对动物的神经毒性作用与人类的相关性尚不清楚。

[1916] 在单剂量神经毒性研究中, 研究了急性鼻内施用盐酸艾司氯胺酮后神经元病变的潜在诱导, 其中成年雌性Sprague-Dawley大鼠 (12至14周龄) 接受了36mg、54mg或72mg的剂量。这些剂量通过单次治疗疗程实现, 包括2次、3次或4次后续鼻内滴注, 分别向每个鼻孔内

滴注50μL含180mg/mL盐酸氯胺酮的水溶液。两个鼻孔的后续滴注之间的时间间隔为5分钟。72mg的最高剂量表示基于可以5分钟间隔施用多次的最大剂量体积(50μL/鼻孔)的急性研究的最大可行剂量,并且盐酸艾司氯胺酮在水中的最大溶解度为180mg/mL。因此,用在15分钟内扩散的总共200μL盐酸艾司氯胺酮以72mg/鼻孔的最高剂量滴注。考虑到大鼠是强制型鼻腔呼吸者,其鼻腔具有大约200μL/鼻孔的体积,所以较高的剂量体积是不可行的(Gizurarson,1990,Acta Pharm.Nord.,第2卷第2期,第105-122页)。在给药后48小时和96小时检查脑组织病理学。这些时间点的选择由已发表的实验指导,这些实验报告了根据剂量急性暴露于MK-801或(+)MK-801,在单剂量施用后1至14天,在大鼠的PCG/RSC中诱导神经元坏死(Auer 1996;Bender,2010a.Neuroscience,第169卷,第720-732页;Colbourne 1999;De Olmos,2009.Neuroscience,第164卷第3期,第1347-1359页;Fix 1993;Fix 1994;Fix 1995;Fix 1996;Fix 2000;Jevtovic-Todorovic 2001;Willis, 2007.NeuroToxicology,第28卷,第161-167页)。在这两个时间点,在单剂量研究中测试的任何盐酸艾司氯胺酮处理的动物中均未发现神经元坏死的迹象。艾司氯胺酮的基于 C_{max} 和AUC的安全裕度与最大84mg临床剂量相比分别为大约60倍和86倍。

[1917] 迄今为止,还没有关于用艾司氯胺酮或氯胺酮急性处理的成年雌性Sprague Dawley大鼠的PCG/RSC中神经元坏死的潜在诱导的先前文献数据。然而,有充分的证据表明,氯胺酮在单剂量处理后不久就在雌性大鼠的这些脑区域中诱导神经元空泡化。在这方面,氯胺酮类似于MK-801或(+)MK-801(Auer和Coulter,1994;Farber 1995;Fix 1993;Fix 1994;Fix 1996;Fix 2000;Jevtovic-Todorovic,1997,Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism,第17卷,第168-174页;Jevtovic-Todorovic 2001)。在将氯胺酮以40mg/kg体重而不是10mg/kg体重或20mg/kg体重单次皮下注射后4小时,在成年Sprague Dawley大鼠的PCG/RSC中观察到神经元空泡化(Olney 1989)。接受60mg/kg体重的单剂量氯胺酮的2月龄雌性Sprague Dawley大鼠的RSC在给药后3小时显示神经元空泡化。该反应在3月龄时更为明显(Jevtovic-Todorovic 2001)。据报告,单次腹膜内注射氯胺酮后3小时,在成年雌性Sprague Dawley大鼠的PCG/RSC中诱导神经元空泡化的 ED_{50} 值为47.5mg/kg体重(Jevtovic-Todorovic 2000)。在单剂量神经毒性研究中,没有检查剂量施用后的此类早期时间点,因为神经元空泡化被认为是可逆的。后一种神经退行性病变被认为比神经元空泡化更严重并且是不可逆的(Bender 2010a;Zhang 1996)中。

[1918] 在Sprague Dawley大鼠中鼻内施用盐酸艾司氯胺酮的当前单剂量研究中,平均体重为255g。因此,72mg的最高剂量对应于大约282mg/kg体重。该剂量显著大于先前所述的在PCG/RSC中引起空泡化神经元的氯胺酮的剂量水平(Olney 1989;Jevtovic-Todorovic 2000;Jevtovic-Todorovic 2005)。目前尚不清楚为什么单次鼻内给药282mg/kg体重的艾司氯胺酮后不存在组织病理学神经元病变,而从单次腹膜内注射47.5mg/kg体重的氯胺酮开始却观察到神经元空泡化。可能的原因可能是,在当前研究中,在急性给药艾司氯胺酮后48小时和96小时研究了神经元坏死,而关于氯胺酮的文献仅在急性施用后数小时描述了神经元空泡化。也许没有观察到神经元空泡化,因为它在48小时的时间点就恢复了(如Auer和Coulter 1994年对MK-801的研究所示)。另一个原因可能是鼻内施用的艾司氯胺酮和非肠道施用的氯胺酮的生物利用率不同,从而导致不同的血浆暴露和/或不同的脑动力学。

[1919] 尚未报告在将艾司氯胺酮或氯胺酮重复给药后大鼠脑的Olney病变或其他神经病

理学改变。另外,在公开文献中,在将MK-801重复给药后大鼠脑的神经病理学检查很少。连续4天用0.3mg/kg体重/天的MK-801进行SC处理的大鼠脑在最后一次剂量施用后4小时未显示神经元空泡化(Olney 1989)。当每天用MK-801以更高或更急剧增加的剂量计划表处理大鼠4天,并且在最后一次给药4小时后检查脑时,观察到神经元空泡化。没有证据表明累积效应或反应进展至不可逆状态(Olney 1989)。在每天用(+)MK-801处理3次、连续两天的大鼠中,不仅在RSC中报告了神经退行性变,而且在其他脑区域中也报告了神经退行性变,尽管不那么明显(Horváth 1997)。

[1920] 为了研究重复鼻内施用盐酸艾司氯胺酮后神经退行性病变的潜在形成,在与单剂量研究中所用相同性别和年龄的Sprague Dawley大鼠中进行14天重复剂量的神经毒性研究。基于14天的剂量范围发现研究来选择54mg/天的盐酸艾司氯胺酮的最高剂量,其中在重复鼻内施用时,该剂量水平被认为是基于严重减少的总体活动、褥疮和呼吸异常(内部研究)的最大耐受剂量(MTD)。在14天的神经毒性研究中,在第14次剂量施用艾司氯胺酮后48小时处死溶媒对照给药和盐酸艾司氯胺酮给药的动物,并且在急性给药(+)MK-801马来酸盐后48小时处死经(+)MK-801处理的动物,该急性给药是在研究的最后给药日施用的。Fix 1996报告了在单剂量的MK-801给药后24小时至14天,大鼠脑的PCG/RSC中的神经元坏死。在24小时时,这种影响只是轻微的,偶尔会出现,而在给药后72小时时则很明显。Fix 1993报告了单剂量的(+)MK-801后48小时至14天,大鼠RSC中的神经元坏死。选择48小时的处死时间点是因为该研究的主要目标是探索脑中神经元坏死的潜在发生。重复施用盐酸艾司氯胺酮14天被认为是合理的处理持续时间,以允许在最后一次剂量施用后48小时检测退化的神经元。在处理14天后,预计不会检测到神经元空泡化,因为神经元空泡化具有短的时间过程,并且据报告是可逆的(Auer和Coulter 1994;Bender 2010a;Farber 1995;Fix 1993;Fix 1994;Fix 1996;Fix 2000;Jevtovic-Todorovic 1997;Jevtovic-Todorovic 2000;Jevtovic-Todorovic 2001;Olney 1989;Zhang 1996)。因此,神经元空泡化不被认为是关注的终点。在以1mg/kg体重单次给药(+)MK-801后48小时观察到PCG/RSC中的神经元坏死,决定在盐酸艾司氯胺酮处理的大鼠接受其最后剂量施用的当天仅对阳性对照组给药一次,并在最后给药后48小时评估所有脑组织样本。虽然如预期的,经(+)MK-801处理的大鼠表现出神经元坏死,但经盐酸艾司氯胺酮处理的动物未表现出神经元坏死。在54mg/天盐酸艾司氯胺酮的最高测试剂量下,艾司氯胺酮的基于 C_{max} 和AUC的安全裕度与最大84mg临床剂量相比为大约17倍和11倍。

[1921] 当将盐酸艾司氯胺酮鼻内一次施用给成年雌性大鼠,至多72mg(对应于大约282mg/kg体重),或重复施用给成年雌性大鼠,至多54mg/天(对应于大约196mg/kg体重)时,注意到类似的临床观察结果。麻醉持续时间对于以36mg给药的大鼠为15分钟至30分钟,对于以54mg给药的大鼠为30分钟至1小时,对于以72mg给药的大鼠为1小时至2小时。在麻醉期间,偶尔观察到呼吸过慢。虽然氯胺酮被视为引起最小呼吸抑制的药剂,但一些呼吸抑制可在较高剂量水平下发生,如以80mg/kg体重给药的氯胺酮的较高 pCO_2 值所证实的(Hoffmann,2003年,Pharmacology,Biochemistry and Behavior,第74卷,第933-941页)。氯胺酮是大鼠中广泛使用的麻醉剂,但主要与其他药剂(例如,赛拉嗪)联合使用以诱导伴有痛觉缺失和无法动弹的解离麻醉。在用50mg/kg氯胺酮对大鼠肌肉给药后,麻醉起效迅速(在5分钟内),7分钟后失去了翻正反射,并且全身麻醉的持续时间为35分钟。45分钟后,翻

正反射开始再次存在。至多150mg/kg体重的肌内剂量在10分钟内引起峰值效应,该峰值效应可持续30分钟至40分钟。1.5小时后观察到麻醉完全恢复 (Green 1981, Lab. Anim. 1981年, 第15卷, 第163页)。

[1922] 盐酸艾司氯胺酮诱导的麻醉之前主要是在给药后的前几分钟期间的共济失调和大鼠的活动轻微增加,然后在15分钟内注意到褥疮和僵住症。从麻醉恢复后还注意到过度活跃和共济失调,并且在36mg时大约持续至多1.5小时,在54mg时持续至多1-3小时,在72mg时持续至多3小时或更长时间。亚麻醉剂量的氯胺酮已知会导致过度活跃和共济失调。腹膜内剂量为10mg/kg体重的氯胺酮导致开场活动增加,这被认为与多巴胺活性的变化有关 (Wilson, 2005, Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 第81卷, 2005年, 第530-534页)。5mg/kg至80mg/kg体重的氯胺酮的静脉内给药显示共济失调和过度活跃的持续时间随剂量增加而增加。过度活跃的持续时间比共济失调的持续时间稍长 (Wilson 2005; Cohen 1973, Anesthesiol., 第39卷, 第370-376页)。Compton报告了类似的发现 (Compton, 2013, International Journal of Life Science and Medical Research, 第3卷第5期, 第179-192页), 因为腹膜内注射5mg/kg氯胺酮的大鼠显示出增加的总体活性,而以40mg/kg给药的大鼠则未显示出增加的总体活性。

[1923] 两个研究中的阳性对照为(+)MK-801马来酸盐。众所周知,这种非选择性NMDA受体拮抗剂在大鼠脑的PCG/RSG中引起神经元空泡化和变性(坏死) (Auer和Coulter 1994; De Olmos 2009; Fix 1993; Fix 1994; Fix 1995; Fix 1996; Fix 2000; Olney 1989; Olney 1991)。(+) -对映体的效力是(-) -对映体的7倍。在本研究中,通过以1mg/kg进行的单次皮下注射施用。在剂量范围发现研究中,该1mg/kg体重剂量被认为是在13-14周龄的雌性Sprague-Dawley大鼠中单次皮下注射(+)MK-801马来酸盐的MTD。据报告,在对于雄性大鼠为5.5至6小时的平卧期和对于雌性大鼠为24至40小时的平卧期之前,将MK-801以5mg/kg体重单次SC或腹膜内(IP)施用会导致严重不协调、运动活动增加、共济失调、头部摆动运动。这种长时间的平卧导致严重的体重减轻。还报告了处于极度不动状态的浅呼吸大鼠的死亡率 (Colbourne 1999; De Olmos 2008; Fix 1995; Auer 1996; Hur, 1999, Environmental Toxicology and Pharmacology, 第7卷, 第143-146页)。接受(+)MK-801以5mg/kg体重IP注射的雌性大鼠在给药后持续至多3至7天出现平卧、严重的体温过低和体重损失 (Zajackowski, 2000年, Neurotox. Res., 第1卷第4期, 第299-310页)。据报告,以10mg/kg IP处理一次的大鼠也出现了行为障碍和平卧 (Bender, 2010b, Neurotoxicology and Teratology, 第32卷, 第542-550页)。单次SC剂量为1mg/kg的MK-801诱导了给药后至少7小时的平卧 (Fix 1995)。在较低剂量水平(0.05mg/kg至0.2mg/kg SC或IP)下, MK-801诱导大鼠运动和共济失调的增加 (Andiné, 1999, J. Pharmacol. Exp. Ther. 第290卷第3期, 第1393-1408页; Åhlander, 1999, Neuropsychopharmacol. 第21卷, 第414-426页)。在雌性大鼠中, MK-801在0.1mg/kg至0.2mg/kg下运动最大,而在0.1mg/kg至0.5mg/kg下报告了刻板嗅探,以及在0.2mg/kg至1mg/kg下报告了共济失调 (Andiné 1999)。在以1mg/kg体重单次给药(+)MK-801后,在研究中也观察到文献中报告的临床发现。由于长时间的平卧,动物没有进食或饮水,造成在给药后的前48小时期间13%至14%的严重体重减轻。据称,任何等于或超过0.2mg/kg的MK-801剂量都很可能被认为使大鼠严重中毒 (Wozniak, 1990, Psychopharmacology, 第101卷第1期, 第47-56页)。然而,值得注意的是,许多其他研究者甚

至在高达10mg/kg的单剂量之后也根本未提及任何临床观察结果 (Wozniak, 1998, *Neurobiology of Disease*, 第5卷第5期, 第305-322页; Farber 1995; Auer and Coulter 1994; Fix 1993; Fix 1996; Willis和Ray 2007; Bueno, 2003, *Experimental and Toxicologic Pathology*, 第54卷, 第319-334页; Horváth 1997; De Olmos 2009; Fix 2000)。

[1924] 根据在切片(通常约3-5mm)中可见的结构的总长度上观察到的坏死神经元的数量,对PCG/RSC中神经元坏死的存在进行分级。使用四个等级,涵盖从最小(<10个坏死神经元)到显著(>30个坏死神经元)的变化。利用这种分级系统,显示在(+)MK-801马来酸盐以1mg/kg体重进行单次SC注射时,导致与所有处理动物的PCG/RSC中的神经元坏死相关的典型神经元坏死。在大多数动物中(即,在单剂量研究中30只雌性中有25只,在重复剂量研究中12只动物中有7只),对病变的严重程度进行显著性评分。在单剂量和重复剂量研究之间或在单剂量研究中给药后48小时和96小时的时间点之间未观察到相关差异。因此可以得出结论,用(+)MK-801马来酸盐以1mg/kg给药一次的大鼠用作两项神经毒性研究的有效阳性对照组,并且反应是稳健且一致的。

[1925] 4.1. 结论

[1926] 尽管在单剂量神经毒性研究中注意到鼻内施用盐酸艾司氯胺酮时死亡率和明显的CNS相关临床观察结果(例如,僵住症),但当在给药后48小时和96小时评估时,在至多72mg的最高测试剂量的成年雌性大鼠脑中未观察到神经病理学病变。艾司氯胺酮的基于 C_{max} 和AUC的安全裕度与最大84mg临床剂量相比分别为大约60倍和86倍。在参与14天重复剂量神经毒性研究的经盐酸艾司氯胺酮处理的动物的脑中也未发现组织病理学病变。在后一项研究中,最高测试剂量为54mg/天。在该剂量下,艾司氯胺酮的基于 C_{max} 和AUC的安全裕度与最大84mg临床剂量相比为大约17倍和11倍。正如预期的,阳性对照(+)MK801马来酸盐诱导神经退行性病变,如用该阳性对照化合物处理的所有大鼠中脑的PCG/RSC中的典型神经元坏死所证实的那样。

[1927] 实施例7

[1928] 该实施例的研究评估了鼻内艾司氯胺酮在患有抵抗抑郁症(TRD)的患者中的疗效、安全性和剂量反应。

[1929] 材料和方法

[1930] 道德实践

[1931] 独立审查委员会(美国)/独立伦理委员会(比利时)批准了研究方案和修正案。该研究根据源自赫尔辛基宣言的伦理原则进行,符合良好的临床实践和适用的法规要求。所有个人在参与研究之前都提供了书面知情同意书。该研究注册于clinicaltrials.gov, NCT01998958。

[1932] 研究群体

[1933] 根据《精神障碍诊断与统计手册》第4版—文本修订版(DSM-IV-TR),该研究登记了诊断为MDD的医学稳定(基于体检、病史、生命体征以及筛选时进行的12导联ECG)的成人(20至64岁)。参见, American Psychiatric Association, *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV-TR)*, 第4版文本修订版, Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000年。所有参与者都患有TRD,其被定义为对 ≥ 2 种抗抑郁药

的反应不足(通过马萨诸塞州总医院抗抑郁治疗反应问卷来评估;Rush,“The Inventory of Depressive Symptomatology (IDS):Psychometric properties”,Psychol.Med.,1996年,第26卷第3期,第477-486页),至少有1人当前处于抑郁症发作中。

[1934] 否则,先前发作的抗抑郁药失败是可接受的。在研究期间,所有参与者继续服用他们在研究开始时服用的抗抑郁药。在第1天的筛选和给药前,合格的参与者在30项临床医生评定的抑郁症症状清单(IDS-C₃₀)上的评分 ≥ 34 (Rush 1996,以及Trivedi,“The Inventory of Depressive Symptomatology,Clinician Rating (IDS-C) and Self-Report (IDS-SR), and the Quick Inventory of Depressive Symptomatology,Clinician Rating (QIDS-C) and Self-Report (QIDS-SR) in public sector patients with mood disorders:a psychometric evaluation”,Psychol.Med.,2004年,第34卷第1期,第73-82页),对应于中度至重度抑郁症。关键排除标准包括近期或当前有自杀意念并有行动意图、自杀行为或杀人意念/意图、双相障碍或相关障碍的诊断、智力残疾、精神病性障碍、MDD伴有精神病、创伤后应激障碍、强迫症、过去一年有物质/酒精使用障碍以及近期使用大麻。

[1935] 根据《精神障碍诊断与统计手册》第4版—文本修订版(DSM-IV-TR),该研究登记了诊断为MDD的医学稳定(基于体检、病史、生命体征以及筛选时进行的12导联ECG)的成人(20至64岁)。评估参与者的重性抑郁发作和治疗反应,以确认参与者满足使用“状态与特质、可评估性、表面效度、生态效度、三个P法则”(SAFER)标准访谈[Targum,“Redefining affective disorders:relevance for drug Development”,CNS Neurosci.Ther.,2008年,第14卷第1期,第2-9页]的标准,由独立的远程评估者实施。

[1936] 关键排除标准包括近期或当前有自杀意念并有行动意图、自杀行为或杀人意念/意图、双相障碍或相关障碍的诊断、智力残疾、精神病性障碍、重性抑郁障碍(MDD)伴有精神病、B群人格障碍(基于研究者的临床评估)、创伤后应激障碍、强迫症、对电惊厥治疗无反应的病史。过去一年中有物质或酒精滥用或依赖的个体,以及在筛选时大麻检测呈阳性的个体都被排除在外。

[1937] 研究设计

[1938] 从2014年1月28日到2015年9月25日进行这一2期、2组、双盲、双随机、延迟启动、安慰剂对照研究(顺序平行比较设计的变型)。参见例如,Chi,“On clinical trials with a high placebo rate.Contemporary Clinical Trials Communications”,2016年,第2卷,第34-53页;Fava,“The problem of the placebo response in clinical trials for psychiatric disorders:culprits,possible remedies,and a novel study design approach”,Psychother.Psychosom.,2003年,第72卷第3期,第115-127页;Chen,“Evaluation of performance of some enrichment designs dealing with high placebo response in psychiatric clinical trials”,Contemp.Clin.Trials,2011年,第32卷第4期,第592-604页;Fava,“A double-blind,placebo-controlled study of aripiprazole adjunctive to antidepressant therapy among depressed outpatients with inadequate response to prior antidepressant therapy (ADAPT-A Study)”,Psychother.Psychosom.,2012年,第81卷第2期,第87-97页;Chen,“A sequential enriched design for target patient population in psychiatric clinical trials”,Stat.Med.,2014年,第33卷第17期,第2953-2967页;Doros,“A repeated

measures model for analysis of continuous outcomes in sequential parallel comparison design studies”, Stat. Med., 2013年, 第32卷第16期, 第2767-2789页; Huang, “Comparison of test statistics for the sequential parallel design”, Statistics in Biopharmaceutical Research, 2010年, 第2卷第1期, 第42-50页; Ivanova, “Optimality, sample size, and power calculations for the sequential parallel comparison design”, Stat. Med., 2011年, 第30卷第23期, 第2793-2803页; Papakostas, “L-methylfolate as adjunctive therapy for SSRI-resistant major depression: results of two randomized, double-blind, parallel-sequential trials”, Am. J. Psychiatry, 2012年, 第169卷第12期, 第1267-1274页; Roy, “An examination of the efficiency of the sequential parallel design in psychiatric clinical trials”, Clinical Trials, 2007年, 第4卷, 第309-317页; Rybin, “Placebo non-response measure in sequential parallel comparison design studies”, Stat. Med., 2015年, 第34卷第15期, 第2281-2293页; Tamura, “An examination of the efficiency of the sequential parallel design in psychiatric clinical trials”, Clin. Trials., 2007年, 第4卷第4期, 第309-317页; 以及 Tamura, “Estimation of treatment effect for the sequential parallel design”, Stat. Med., 2011年, 第30卷第30期, 第3496-3506页。

[1939] 在此处报告的A组中, 有14个研究地点 (在美国为13个, 在比利时为1个) 让参与者登记参加本研究。该研究由以下四个时期组成: 1) 筛选, 2) 双盲治疗 (第1至15天), 包括两个1周的时间段 (第1周期, 第2周期), 3) 任选的开放标签治疗 (第15至74天) 并且鼻内给药频率逐渐减少, 以及4) 治疗后的随访 (8周)。基于先前对氯胺酮的研究, 其中在1-2次剂量后报告疗效, 双盲期的每个时段的持续时间为1周, 在此期间预期可实现疗效。该设计允许评价所需的剂量以进入3期中的评价。开放标签灵活剂量期的目的是评估较不频繁给药对维持疗效的影响。

[1940] 在双盲第1周期的开始时, 基于两个计算机生成的随机化计划表 (第1周期和第2周期) 中的第一个, 将合格的参与者随机分配 (3:1:1:1) 到鼻内安慰剂组或艾司氯胺酮28mg组、56mg组或84mg组, 每周两次 (第1天和第4天)。随机化通过使用随机排列的块来平衡, 并由研究中心分层。在第1周期结束时, 随机分配到安慰剂组的患有中度至重度症状 (通过抑郁症状快速清单-自我报告 (Trivedi 2016, 以及 Rush, “The 16-item Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS) Clinician Rating (QIDS-C) and Self-Report (QIDS-SR): A psychometric evaluation in patients with chronic major depression”, Biol. Psychiatry, 2003年, 第54卷第5期, 第573-583页) [QIDS-SR₁₆] 评价, 总分: 中度, 11-16; 重度, >16) 的那些参与者被重新随机分配 (1:1:1:1) 到鼻内艾司氯胺酮28mg组、56mg组或84mg组或安慰剂组, 每周两次 (第8天和第11天), 而轻度或无症状参与者继续服用安慰剂。为了保持盲性, 所有参与者在进入第2周期之前都完成了相同的过程, 无论他们是否被重新随机化。无论双盲期中的反应如何, 所有参与者都有资格进入任选的开放标签期。在开放标签期的第一天 (研究第15天) 施用艾司氯胺酮 (56mg); 随后的剂量可基于研究者的临床判断进行调整 (范围: 28mg至84mg), 前2周每周施用两次, 后3周每周施用一次, 然后每2周施用一次。

[1941] 研究药物及施用

[1942] 在含有200 μ l溶液(即,2次喷雾)的一次性鼻腔喷雾装置中提供研究药物。每个装置递送16.14mg盐酸艾司氯胺酮(14mg艾司氯胺酮碱)/100 μ l喷剂或安慰剂。为了保持盲性,安慰剂溶液(用于注射的鼻内水溶液)具有添加的苦味剂(苯甲地那铵)以模拟艾司氯胺酮鼻内溶液的味道。如上所述,参与者在即将进入研究之前已接受的抗抑郁药继续保持不变。

[1943] 在双盲期期间的每个给药日,参与者在3个时间点(每隔5分钟)将研究药物(艾司氯胺酮或安慰剂)的1次喷雾自施用到每个鼻孔中。在开放标签期内,根据所选择的剂量,参与者在1、2或3个时间点(分别对应于28mg、56mg或84mg)将艾司氯胺酮的1次喷雾自施用到每个鼻孔中,每次间隔5分钟。

[1944] 疗效评估

[1945] 在第1天(给药前和给药后2小时)、第2天、第8天(给药前)、第9天和第15天使用结构化访谈指南(SIGMA)并通过蒙哥马利-阿斯伯格抑郁评定量表(MADRS;Montgomery,“A new depression scale designed to be sensitive to change”,Br.J.Psychiatry,1979年,第134卷,第382-389页;Williams,“Development and reliability of a structured interview guide for the Montgomery Asberg Depression Rating Scale(SIGMA)”,Br.J.Psychiatry,2008年,第192卷第1期,第52-58页)评估疗效。参见,Williams 2008。

[1946] 总体疾病严重程度通过临床总体印象-严重程度(CGI-S)(Guy,“ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology—Revised(DHEW Publ No ADM 76-338)”,Rockville,MD:U.S.Department of Health,Education,and Welfare,Public Health Service,Alcohol,Drug Abuse,and Mental Health Administration,NIMH Psychopharmacology Research Branch,Division of Extramural Research Programs;1976年,第218-222页)进行评估。参与者通过广泛性焦虑障碍7项(GADS-7)量表评估其焦虑严重程度(参见表157和表158)。参见,Spitzer,“A brief measure for assessing generalized anxiety disorder-the GAD-7”,Arch.Intern.Med.,2006年,第166卷第10期,第1092-1097页。

[1947]

表 157: GAD-7: 从基线到研究终点的变化的 ANCOVA 分析 ^a				
	安慰剂	艾司氯胺酮 28mg	艾司氯胺酮 56mg	艾司氯胺酮 84mg
第 1 周期				
N	33	11	11	12
LS 平均值 (SE)	-1.7 (0.88)	-1.5 (1.34)	-3.1 (1.34)	-5.1 (1.30)
来自安慰剂的 LS 平均值差 (SE)		-0.21 (1.461)	-1.40 (1.478)	-3.44 (1.414)
p 值 ^b		0.558	0.174	0.009
第 2 周期				
N	6	8	9	5
LS 平均值 (SE)	0.4 (1.02)	-1.6 (0.87)	1.0 (0.98)	-0.9 (1.02)
来自安慰剂的 LS 平均值差 (SE)		-2.02 (1.089)	0.60 (1.033)	-1.25 (1.205)
p 值 ^b		0.039	0.718	0.156
第 1 周期和第 2 周期 组合				
p 值		0.144	0.360	0.006
^a 在每个周期从第 1 天到第 8 天的变化; ^b 基于 ANCOVA 模型, 以治疗、国家和第 1 周期基线值作为协变量; ^c 基于 ANCOVA 模型, 以治疗、国家和第 2 周期基线 QIDS-SR ₁₆ 评分 (中度或重度), 以及第 2 周期基线值作为协变量。				

[1948]

表 158: CGI-S: 从基线到研究终点的变化的 ANCOVA 分析 ^a				
	安慰剂	艾司氯胺酮 28mg	艾司氯胺酮 56mg	艾司氯胺酮 84mg
第 1 周期				
N	33	11	11	12
中值 (范围)	5.0 (1, 6)	4.0 (3, 5)	4.0 (1, 5)	4.0 (1, 6)
中值变化 (范围)	0.0 (-3, 2)	-1.0 (-2, 1)	-1.0 (-3, 0)	-0.5 (-4, 0)
p 值 ^b		0.028	0.004	0.049
第 2 周期				
N	6	8	9	5
中值 (范围)	5.0 (4, 5)	4.0 (3, 5)	5.0 (4, 6)	4.0 (3, 5)
中值变化 (范围)		-1.0 (-1, 0)	-1.0 (-2, 0)	-1.0 (-2, 0)
p 值 ^c	0.0 (0, 2)	0.009	0.050	0.022
第 1 周期和第 2 周期 组合				
p 值		<0.001	<0.001	0.004
^a 在每个周期从第 1 天到第 8 天的变化; ^b 基于对变化等级的 ANCOVA 模型, 以治疗、国家和第 1 周期基线值 (未排序) 作为协变量; ^c 基于对变化等级的 ANCOVA 模型, 以治疗、国家和第 2 周期基线 QIDS-SR ₁₆ 评分 (中度或重度), 以及第 2 周期基线值 (未排序) 作为协变量。				

[1949] 安全性评估

[1950] 在整个研究中监测不良事件。在预先指定的时间点进行其他安全性评估(即,实验室测试、生命体征、体检)。在给药前、给药后40分钟和2小时通过临床医生主持的解离状态量表(CADSS;Bremner,“Measurement of dissociative states with the clinician-administered dissociative states scale(CADSS)”,J.Traumatic Stress,1998年,第11卷第1期,第125-136页)和简明精神病评定量表的4项阳性症状子量表(BPRS;Overall,“The Brief Psychiatric Rating Scale.Psychological Reports”,1962年,第10卷,第799-812页)评估生命体征。

[1951] 统计方法

[1952] 在每个周期和时期的意向治疗(ITT)分析集中分析疗效数据。ITT分析集包括在该周期或时期期间接受至少1剂研究药物并且在该周期或时期内具有基线和至少一个基线后MADRS总分的所有参与者。

[1953] 在第1周期、第2周期、双盲和开放标签数据集中分析所有接受至少1剂研究药物的受试者的安全性数据。

[1954] 疗效终点和分析

[1955] 使用协方差分析(ANCOVA)模型分析MADRS总分中的主要疗效终点—从基线(给药前,每个周期中的第1天)到终点(每个周期中的第8天)的变化。对于第1周期,该模型包括作为因素的治疗和国家,以及作为协变量的基线MADRS总分。对于第2周期,该模型包括作为因素的治疗和国家,以及作为连续协变量的第2周期基线QIDS-SR₁₆评分(中度或重度)和第2周期基线MADRS总分。

[1956] 考虑到第1周期结果与第2周期结果(Chi 2016)之间的一致性,使用对双盲治疗期中每个周期的加权检验统计量的组合检验将艾司氯胺酮剂量组与安慰剂组进行比较。使用两个周期的组合数据对主要疗效终点进行剂量反应分析。进行了多重比较过程-建模(MCP-Mod)方法(Williams 2008;Bretz,“Combining multiple comparisons and modeling techniques in dose-response studies”,Biometrics,2005年,第61卷,第738-748页)。

[1957] 样本尺寸确定

[1958] 样本量基于鼻内艾司氯胺酮与安慰剂之间的MADRS总分自基线的平均值变化的以下差异来确定:假设第1周期(第8天)具有9分治疗差异,对于具有中等QIDS-SR₁₆评分的个体假设第2周期(第15天)具有7分治疗差异,并且对于具有重度QIDS-SR₁₆评分的个体假设第2周期(第15天)具有9分治疗差异。

[1959] 基于艾司氯胺酮IV研究(Singh 2016)的结果,在第1周期结束时(给药前8天),估计40%的安慰剂参与者将具有中度QIDS-SR₁₆评分,55%具有重度QIDS-SR₁₆评分。对样本量计算的其他假设包括第8天和第15天的合并数据的标准差为10,功效为92.5%(Liu,“Doubly-randomized delayed-start design for enrichment studies with responders or nonresponders”,J.Biopharm.Stat.,2012年,第22卷第4期,第737-757页),第1周期的总体单侧显著性水平为0.05,退出率为5%。据计算,该组的双随机、基于结果的设计要求在第1天以3:1:1:1的比例将60名个体随机分配至治疗组(安慰剂组30名,鼻内艾司氯胺酮剂量组各10名)。

[1960] 研究结果

[1961] 参与者

[1962] 筛选了总共126名个体,其中67名符合资格标准并被随机分配。在第1周期中随机分配到安慰剂组的33名参与者中,第1周期结束时28名的QIDS-SR₁₆评分 ≥ 11 ,因此在第2周期中被随机重新分配到艾司氯胺酮组或安慰剂组(图73)。大多数随机参与者(63/67,94%)完成了第1周期和2周双盲期(即,合并的第1周期和第2周期,60/67,90%;下文称为“完成者”)。其中,57名进入开放标签期,51名随后进入随访期,其中41名完成了第8周随访访视。

[1963] 治疗组在人口统计特征和基线临床特征方面相似(表159)。在当前发作中,有64%的参与者仅报告了1例抗抑郁药治疗失败(先前发作中的1例除外),大约22%的参与者报告有2例,其余参与者报告了 ≥ 3 例抗抑郁药失败。值得注意的是,39%的参与者报告了在进入研究之前使用非典型抗精神病药作为MDD的辅助治疗。

[1964]

表 159:人口统计特征和基线特征					
		艾司氯胺酮			
参数	安慰剂 N=33	28mg N=11	56mg N=11	84mg N=12	总计 N=67
年龄,岁					
平均值(SD)	44.4(9.60)	42.1(10.31)	42.7(11.23)	49.8(9.29)	44.7(10.04)
范围	21 至 57	21 至 53	20 至 57	32 至 63	20 至 63
性别,n(%)					
女性	18(54.5)	5(45.5)	9(81.8)	6(50.0)	38(56.7)
男性	15(45.5)	6(54.5)	2(18.2)	6(50.0)	29(43.3)
种族,n(%)					
白种人	24(72.7)	7(63.6)	6(54.5)	11(91.7)	48(71.6)
黑种人或美籍非裔	9(27.3)	4(36.4)	4(36.4)	1(8.3)	18(26.9)
美洲印第安人或阿拉斯加原住民	0	0	1(9.1)	0	1(1.5)
BMI,kg/m ²					
平均值(SD)	29.7(6.00)	29.0(6.18)	30.1(8.30)	30.4(8.47)	29.8(6.77)
范围	17 至 49	23 至 44	19 至 45	21 至 49	17 至 49
MADRS 总分					
平均值(SD)	35.0(5.18)	31.3(3.80)	33.2(6.26)	35.0(4.22)	34.1(5.11)
范围	25 至 45	26 至 37	23 至 46	27 至 41	23 至 46
IDS-C ₃₀ 总分类别,n(%)					

[1965]	中度(34-39)	10(30.3)	4(36.4)	3(27.3)	3(25.5)	20(29.9)
	严重(40-48)	15(45.5)	7(63.6)	6(54.5)	9(75.0)	37(55.2)
	非常严重(≥49)	8(24.2)	0	2(18.2)	0	10(14.9)
	平均值(SD)	43.9(6.81)	41.1(4.25)	42.3(6.72)	42.5(4.23)	42.9(6.02)
	范围	35 至 59	35 至 48	34 至 57	34 至 48	34 至 59
	当前发作的持续时间(周)					
	平均值(SD)	65.2(79.93)	56.1(39.28)	39.9(21.82)	66.6(51.54)	59.8(63.5)
	范围	12 至 302	14 至 122	10 至 75	18 至 162	10 至 302
	重性抑郁发作次数					
	<3	4(12.1)	3(33.3)	2(20.0)	2(18.2)	11(17.5)
≥3	29(87.9)	6(66.7)	8(80.0)	9(81.8)	52(82.5)	
重性抑郁当前发作中抗抑郁药的数量						
1	21(63.6)	6(54.5)	8(72.7)	8(66.7)	43(64.2)	
2	7(21.2)	4(36.4)	2(18.2)	2(16.7)	15(22.4)	
≥3	5(15.2)	1(9.1)	1(9.1)	2(16.7)	9(13.4)	

[1966] 功效结果

[1967] 在所有组中,平均MADRS总分从第1周期的基线到第8天以及从第2周期的第8天到第15天均有所下降,与安慰剂组相比,所有艾司氯胺酮剂量组均有较大改善(LS平均值差在第1周期为-5.0至-10.5,在第2周期为-3.1至-6.9;表160)。在治疗1周后,所有3个艾司氯胺酮组中MADRS总分自基线的变化大于安慰剂组中MADRS总分自基线的变化(对于艾司氯胺酮28mg、56mg和84mg,分别为 $p=0.02$ 、 $p=0.001$ 和 $p<0.001$);上升的剂量反应关系显著($p<0.001$)。反应快速开始(图74A和图74B;图76A和图76B),并且在重复给药期间似乎随时间推移而增加,如开放标签期内平均MADRS总分的降低(均值[SE]从开放标签基线到第74天的变化:-7.2[1.84])所证实的那样,尽管开放标签期的给药频率降低了。此外,在8周的随访期内,那些留在研究中的参与者的平均MADRS评分持续改善(没有额外的艾司氯胺酮剂量)(图75)。

[1968]	表 160:MADRS 总分:从基线到 2 小时、24 小时以及到周期终点的变化				
		安慰剂	艾司氯胺酮 28mg	艾司氯胺酮 56mg	艾司氯胺酮 84mg
	第 1 周期				
	N	33	11	11	12
	基线处的平均(SD)MADRS	35.0(5.18)	31.3(3.80)	33.2(6.26)	35.0(4.22)

[1969]

总分				
2 小时时的变化				
LS 平均值变化(SE)	-9.7(1.76)	-16.4(2.76)	-14.3(2.70)	-17.6(2.60)
与安慰剂相比的 LS 平均值差(SE)		-6.7(3.03)	-4.6(2.96)	-7.9(2.84)
p 值		0.02	0.06	0.003
反应者,n(%)	6(18.2)	6(54.5)	4(36.4)	7(58.3)
缓解者,n(%)	1(3.0)	3(27.3)	2(18.2)	3(25.0)
24 小时时的变化				
LS 平均值变化(SE)	-5.7(1.79)	-14.8(2.80)	-15.7(2.74)	-16.4(2.64)
与安慰剂相比的 LS 平均值差(SE)		-9.1(3.08)	-10.0(3.00)	-10.7(2.88)
p 值		0.002	<0.001	<0.001
反应者,n(%)	1(3.0)	4(36.4)	3(27.3)	5(41.7)
缓解者,n(%)	0	4(36.4)	2(18.2)	3(25.0)
研究期终点时的变化				
LS 平均值变化(SE)	-4.9(1.74)	-9.8(2.72)	-12.4(2.66)	-15.3(2.56)
与安慰剂相比的 LS 平均值差(SE)		-5.0(2.99)	-7.6(2.91)	-10.5(2.79)
p 值		0.05	0.006	<0.001
反应者,n(%)	2(6.1)	1(9.1)	2(18.2)	5(41.7)
缓解者,n(%)	1(3.0)	1(9.1)	1(9.1)	3(25.0)
第 2 周期*				
N	6	8	9	5
基线处的平均(SD)MADRS	29.3(5.79)	31.3(7.09)	34.9(6.13)	30.4(4.67)
总分				
2 小时时的变化				
LS 平均值变化(SE)	-6.8(3.74)	-10.3(3.18)	-11.7(3.22)	-11.6(3.44)
与安慰剂相比的 LS 平均值差(SE)		-3.5(3.82)	-4.9(3.92)	-4.9(4.36)
p 值		0.18	0.11	0.14
反应者,n(%)	1(16.7)	1(12.5)	2(22.2)	2(40.0)
缓解者,n(%)	1(16.7)	1(12.5)	0	2(40.0)
24 小时时的变化				
LS 平均值变化(SE)	-4.1(4.09)	-8.9(3.48)	-10.2(3.52)	-11.6(3.76)
与安慰剂相比的 LS 平均值差(SE)		-4.8(4.18)	-6.1(4.29)	-7.5(4.77)
p 值		0.13	0.09	0.07
反应者,n(%)	0	0	1(11.1)	2(40.0)
缓解者,n(%)	0	0	0	1(20.0)
研究期终点时的变化				
LS 平均值变化(SE)	-4.5(2.92)	-7.6(2.49)	-8.9(2.51)	-11.4(2.68)
与安慰剂相比的 LS 平均值差(SE)		-3.1(2.99)	-4.4(3.06)	-6.9(3.41)

[1970]	p 值		0.15	0.08	0.03
	反应者,n(%)	0	1(12.5)	0	1(20.0)
	缓解者,n(%)	0	1(12.5)	0	1(20.0)
	合并的第 1 周期和第 2 周期 与安慰剂相比的平均值差 (SE)		-4.2(2.09)	-6.3(2.07)	-9.0(2.13)
	与安慰剂相比的平均值差的 90% CI		-7.67、-0.79	-9.71、-2.88	-12.53、-5.52
	检验统计量		-2.02	-3.04	-4.24
	p 值		0.02	0.001	<0.001
*此处报告的第 2 周期的研究样本仅包括第 1 周期之后重新随机化的安慰剂无反应参与者。					

[1971] 对于在双盲期内接受了2周相同治疗的完成者,在第15天,与安慰剂相比,每个艾司氯胺酮剂量组中的MADRS总分平均下降得更多,下降幅度与剂量直接相关(艾司氯胺酮84mg、56mg和28mg与安慰剂相比的治疗差异分别为-12.5、-8.3和-6.0)。在采用2个较高剂量的药物施用之间,疗效似乎更好地持续(图73)。

[1972] 在两个周期接受相同治疗并完成双盲期的那些患者中,每个艾司氯胺酮剂量组中反应者的比例(定义为MADRS总分自基线的改善 $\geq 50\%$) 在数字上高于安慰剂组在第2周期终点时的比例(28mg:37.5% [3/8], 56mg:36.4% [4/11], 84mg:50.0% [5/10], 安慰剂:10% [1/10])。各组间观察到类似的缓解趋势(定义为MADRS总分 ≤ 10)。在两个周期接受相同治疗的完成者中,与安慰剂相比,用2种更高艾司氯胺酮剂量治疗的更多参与者在治疗2周后缓解(在28mg、56mg和84mg组中分别为12.5%、27.3%和40.0%,并且在安慰剂组中为10.0%)。开放标签期和随访期结束时的反应率和缓解率按双盲期和开放标签期中的治疗类型示于表161中。

表 161:完成开放标签期和随访期的参与者的反应率、缓解率和复发率					
[1973]		安慰剂/安慰剂/OL 艾司氯胺酮 N=10	安慰剂/艾司氯胺酮/OL 艾司氯胺酮 N=20	艾司氯胺酮/艾司氯胺酮/OL 艾司氯胺酮 N=27	总计 N=57
	反应率 OL 终点—第 74 天,n ≥50%的改善,n(%)	6 6(100)	10 5(50.0)	18 11(61.1)	34 22(64.7)

[1974]

第 8 周(随访),n ≥50%的改善,n(%)	7 5(71.4)	12 3(25.0)	22 15(68.2)	41 23(56.1)
缓解率				
OL 终点—第 74 天,n	6	10	18	34
否,n(%)	4(66.7)	6(60.0)	13(72.2)	23(67.6)
是,n(%)	2(33.3)	4(40.0)	5(27.8)	11(32.4)
第 8 周(随访),n	7	12	22	41
否,n(%)	3(42.9)	9(75.0)	12(54.5)	24(58.5)
是,n(%)	4(57.1)	3(25.0)	10(45.5)	17(41.5)
以每次访视的参与者数量作为分母来计算百分比;基于第 1 周期基线计算百分比变化; 反应:MADRS 总分≥50%;缓解:MADRS 总分≤10。随访期包括来自根据方案的原始版本 登记的 7 名受试者的数据,其中参与者在研究的开放标签期期间接受了 2 周的研究药 物,以及来自根据方案修订登记的 50 名受试者的数据,其中参与者在研究的开放标签期 期间接受了至多 9 周的研究药物。				

[1975] 安全性结果

[1976] 双盲期期间56名接受艾司氯胺酮治疗的参与者中的3名(5%) (相比于安慰剂组的0名) 和开放标签期期间57名中的1名(2%) 出现导致研究药物停用的不良事件(晕厥、头痛、解离综合征和异位妊娠各1例事件)。在双盲期期间,在接受艾司氯胺酮治疗的参与者中观察到的3种最常见的治疗期不良事件是头晕、头痛和感知变化/解离症状;每种不良事件的频率,艾司氯胺酮组是安慰剂组的>2倍(表162)。注意到头晕和恶心有剂量反应趋势,但其他不良事件没有。在开放标签期内报告的不良事件的类型和频率与双盲期内的不良事件的类型和频率相似;针对>10%的开放标签参与者报告的事件包括头晕(38.6%)、味觉障碍(22.8%)、恶心(15.8%)、头痛(14.0%)和镇静(10.5%)。总的来说,24.6%(14/57)的参与者报告了短暂的解离症状。在给药日发生的大多数不良事件是短暂的,并且严重程度为轻度或中度的。未报告死亡。

[1977]

表 162: 最常报告 ^a 的治疗期不良事件(双盲安全性分析数据集)的总结					
		参与者数量(%)			
		艾司氯胺酮			
首选语	安慰剂 N=33	28mg N=19	56mg N=20	84mg N=17	总计 N=56
事件总计	18 (55)	11 (58)	16 (80)	15 (88)	42 (75)
头晕	1 (3)	4 (21)	8 (40)	8 (47)	20 (36)

[1978]

头痛	3 (9)	6 (32)	3 (15)	3 (18)	12 (21)
解离 ^{b,c}	1 (3)	0	7 (35)	4 (24)	11 (20)
味觉障碍	7 (21)	2 (11)	3 (15)	5 (29)	10 (18)
恶心	3 (9)	2 (11)	4 (20)	4 (24)	10 (18)
解离性障碍 ^{b,c}	0	2 (11)	1 (5)	4 (24)	7 (13)
口服感觉迟钝	0	1 (5)	4 (20)	2 (12)	7 (13)
眩晕	0	2 (11)	1 (5)	1 (6)	4 (7)
镇静	0	1 (5)	2 (10)	1 (6)	4 (7)
情志失调	0	2 (11)	1 (5)	1 (6)	4 (7)
鼻腔不适	3 (9)	0	2 (10)	1 (6)	3 (5)
高血压	2 (6)	0	2 (10)	1 (6)	3 (5)
口咽痛	2 (6)	0	1 (5)	2 (12)	3 (5)
咽喉刺激	0	1 (5)	0	2 (12)	3 (5)
视力模糊	0	0	0	2 (12)	2 (4)
失眠症	1 (3)	0	2 (10)	0	2 (4)
隧道视觉	0	0	0	2 (12)	2 (4)
睡眠过度	0	2 (11)	0	0	2 (4)
多尿症	0	0	2 (10)	0	2 (4)
^a 定义为任何艾司氯胺酮剂量组中≥10%的参与者。在总艾司氯胺酮（组合剂量）组中，事件按降序排列。 ^b 参与者报告了解离反应或解离症状，根据所使用的逐字术语，这些事件分别被编码为解离性障碍或解离症状。 ^c 所有编码为解离或解离性障碍的不良事件在给药当天消退。					

[1979] 大多数接受艾司氯胺酮治疗的参与者在给药日表现出血压短暂升高（最大平均变化：收缩压，19.0mmHg；舒张压，10.3mmHg）和心率（最大平均变化：9.4bpm）。在大多数情况下，在给药后10分钟或40分钟观察到最大血压值（收缩压：199mmHg；舒张压：115mmHg）；升高的值通常在给药后2小时恢复到正常范围（图77和图78）。未观察到心率的剂量效应，但在84mg艾司氯胺酮组中观察到在两个周期期间自基线的最大平均增加值。

[1980] 如通过CADSS来衡量的，感知变化/解离症状在鼻内给药开始后不久开始，在30-40分钟左右达到峰值，并且在2小时内消退（图79）。重复给药时，所有剂量组中的感知变化/解离症状减弱。

[1981] 基于BPRS阳性评估，没有参与者表现出暗示精神病的症状。

[1982] 讨论

[1983] 观察到使用28mg、56mg和84mg剂量的艾司氯胺酮的显著且有临床意义的治疗效果（对比安慰剂），如MADRS总分的变化所证实的那样，在治疗1周后观察到艾司氯胺酮剂量与抗抑郁反应之间存在显著关系。28mg剂量每周施用两次，疗效持续时间似乎更短。开放标签期的结果表明，抑郁症状的改善可以较低频率（每周一次/每2周一次）的艾司氯胺酮施用来维持。值得注意的是，药物-安慰剂差异的大小从基线到一周是显著的，并且大于FDA数据库中抗抑郁剂研究在6-8周时观察到的与安慰剂的平均值差（Khan, “Has the rising placebo response impacted antidepressant clinical trial outcome? Data from the US Food and Drug Administration 1987-2013”, World Psychiatry., 2017年, 第16卷第2期: 第181-192页）。大多数参与者在2个月的随访期内维持改善。

[1984] 值得注意的是，56mg和84mg鼻内剂量的艾司氯胺酮产生的血浆艾司氯胺酮水平在

由IV艾司氯胺酮以0.2mg/kg实现的药代动力学范围内,这产生了与0.5mg/kg IV氯胺酮所报告的类似的临床结果(与相比于arketamine对NMDA受体有更高亲和力一致(White, “Comparative pharmacology of the ketamine isomers.Studies in volunteers”, Br.J.Anaesth.,1985年,第57卷第2期:第197-2030页)。参见,Singh 2016。

[1985] 在针对TRD的这第一项鼻内艾司氯胺酮研究中,使用双盲、双随机、延迟启动设计(Chi 2016)将疗效和安全性与安慰剂进行比较,从而允许比标准平行组设计更小的样本量来评估疗效、剂量反应和安全性,同时保留了较低的2类误差几率,以免错过疗效信号。该设计的关键目的是仅包括在第2周期需要治疗的来自第1周期的安慰剂参与者,并且将他们重新随机分配以接受3种鼻内艾司氯胺酮剂量中的1种或鼻内安慰剂。在试验结束时,将两次随机化(第1天和第8天)的疗效数据合并到综合分析中。由于重新随机化的安慰剂无反应者预期具有较低的安慰剂反应,该方法用于减轻精神科临床试验中观察到的高安慰剂反应(Chi 2016)。从第1周期和第2周期样本获得的结果的一致性支持其使用权重的组合(Chi 2016),但由于样本量小,在解释时需要谨慎。

[1986] 一般来讲,在本研究中评估的艾司氯胺酮剂量(28mg、56mg和84mg)似乎是安全的,没有观察到新的或意料不到的安全问题。对感知变化症状的分析(通过CADSS评估测量)表明,在艾司氯胺酮开始后不久便起效,并且在施用后2小时消退。这些症状是剂量依赖性的,并且随着重复施用而减弱。相比之下,抗抑郁药疗效在各次施用之间没有减弱。

[1987] 总的来说,给药后血压的短暂升高,尤其是收缩压的升高,支持心输出量的增加作为潜在机制,这与先前关于氯胺酮的报告(Murrough,2013年)一致。

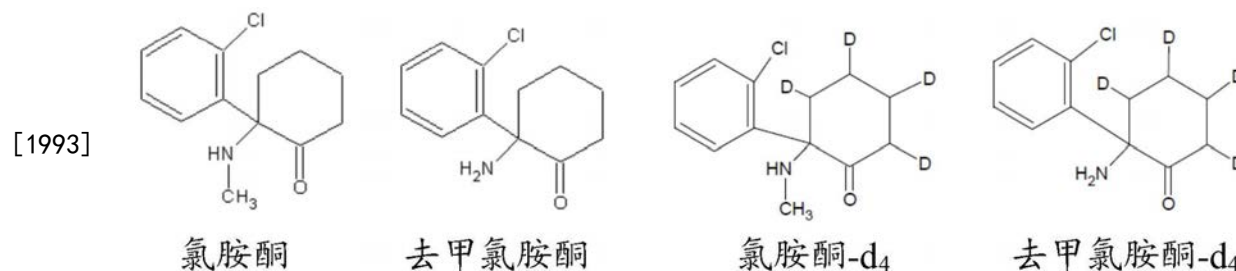
[1988] 研究发现的概括性受到小样本量和登记标准的限制,该登记标准排除了具有精神病症状、物质/酒精使用障碍、最近使用大麻或重大医学共存病病史的个体。还排除了当前有自杀意念和意图的个体,这是一个在单独研究中评估的群体(Murrough 2013)。尽管向安慰剂中添加苦味剂来模拟艾司氯胺酮的味道,但难以使艾司氯胺酮保持盲性是另一个限制。

[1989] 结论

[1990] 总之,以28mg、56mg和84mg的剂量施用的鼻内艾司氯胺酮似乎对治疗TRD有效。在双盲治疗期(56mg和84mg),有证据表明有强大而持久的疗效。尽管给药频率降低,但抑郁症状的改善在开放标签期内持续存在,并且在停止艾司氯胺酮给药后持续至多2个月。

[1991] 实施例8:经验证的药代动力学方法

[1992] 该实施例提供了使用氯胺酮-d4和去甲氯胺酮-d4作为相应内标(IS)来测定肝素钠人血浆中氯胺酮和去甲氯胺酮的LC-MS/MS方法。



[1994] 本文提供的所有数据均符合验证方案中定义的方法验证接受标准,并且符合FDA指南中对所测试参数的生物分析方法验证的要求和建议。

[1995] 总之,该方法已被验证用于测定肝素钠人血浆中的氯胺酮和去甲氯胺酮。基于25 μ L的样品体积,对于氯胺酮/去甲氯胺酮,定量下限 (LLOQ) 为0.500/0.500ng/mL。对于氯胺酮/去甲氯胺酮,该方法的动态范围为0.500/0.500ng/mL-500/500ng/mL。初次进样后至少161.5小时,重新进样的样品在室温下为可重现的。未检测到明显的进样残留。

[1996] 验证研究成功评价了运行内和运行间的准确度和精度、选择性、灵敏度、线性度、回收率、基质效应、最大批次大小评价、重新进样重现性和残留评价。该方法被确定为适用于使用固相萃取 (SPE) 自动化测定人血浆中的氯胺酮和去甲氯胺酮。参见表163。

[1997]

表 163: 氯胺酮和去甲氯胺酮的测定的验证总结					
方法描述		该方法是使用氯胺酮-d ₄ 和去甲氯胺酮-d ₄ 作为相应内标（IS）来测定肝素钠人血浆中氯胺酮和去甲氯胺酮的 LC-MS/MS 方法。 使用自动固相萃取从人血浆中提取氯胺酮、去甲氯胺酮和内标。用 Phenomenex Synergi Polar-RP 色谱柱（50×2.0 毫米，4 微米）实现反相 HPLC 分离。MS/MS 检测被设定为在 TIS 阳性模式下，对于氯胺酮而言质量跃迁为 m/z 238.1→125.0，对于去甲氯胺酮而言质量跃迁为 m/z 224.1→125.0，对于氯胺酮-d ₄ （IS）而言质量跃迁为 m/z 242.1→129.0，并且对于去甲氯胺酮-d ₄ （IS）而言质量跃迁为 m/z 228.1→129.0。			
样品体积		25μL			
消退		线性回归			
加权因子		1/x ²			
动态范围		对于氯胺酮为 0.500-500ng/mL 对于去甲氯胺酮为 0.500-500ng/mL			
QC 浓度		对于氯胺酮，0.500ng/mL（LLOQ）、1.50ng/mL、80.0ng/mL、375ng/mL 对于去甲氯胺酮，0.500ng/mL（LLOQ）、1.50ng/mL、80.0ng/mL、375ng/mL			
分析物		氯胺酮		去甲氯胺酮	
内标		氯胺酮-d ₄		去甲氯胺酮-d ₄	
线性度		R ² ≥0.9986		R ² ≥0.9979	
定量下限（LLOQ）		0.500ng/mL		0.500ng/mL	
分析物的平均回收率（%）		88.6		88.5	
IS 的平均回收率（%）		根据 BIO-201 指南，如果使用了稳定同位素标记的 IS，则为未标记分析物建立的回收率就足够了，并且不需要稳定同位素标记的 IS 的回收率。			
QC 水平		LLOQ	低、中等、高	LLOQ	低、中等、高
QC 运行内精	运行内 1	7.1	1.0 至 3.1	7.4	2.4 至 5.7

[1998]

度范围 (%CV)	运行内 2	4.7	1.6 至 3.1	5.3	2.7 至 3.6
	运行内 3	6.5	1.3 至 1.8	4.3	1.3 至 3.5
QC 运行内准确 度范围 (% 偏差)	运行内 1	1.0	-2.0 至 0.8	-2.0	0.0 至 1.1
	运行内 2	7.8	-1.3 至 2.1	2.0	-4.0 至 1.6
	运行内 3	-2.0	2.7 至 2.3	0.2	0.0 至 1.9
QC 运行间精度范围 (%CV)		7.1	1.8 至 2.7	5.7	2.2 至 4.6
QC 运行间准确 度范围 (% 偏差)		2.2	-2.0 至 1.0	0.0	-1.3 至 1.3
QC 样品工作台稳定性		室温下 68.5 小时			
储备液稳定性		氯胺酮和去甲氯胺酮储备液, 在白光下, 在-20℃下 629 天和在室温下 6 小时。 氯胺酮/去甲氯胺酮加标溶液, 在-20℃下 610 天			
经处理的样品稳定性		在室温下 146.5 小时			
重新进样重现性		在室温下 161.5 小时			
QC 样品冻/融稳定性		3 个冻 (-20℃) /融 (冰水浴) 循环 3 个冻 (-20℃) /融 (室温) 循环			
稀释完整性		7500/7500ng/mL 的氯胺酮/去甲氯胺酮稀释 20 倍			
QC 样品长期贮存稳定性		在-20℃下 1552 天			
基质效应		对于氯胺酮, 1.50ng/mL 下的 IS 归一化基质因子 =1.03±0.03, 其中%CV=2.9% 对于氯胺酮, 375ng/mL 下的 IS 归一化基质因子 =1.02±0.06, 其中%CV=5.9% 对于去甲氯胺酮, 1.50ng/mL 下的 IS 归一化基质因子 =1.05±0.03, 其中%CV=2.9% 对于去甲氯胺酮, 375ng/mL 下的 IS 归一化基质因子 =1.04±0.05, 其中%CV=4.8%			
溶血		溶血评价满足接受标准。			
LLOQ 选择性		在人血浆中制备的 LLOQ 选择性样品在接受标准内 (对于氯胺酮, 六批血浆中的五批的准确度在±20.0%内, 对于去甲氯胺酮, 所有六批的准确度在 20.0%内)。			
空白选择性		空白选择性样品在接受标准内。在分析物保留时间的所有 6 个空白样品均在可接受的 LLOQ 选择性样品的平均分析物峰面积的 20.0%内, 并且在 IS 保留时间的所有 6 个空白样品均在可接受的 LLOQ 选择性样品的平均 IS 峰面积的 5.0%内。			
批次大小		214 个样品			
进样残留		在对进样残留进行评估的任何双空白样品中均未观察到明显的残留。			
全血稳定性		在室温下和在冰水浴 (0-4℃) 中 120 分钟			
互变		从氯胺酮到去甲氯胺酮或从去甲氯胺酮到氯胺酮的互变			

	≤5%。
干扰	没有检测到任一种分析物对内标的干扰。也没有检测到去氢去甲基氯胺酮对氯胺酮和去甲氯胺酮的任何干扰。
氯胺酮的 S-异构体和外消旋化合物之间的储备液评价	在手性 s-氯胺酮和外消旋溶液之间未发现显著差异。
去甲氯胺酮的 S-异构体和外消旋化合物之间的储备液评价	在手性 s-去甲氯胺酮和外消旋溶液之间未发现显著差异。
S-氯胺酮 QC 样品工作台稳定性	在室温下 18 小时
S-氯胺酮 QC 样品冻/融稳定性	3 个冻 (-20℃) /融 (室温) 循环
S-氯胺酮 QC 样品长期贮存稳定性	在-20℃下 707 天

[1999] 1. 实验数值

[2001] 1.1. 生物分析方法

[2002] 验证了使用SPE自动化测定肝素钠人血浆中氯胺酮和去甲氯胺酮的这种生物分析方法。

[2003] 1.2. 设备

[2004] • LC-MS/MS, Sciex API 4000 (系统编号220和222), 配有Shimadzu HPLC (系统编号219和223) 泵和自动进样器

[2005] • 分析师数据采集软件 (1.4.2)

[2006] • 色谱柱: Phenomenex Synergi Polar-RP, 50×2.0mm, 4微米

[2007] • 开关阀, Valco 仪器

[2008] • ELGA 水净化系统 (系统56-2), 型号PL5231

[2009] • 分析天平, Sartorius CP22P, 能够称重0.00001g

[2010] • 微量天平, Mettler Toledo MX5, 能够称重0.000001g

[2011] • 离心机, Beckman GS-6R, (系统编号694)

[2012] • 脉冲涡流混合器, Glas Col® 目录号099A PVM12

[2013] • 滴定板振动器, Thermo Scientific, Barnstead/Lab-Line, 型号4625

[2014] • 1.40mL 非编码推盖管U型底部, 部件号MP32022, NOVA

[2015] • 微升板, 深聚丙烯正方形孔/锥形底部, 2.0mL, Microliter Analytical Supplies, Inc., 部件号07-7400

[2016] • 96位方孔, 可刺穿的盖, EVA, Microliter Analytical Supplies, Inc., 产品编号07-0017N

[2017] • SPE Dry™ 96系统, Biotage

[2018] • Tomtec 自动化系统, Tomtec Quadra 3 (系统编号114)

[2019] • Oasis MCX 96孔SPE板30μm, 10mg

[2020] 1.3. 标准品和试剂

[2021] • 盐酸氯胺酮 (美国药典, 纯度99.9% (在使用期间将237.73/274.19的盐换算因

数应用于纯度(99.9%))

[2022] • 盐酸氯胺酮- d_4 (Cerilliant, $100.0 \pm 0.5 \mu\text{g/mL}$ 甲醇溶液 (作为游离碱))

[2023] • 盐酸去甲氯胺酮 (Tocris Bioscience, 纯度100% (在使用期间将223.70/260.16的盐换算因数应用于纯度(100%))

[2024] • ($\pm$)-盐酸去甲氯胺酮- d_4 (Cerilliant, $100.0 \pm 0.5 \mu\text{g/mL}$ 甲醇溶液 (作为游离碱))

[2025] • 纯化水

[2026] • 甲醇 (Fisher Scientific, HPLC级)

[2027] • 甲酸铵 (ACROS, GR级)

[2028] • 乙酸铵 (Fisher Scientific, ACS试剂级)

[2029] • 氢氧化铵, 28%-30% (Fisher Scientific, ACS试剂级)

[2030] • 甲酸 (ACROS, ACS试剂级)

[2031] 1.4. 生物基质

[2032] 空白肝素钠人血浆购自Bioreclamation IVT。合并的血浆用于制备校准标准品、QC样品、验证样品、空白和双空白。将血浆 (合并批次和单独批次) 储存在 -20°C 下。

[2033] 1.5. 工作标准品的浓度

[2034] 在分析的每一天, 工作标准品以表164中列出的浓度水平在合并的空白血浆中新鲜制备。

表 164. 工作标准品浓度

[2035]	校准标准品	氯胺酮/去甲氯胺酮浓度, ng/mL
	STD 1	0.500/0.500
	STD 2	1.00/1.00
[2036]	STD 3	2.50/2.50
	STD 4	50.0/50.0
	STD 5	100/100
	STD 6	250/250
	STD 7	400/400
	STD 7	500/500

[2037] 1.6. QC样品的浓度

[2038] QC样品以表165中列出的浓度水平在合并的人血浆中制备。QC样品储存于 -20°C 下。

表 165. QC 样品浓度

[2039]	质量控制	氯胺酮/去甲氯胺酮 ^b 浓度, ng/mL
	LLOQ	0.500/0.500
	低 QC	1.50/1.50
	中等 QC	80.0/80.0
	高 QC	375/375

[2040] 2. 数据评价

[2041] 保留时间和峰面积通过 **Analyst**[®] 数据采集/处理软件 (版本1.4.2) 确定。使用 Watson LIMS (版本7.3), 通过从绘制峰面积比与浓度的关系而构建的校准曲线中获得分析物浓度。使用 Watson LIMS 和 Microsoft Office Excel 进行统计计算。当使用 Office Excel

时,将对计算进行100%审核。根据以下公式使用线性回归计算浓度:

[2042] $y = ax + b$

[2043] 其中:

[2044] y = 分析物/内标的峰面积比

[2045] a = 对应标准曲线的斜率

[2046] x = 分析物的浓度 (ng/mL)

[2047] b = 对应标准曲线的截距

[2048] 使用 $1/x^2$ 作为加权因子

[2049] 为了计算准确度和精度,使用以下公式:

[2050] 准确度:

$$[2051] \quad \% \text{偏差} = \frac{\text{平均测量浓度} - \text{标称浓度}}{\text{标称浓度}} \times 100$$

[2052] 精度:

$$[2053] \quad \%CV = \frac{\text{标准偏差}(SD)}{\text{平均测量浓度}} \times 100$$

[2054] 将精度和准确度报告到小数点后一位。将所有浓度数据报告到三位有效数字。

[2055] 3. 基质选择性

[2056] 选择性被定义为色谱方法在不受生物基质干扰的情况下测量来自分析物的反应的能力。这通过评价被制备为空白并且处于定量下限 (LL0Q, 0.500 ng/mL) 的六个单独批次的人血浆来完成。

[2057] 3.1. 基于LL0Q样品的评价

[2058] 如果6个样品中的至少5个的准确度在 $\pm 20.0\%$ 内, 并且所有样品的精度必须 $\leq 20.0\%$, 则LL0Q选择性样品是可接受的。

[2059] 3.2. 基于空白样品的评价

[2060] 将六个空白中分析物的峰面积与LL0Q选择性样品中分析物的平均峰面积进行比较。如果在分析物保留时间的6个空白中的5个的峰面积在LL0Q选择性样品的分析物的平均峰面积的 $\leq 20.0\%$ 内, 则该评价是可接受的。此外, 在IS保留时间的6个空白中的5个的峰面积在LL0Q选择性样品的IS的平均峰面积的 $\leq 5.0\%$ 内。氯胺酮和去甲氯胺酮的结果满足接受标准。

[2061] 氯胺酮和氯胺酮- d_4 (IS) 的保留时间为大约2.3分钟。去甲氯胺酮和去甲氯胺酮- d_4 (IS) 的保留时间为大约2.0分钟。

[2062] 3.3. 进样残留

[2063] 进样残留测试的目的是评价每次分析运行中所关注分析物从一个样品到下一个样品的残留程度。在验证运行期间, 按照来自校准品组的高标准进样双空白样品。对于所有双空白样品, 分析物的进样残留小于LL0Q峰面积的20% (标准1), 因此满足接受标准。此外, IS的峰面积是接受批次的校准标准品和QC样品的平均IS峰面积的0.0%, 完全在5.0%的接受标准内。

[2064] 3.4. 基质效应

[2065] 基质效应被定义为通过生物样品中基质组分的存在来抑制或增强分析物的离子化。参见例如, C.T.Viswanathan, “Quantitative Bioanalytical Methods Validation and Implementation: Best Practices for Chromatographic and Ligand Binding Assays”, Pharmaceutical Research, 第24卷, 第10期, 2007年10月, 第1969页。通过提取六批空白种人血浆的单一平行样, 并在提取后以低和高QC浓度水平 (1.50ng/mL和375ng/mL) 加标每批来评价基质效应。将六批提取后加标血浆样品的面积比与从在纯化水中以相同浓度水平制备的纯溶液的三份平行样获得的平均面积比进行比较。

[2066] IS归一化基质因子根据下式计算:

$$[2067] \quad \text{IS归一化基质因子} = \frac{\text{存在基质时的峰面积比}}{\text{不存在基质时的平均峰面积比}}$$

[2068] 6批血浆样品的IS归一化基质因子的变异性(%CV) ≤ 15%, 这是可接受的。

[2069] 艾司氯胺酮和去甲艾司氯胺酮的定量范围均为0.5ng/mL至500ng/mL。满足所有测定接受标准。

[2070] 3.5. 校准标准品的反算浓度

[2071] 测定氯胺酮和去甲氯胺酮的校准标准品的反算浓度。平均反算浓度与标称浓度相差不超过15% (在LL0Q下为20.0%), 并且每种浓度水平的%CV不超过15.0% (在LL0Q下为20.0%)。

[2072] 3.6. 回归模型

[2073] 对于人血浆中的氯胺酮/去甲氯胺酮, 以0.500/0.500ng/mL-500/500ng/mL的线性范围评价该方法的线性度。使用线性回归 (加权因子为1/x²) 来生成人血浆中氯胺酮和去甲氯胺酮的浓度-检测器响应关系的最佳拟合。氯胺酮和去甲氯胺酮的所有校准曲线的决定系数(R²) 均 ≥ 0.98, 满足接受标准。

[2074] 3.7. 灵敏度

[2075] 对于人血浆中的氯胺酮和去甲氯胺酮, 用0.500ng/mL的目标LL0Q进行验证。为了评估灵敏度, 作为该方法的运行内和运行间准确度和精度的一部分, 在三个单独的批次运行期间分析了在LL0Q下制备的六个QC样品。用校准曲线计算浓度。结果表明该方法满足灵敏度的接受标准 (精度在 ± 20.0% 内, 并且%CV不超过20.0%)。

[2076] 因此, 该方法足够灵敏, 可测定浓度为0.500ng/mL的氯胺酮和去甲氯胺酮血浆。

[2077] 3.8. 运行内和运行间准确度和精度

[2078] 在四种不同的QC浓度水平 (0.500ng/mL (LL0Q)、1.50ng/mL、80.0ng/mL和375ng/mL) 下研究该方法的运行内和运行间准确度和精度。结果表明, 该方法的运行内和运行间精度和准确度满足接受标准 (准确度在 ± 15.0% 内 (对于LL0Q而言在 ± 20.0% 内) 并且%CV不超过15.0% (对于LL0Q而言在20.0% 内))。

[2079] 3.9. 回收率

[2080] 通过比较QC样品的平均面积比与直接加标的氯胺酮/去甲氯胺酮样品 (在相同浓度下) 在提取的合并血浆中的平均面积比来评估样品制备的回收率。根据下式计算回收率:

$$[2081] \quad \% \text{回收率} = \frac{\text{提取的QC的平均面积比}}{\text{未提取样品的平均面积比}} \times 100$$

[2082] 测定氯胺酮和去甲氯胺酮在三种QC浓度水平(低、中等和高)下的回收率。对于每种浓度,进行六次测量。每个QC水平的峰面积比的变异性(%CV)应 $\leq 15\%$ 。结果是可接受的。根据BIO-201指南,如果使用了稳定同位素标记的IS,则为未标记分析物建立的回收率就足够了,并且不需要稳定同位素标记的IS的回收率。

[2083] 3.10. 重新进样重现性

[2084] 为了评估重新进样重现性,在室温下保持161.5小时后,重新进样包含标准曲线和QC样品的分析物批次。校准标准品和QC样品(低、中等和高)满足一般批次运行接受标准,表明样品可在初始进样后至多161.5小时被重新进样。

[2085] 3.11. 批次大小评价

[2086] 在验证期间,第3次分析运行用于模拟样品分析运行的批次大小。在该批次中总共运行了214个样品,其包括标准曲线和运行内QC样品两者。校准标准物和运行内QC样品满足样品分析运行的一般批次接受标准。

[2087] 实施例9:药代动力学研究

[2088] 该研究的主要目标是评价鼻内施用的艾司氯胺酮在健康受试者中的药代动力学(PK)。

[2089] 1. 方法

[2090] 1.1. 研究设计概况

[2091] 1.1.1. 总体设计

[2092] 这是开放标签的单中心研究。受试者为年龄20至55岁(包括端值在内)的健康白种人男性和女性。如实施例1中所述,艾司氯胺酮以盐酸艾司氯胺酮的透明无色鼻内溶液(16.14%重量/体积[w/v];相当于14%w/v的艾司氯胺酮碱)的形式在鼻腔喷雾泵中提供。该溶液由以下物质组成:

[2093] 161.4mg/mL盐酸艾司氯胺酮;

[2094] 0.12mg/mL乙二胺四乙酸(EDTA);

[2095] 1.5mg/mL柠檬酸;

[2096] 在4.5的pH下溶于注射用水。

[2097] 该溶液在鼻腔喷雾泵中提供,每100 μ L喷雾递送16.14mg盐酸艾司氯胺酮(14mg艾司氯胺酮碱)。

[2098] 在研究者或指定人员的直接监督下,所有受试者在3个治疗周期(即,每周期1次治疗)内以开放标签的方式自施用鼻内艾司氯胺酮的3种不同单剂量方案(治疗A、B和C)中的每一种。

[2099] • 治疗A:在时间0时,在每个鼻孔中喷1次14%艾司氯胺酮溶液(总剂量28mg);

[2100] • 治疗B:在时间0时,在每个鼻孔中喷1次14%艾司氯胺酮溶液,并在5分钟后重复(总剂量56mg);

[2101] • 治疗C:在时间0时,在每个鼻孔中喷1次14%艾司氯胺酮溶液,并且每隔5分钟重复2次(总剂量84mg)。

[2102] 受试者被随机分配为在前2个周期中接受治疗A和治疗B(即,第1周期的治疗A和第2周期的治疗B,或相反的顺序)。所有受试者在第3周期接受治疗C(表166)。这些方案在实现总剂量的喷雾次数和施用的总艾司氯胺酮剂量方面不同。每个鼻内艾司氯胺酮治疗方案之

间间隔5至14天的清洗期。

[2103]	表 166: 受试者的治疗序列			
	序列	第 1 周期	第 2 周期	第 3 周期
	1	A	B	C
	2	B	A	C

- [2104] A: 在时间0时, 在每个鼻孔中喷1次14% 艾司氯胺酮溶液 (总剂量28mg)
- [2105] B: 在时间0时, 在每个鼻孔中喷1次14% 艾司氯胺酮溶液, 并在5分钟后重复 (总剂量56mg)
- [2106] C: 在时间0时, 在每个鼻孔中喷1次14% 艾司氯胺酮溶液, 并且每隔5分钟重复2次 (总剂量84mg)
- [2107] 提供书面知情同意后, 在筛选期期间的第-21天至第-2天对受试者进行评估, 以确定参与资格, 其包括审查纳入和排除标准。所有受试者在每个治疗期被准许进入研究中心之前都要符合纳入/排除标准。受试者在每个周期的第-1天被准许进入研究中心, 并在每个治疗期的第2天收集最终的24小时PK样本后从研究中心出院。在第一治疗期的第-1天, 合格受试者在半斜躺的位置使用与用于艾司氯胺酮施用的那些装置相同的装置练习自施用供施用的透明无色鼻内安慰剂溶液 (0.001mg/mL [0.0001%] 苯甲地那铵的注射用水)。在每个治疗期的第1天, 受试者自施用每种鼻内方案的艾司氯胺酮 (参见第1.5节, 剂量和施用)。
- [2108] 在每个周期的第1天, 从给药前直到每个鼻内艾司氯胺酮方案后至多24小时, 收集用于测量血浆中艾司氯胺酮和去甲艾司氯胺酮浓度的药代动力学血液样本。
- [2109] 在研究药物的最后一次给药后11 (±2) 天, 受试者返回研究中心进行研究结束评估。或者, 在提前退出时进行研究结束评估。研究结束是最后一名参与研究的受试者的最后一次访视日期。从筛选期直到随访的总研究时间为至多63天。
- [2110] 研究设计
- [2111] 基本原理
- [2112] • 研究试剂: 艾司氯胺酮对NMDA受体具有更高的亲和力, 因此减少了所需的药物负荷, 并潜在地产生比外消旋的R-氯胺酮和氯胺酮更快的脑功能恢复和更少令人不悦的拟精神病作用;
- [2113] • 研究人群: 12名受试者的样本量预期足以基于先前鼻内氯胺酮研究中报告的变异性充分表征每种鼻内艾司氯胺酮方案的PK, 并且被认为代表了将参加未来临床研究的相应TRD受试者的特征;
- [2114] • 研究设计: 至多21天的筛选期提供了足够的时间以根据研究的纳入/排除标准来评估受试者资格, 而11 (±2) 天的治疗后随访访视有助于评估受试者的安全性和耐受性。随机化用于避免受试者分配至治疗序列组的偏倚, 并增加已知和未知受试者属性 (例如, 人口统计特征和基线特征) 在治疗序列之间均衡平衡的可能性。交叉设计减少了待登记加入研究的受试者总数, 并允许进行受试者内部比较;
- [2115] • 剂量和施用: 本研究使用的鼻内艾司氯胺酮剂量方案低于通常用于诱导和维持麻醉的IV艾司氯胺酮方案。根据已发表的研究, 预期剂量耐受性良好;
- [2116] • 药代动力学: 给药后24小时的采血间隔足以评估艾司氯胺酮及其代谢物去甲艾司氯胺酮的单剂量PK。

[2117] 1.2. 研究群体

[2118] 登记了14名健康的成年白种人受试者,其中每种性别的受试者数量相似,以得到相似的男性与女性比率。年龄在20至55岁之间(包括端值在内)且身体质量指数(BMI)在18至28kg/m²之间(包括端值在内)且体重不小于50kg的健康男性和女性参加了本研究。受试者的收缩压在90mmHg至145mmHg(包括端值在内)之间,舒张压不高于90mmHg,窦性心律正常,脉搏率在45至90次/分钟之间,QTc间期≤450毫秒(msec),QRS间期≤120msec,PR间期<210msec,ECG形态与健康心脏传导和功能一致。根据方案,受试者没有自杀或杀人意念史,没有明显的原发性睡眠障碍,也没有使用氯胺酮或艾司氯胺酮的任何禁忌症。

[2119] 从治疗中移除受试者或评估受试者退出研究的原因可包括以下内容:

- [2120] • 失去随访;
- [2121] • 同意退出;
- [2122] • 受试者不符合研究要求,包括纳入标准、排除标准以及禁止和限制;
- [2123] • 停止研究治疗(获得最终评估)。如果出现以下情况,则受试者将中止研究治疗:
- [2124] • 研究者认为出于安全性原因(例如,AE)中断治疗是为了受试者的最大利益
- [2125] • 受试者怀孕。

[2126] 如果对受试者失去随访,则研究中心人员做出一切可能的努力来联系受试者并确定停止的原因。将记录采取的后续措施。

[2127] 如果受试者在完成研究之前退出,则退出的原因将记录在病例报告表(CRF)和源文档中。分配给被退出受试者的研究试剂不会被分配给另一个受试者。

[2128] 至少12名受试者(包括每种性别的4名受试者)必须完成所有治疗期的研究过程,包括24小时PK血液样本收集和研究结束评价。退出的受试者优先地将由同性别的受试者替代,以实现每次治疗所需的12名受试者。

[2129] 治疗依从性

[2130] 在临床研究中心的受控环境中自施用研究试剂,研究人员对研究试剂施用的直接观察确保符合研究要求。每种研究试剂施用的日期和时间记录在CRF中。

[2131] 先前和伴随疗法

[2132] 在整个研究中,除对乙酰氨基酚、口服避孕药和激素替代疗法外,禁止使用除研究试剂外的处方药或非处方药(包括维生素和草药补充剂;通过眼科或鼻内途径施用的血管收缩药和减充血药)。允许使用对乙酰氨基酚,直到在每次研究试剂施用前3天。

[2133] 在整个研究中,允许每天最多3剂500mg对乙酰氨基酚,每周不超过3g,用于治疗头痛或其他疼痛。如果使用对乙酰氨基酚,则应在CRF中记录剂量和给药方案以及使用原因。

[2134] 在整个研究中,使用激素类避孕药作为生育控制手段的妇女继续使用相同的激素类避孕药。在整个研究中,使用激素替代疗法的妇女继续使用相同的激素替代疗法。

[2135] 如果使用违禁疗法,应立即通知申办方。由受试者服用的不是研究试剂的所有药物(处方药或非处方药)都记录在CRF的伴随疗法部分中。这些包括在研究结束访视(最后一次研究试剂施用后9至13天)前30天、期间和整个过程中服用的药物。

[2136] 1.3. 研究药物信息

[2137] 申办方在双鼻腔喷雾装置中提供用于练习施用的鼻内艾司氯胺酮和安慰剂。每个装置包含200μL,并且每100μL喷雾分别递送16.14mg盐酸艾司氯胺酮(14mg艾司氯胺酮碱)

或0.1μg苯甲地那铵。研究试剂信息在表167中给出：

表 167	
研究试剂名称	描述、剂量和施用模式
[2138] 艾司氯胺酮	161.4mg/mL 盐酸艾司氯胺酮透明无色鼻内溶液
艾司氯胺酮安慰剂	含有最终浓度为 0.001mg/mL 的苦味剂（苯甲地那铵）的透明无色鼻内注射用水溶液

[2139] 1.4. 随机化和盲法

[2140] 这是开放标签研究；因此，不进行盲法治疗。由现场人员用随机化代码标记每个鼻内剂量方案，并以开放标签方式施用。

[2141] 如果替代受试者，则将替代受试者分配给与要替代的受试者相同的治疗序列。对受试者的替代从第1周期开始。

[2142] 1.5. 剂量和施用

[2143] 受试者以开放标签、交叉方式自施用鼻内艾司氯胺酮。他们在3个治疗期内（即，每个周期1次治疗，表168）接受艾司氯胺酮方案，如治疗序列所指定的（表166）。这些方案在实现总剂量的喷雾次数和施用的总艾司氯胺酮剂量方面不同。

表 168: 对受试者治疗的描述							
每个周期的第 1 天							
处理方案	描述 ^{a, b}	施用			总施用间隔	总喷雾次数	总剂量 ^b
第 1 周期和第 2 周期		时间 0	+5min	+10min			
A	在时间 0 时，在每个鼻孔中喷 1 次 14%艾司氯胺酮溶液	X	-	-	-	2	28mg
[2144] B	在时间 0 时，在每个鼻孔中喷 1 次 14%艾司氯胺酮溶液，并在 5 分钟后重复	X	X	-	5min	4	56mg
第 3 周期							
C	在时间 0 时，在每个鼻孔中喷 1 次 14%艾司氯胺酮溶液，并且每隔 5 分钟重复 2 次	X	X	X	10min	6	84mg

[2145] ^a时间0定义为第一次100μL喷剂的时间。每个鼻孔的喷剂应在计划的时间点快速连续递送（即，每个时间点每个鼻孔的喷剂之间不应等待）。当施用喷剂时，受试者必须处于半斜躺位置，并在最后一次喷剂后保持斜躺至少10分钟。

[2146] ^b艾司氯胺酮浓度（艾司氯胺酮溶液百分比）和总剂量表示为艾司氯胺酮碱。

[2147] 在研究者或指定人员的直接监督下,使用提供给该地点的修改说明(即,在最后一次喷剂后至少10分钟处于半斜躺位置;在给药后鼓励嗅闻),自施用鼻内艾司氯胺酮方案。

[2148] 从给药前的晚上开始直到每次艾司氯胺酮施用后2小时,限制食物至少8小时。从第一次鼻腔喷雾前30分钟到给定方案的最后一次鼻腔喷雾后30分钟,限制水或任何其他允许的饮料的饮用。在最后一次鼻腔喷雾给药后大约2小时,所有3个治疗期的受试者均需要饮用180mL至240mL的水。

[2149] 1.6.研究评价和统计方法

[2150] 1.6.1.药动学评价

[2151] 1.6.1.1.样品收集和处理

[2152] 在时间点0.00h、0.12h、0.20h、0.37h、0.53h、0.67h、0.83h、1.00h、1.25h、1.50h、2.00h、3.00h、4.00h、6.00h、9.00h、12.00h、18.00h和24.00h时,将用于测定氯胺酮和去甲氯胺酮血浆浓度的血液样本(各4mL)收集到适当的收集管(例如,Vacutainer®)中。待抽取的用于临床实验室测试和PK评价的血液的总量为大约327mL。

[2153] 视情况而定,将采样的确切日期和时间记录在CRF中。在处理之前,将管轻轻倒置8至10次以提供混合,并将其置于冷冻块(处于竖直位置)或冰水混合物中至管中血液的大致高度。将血液样本在收集后的60分钟内在临床离心机中以1300g(约2500-3000rpm)在5℃下离心10分钟,从每个4mL全血样本中产生大约1.8mL血浆。立即用干净的一次性玻璃或聚乙烯移液管将所有分离的血浆转移(均分)到2个预先标记的聚丙烯储存管中,同时对每个样本使用新的移液管。一个管标有“艾司氯胺酮,主要”,并且另一个管标有“艾司氯胺酮,备用”。血浆样本在-20℃或更低温度下以竖直位置储存,直到转移到生物分析设施。血液收集和血浆冷冻之间的时间不得超过2小时。

[2154] 1.6.1.2.生物分析过程

[2155] 使用实施例8的经验证的、特异性且灵敏的液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)非手性方法,分析血浆样本中的艾司氯胺酮和去甲艾司氯胺酮浓度。

[2156] 1.6.1.3.药代动力学参数

[2157] 在24小时周期内从每个受试者(第1周期、第2周期和第3周期)收集连续PK血液样本(各4mL)。由血浆数据估计的艾司氯胺酮及其代谢物去甲艾司氯胺酮的非房室PK参数包括:

[2158] • 给药间隔 $t_{\max}$ 期间的 $C_{\max}$ 最大血浆浓度

[2159] • 达到最大血浆浓度的 $t_{\max}$ 时间

[2160] • 从时间0到最后可定量浓度时间的血浆浓度-时间曲线下的AUC_{last}面积

[2161] • 从时间0到无限时间的血浆浓度-时间曲线下的AUC_∞面积,计算为AUC_{last}和 $C_{\text{last}}/\lambda_z$ 之和,其中 C_{last} 是最后观察到的可定量浓度

[2162] • 与半对数药物浓度-时间曲线的末端斜率(λ_z)相关的 $t_{1/2,\lambda}$ 消除半衰期,计算为 $0.693/\lambda_z$

[2163] • 与曲线末端部分相关的 λ_z 一级速率常数,确定为药物浓度-时间曲线的末端对数线性相位的负斜率

[2164] 1.6.4.统计方法

[2165] 1.6.4.1.样本量

[2166] 至少12名受试者(包括每种性别的4名受试者)必须完成所有治疗期的研究过程,包括24小时PK血液样本收集和研究结束评价。退出的受试者优先地由相同性别的受试者替代,以实现每次治疗所需的12名受试者。基于先前完成的研究,鼻内外消旋氯胺酮的 $C_{\max}$ 和AUC的受试者间变异系数估计至少为55%。假设艾司氯胺酮的PK参数的受试者间变异系数为55%,则12名受试者的样本量足以确保艾司氯胺酮的平均PK参数的估计值落在真值的71%和142%内,置信度为95%。

[2167] 1.6.4.2. 初始受试者特征

[2168] 对于接受至少1剂研究试剂的所有受试者,对年龄、BMI、体重和身高进行描述性统计(平均值、标准偏差[SD]、中值、最小值、最大值)。性别和种族被列出并制成表格。

[2169] 1.6.4.3. 药代动力学分析

[2170] 对于艾司氯胺酮和去甲艾司氯胺酮,列出了具有可用血浆浓度的所有受试者的数据。样品中所有低于最低可定量浓度的血浆浓度或缺失数据均在浓度数据表示中进行了标记。

[2171] 计算PK参数和汇总统计时,低于较低可定量浓度的浓度被视为零。从分析中排除的所有受试者和样本将被清楚地记录。

[2172] 描述性统计用于汇总每个采样时间点处的血浆艾司氯胺酮和去甲艾司氯胺酮浓度。分析包括来自所有受试者的数据以及来自至少1剂研究试剂的可用数据。每个时间点的血浆浓度数据用针对接受至少1剂研究试剂的所有受试者的平均值、中值、最小值、最大值、SD和变异系数百分比汇总。

[2173] 使用非房室方法和实际采样时间计算血浆中艾司氯胺酮和去甲艾司氯胺酮的以下关键参数: $C_{\max}$ 、 $t_{\max}$ 、 AUC_{last} 、 AUC_{∞} 、 $t_{1/2,\lambda}$ 和 λ_z 。

[2174] 对每次治疗的艾司氯胺酮和去甲艾司氯胺酮的所有估计PK参数进行汇总,以及所提供的每次治疗的平均值、中值、最小值、最大值、SD、变异系数百分比。

[2175] 2. 受试者和治疗信息

[2176] 2.1. 受试者处置和研究完成/退出信息

[2177] 最初,登记总共14名白种人受试者并用艾司氯胺酮治疗,其中7名受试者被随机分配到每个治疗序列。在这14名受试者中,13名受试者完成了研究,其中每个治疗序列中有7名受试者(ABC和BAC)。1名受试者中止了该研究;该受试者不满足第2周期的入选标准,这是由于在第2周期检查时尿液药物筛选结果呈阳性。

[2178] 2.2. 人口统计特征和基线特征

[2179] 接受一剂艾司氯胺酮的受试者的人口统计特征和基线特征示于(表169)中。

[2180]

表 169: 人口统计特征和基线特征; 安全性分析集			
	ABC	BAC	总计
治疗的受试者	7	7	14
年龄 (岁)			
N	7	7	14
平均值(SD)	32.3 (8.20)	33.9 (11.75)	33.1 (9.77)
中值范围	31.0 (24; 48)	28.0 (22; 50)	30.0 (22; 50)
性别			
N	7	7	14
女性	1 (14.3%)	4 (57.1%)	5 (35.7%)
男性	6 (85.7%)	3 (42.9%)	9 (64.3%)
种族	7	7	14
亚洲人	0	0	0
白种人	7 (100.0%)	7 (100.0%)	14 (100.0%)
种族划分			
N	7	7	14
非西班牙裔或拉丁裔	7 (100.0%)	7 (100.0%)	14 (100.0%)

[2181]

基线体重 (kg)			
N	7	7	14
平均值(SD)	79.39 (7.866)	67.47 (11.265)	73.43 (11.196)
中值	79.50	63.60	75.15
范围	(68.1; 93.1)	(56.9; 87.2)	(56.9; 93.1)
基线身高 (cm)			
N	7	7	14
平均值(SD)	181.79 (7.793)	170.93 (5.992)	176.36 (8.737)
中值	179.90	168.30	175.35
范围	(175.0; 197.6)	(164.0; 181.4)	(164.0; 197.6)
基线 BMI (kg/m ²)			
N	7	7	14
平均值(SD)	24.00 (1.489)	22.97 (2.308)	23.49 (1.941)
中值	24.10	22.40	23.30
范围	(21.6; 26.0)	(20.6; 26.5)	(20.6; 26.5)

[2182] ABC=艾司氯胺酮28mg/艾司氯胺酮56mg/艾司氯胺酮84mg

[2183] BAC=艾司氯胺酮56mg/艾司氯胺酮28mg/艾司氯胺酮84mg

[2184] 2.6. 暴露程度

[2185] 受试者按照随机序列在第1周期、第2周期和第3周期期间接受鼻内艾司氯胺酮的所有3种不同单剂量方案(治疗A、B和C)。如下施用喷剂:

[2186] • 在治疗A中,在时间0时28mg;

[2187] • 在治疗B中,在时间0和5分钟时各28mg(总共56mg);以及

[2188] • 在治疗C中,在时间0、5和10分钟各28mg(总共84mg)。

[2189] 停药的受试者按如下方式接受研究试剂:

[2190] • 治疗序列2的受试者,在第1周期第1天的时间0和5分钟时接受艾司氯胺酮28mg(总计56mg)。

[2191] 3. 药代动力学结果

[2192] 如实施例8所述的,使用经验证的、特异性的和灵敏的液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)方法分析血浆样本中的艾司氯胺酮和去甲艾司氯胺酮的浓度。总共14名白种人受试者(9名男性、5名女性)参加了本研究,并且接受了至少1剂28mg、56mg或84mg的艾司氯胺酮。在完成受试者自施用治疗B(艾司氯胺酮56mg)的第一治疗期后,1名受试者退出研究。

[2193] 此外,由于艾司氯胺酮和去甲艾司氯胺酮是在停药时服用的,所以从艾司氯胺酮和去甲艾司氯胺酮的整个PK分析中排除一种治疗A(艾司氯胺酮,28mg,给药前)样品。

[2194] 不能用 R^2_{adj} 值 <0.900 和/或 AUC_{∞} 外推 $>20\%$ 可靠地估计艾司氯胺酮浓度-时间曲线的末期。因此,3名受试者(即,治疗A(艾司氯胺酮28mg)、治疗B(艾司氯胺酮56mg)和治疗C(艾司氯胺酮84mg))的描述性统计数据中排除了艾司氯胺酮 AUC_{∞} 、 $AUC_{\infty}/\text{剂量}$ 、 $t_{1/2}$ 和 λ_z 。

[2195] 不能用 R^2_{adj} 值 <0.900 和/或 AUC_{∞} 外推 $>20\%$ 可靠地估计去甲艾司氯胺酮浓度-时间曲线的末期。因此,2名受试者(即,治疗B(艾司氯胺酮56mg)和治疗C(艾司氯胺酮84mg))的描述性统计数据中排除了艾司氯胺酮 AUC_{∞} 、 $AUC_{\infty}/\text{剂量}$ 、 $t_{1/2}$ 和 λ_z 。

[2196] 此外, AUC_{∞} 的代谢物与母体的比率从描述性统计中排除,因为 AUC_{∞} 被排除在5名受试者(即,治疗A(艾司氯胺酮28mg)、治疗B(2名受试者;艾司氯胺酮56mg)和治疗C(2名受试者;艾司氯胺酮84mg)的艾司氯胺酮或去甲艾司氯胺酮的描述性统计之外。

[2197] 使用实际采血时间计算所有PK参数。

[2198] 药代动力学结果

[2199] 艾司氯胺酮和去甲艾司氯胺酮的平均血浆浓度-时间曲线分别示于图80和图81中。

[2200] 鼻内施用后,在艾司氯胺酮的3种鼻内方案(28mg、56mg和84mg)中,健康受试者分别在范围为0.67小时至0.83小时的中值 t_{max} 内达到艾司氯胺酮的最大浓度(C_{max}) (表170)。稍后在健康受试者中分别在范围为1.25小时至1.5小时的中值 t_{max} 内观察到代谢物去甲艾司氯胺酮的最大浓度(表171)。

[2201] 对于艾司氯胺酮 C_{max} ,3个治疗组的变异性(表示为变异系数百分比)在35.7%至36.7%的范围内。对于艾司氯胺酮 AUC (AUC_{last} 和 AUC_{∞} 两者),变异性在25.0%至30.4%的范围内。在受试者中去甲艾司氯胺酮 C_{max} 的受试者间变异性在25.8%至33.7%的范围内。对于去甲艾司氯胺酮 AUC (AUC_{last} 和 AUC_{∞} 两者),受试者中的变异性在17.0%至21.3%的范围内。

[2202] 针对每个剂量水平构建艾司氯胺酮 C_{max} 或 AUC 与总体重关系的曲线图。制作针对代谢物的类似曲线图。结果表明,存在艾司氯胺酮和去甲艾司氯胺酮 C_{max} 和 AUC 随着体重增加而降低的趋势。趋势的强度在剂量组之间有所不同。

[2203] 基于目视检查,艾司氯胺酮的平均 C_{max} 、 AUC_{last} 和 AUC_{∞} 以及去甲艾司氯胺酮的平均 C_{max} 以小于剂量比例的方式随剂量增加而增加(图80和图81以及表170和表171)。平均去甲艾司氯胺酮 AUC_{last} 值和 AUC_{∞} 值似乎与艾司氯胺酮剂量成比例的方式增加。

[2204] 受试者中艾司氯胺酮的平均 $t_{1/2}$ 在7.11小时至7.25小时的范围内(表170)。

[2205]

表 170:平均(SD)艾司氯胺酮药代动力学参数					
亚组/治疗	C _{max} (ng/ml)	t _{max} ^a (h)	AUC _{last} (h*ng/mL)	AUC _∞ (h*ng/mL)	t _{1/2} (h)
A:艾司氯胺酮 28mg (n=13)	49.7 (18.1)	0.67 (0.20 至 1.50)	128 (31.8)	136 ^d (33.9) ^d	7.25 ^d (1.19) ^d
B:艾司氯胺酮 56mg (n=14)	74.1 (27.2)	0.67 (0.20 至 1.25)	216 (61.5)	222 ^b (59.9) ^b	7.25 ^b (1.67) ^b
C:艾司氯胺酮 84mg (n=13)	103 (36.8)	0.83 (0.20 至 1.50)	310 (92.0)	329 ^d (100) ^d	7.11 ^d (1.78) ^d

[2206] ^a中值 (Min-Max), ^bn=13, ^cn=11, ^dn=12[2207] 受试者中去甲艾司氯胺酮的平均t_{1/2}在7.48小时至7.74小时的范围内(表171)。

[2208]

表 171:平均(SD)去甲艾司氯胺酮药代动力学参数								
亚组/ 治疗	C _{max} (ng/ml)	t _{max} ^a (h)	AUC _{last} (h*ng/mL)	AUC _∞ (h*ng/mL)	t _{1/2} (h)	代谢物/母体比率		
						C _{max}	AUC _{last}	AUC _∞
A:艾司氯胺酮 28mg (n=13)	92.8 (24.6)	1.25 (0.67 至 2.00)	454 (89.0)	508 (108)	7.74 (1.66)	1.96 (0.44 5)	3.62 (0.589)	3.80 ^b (0.739) ^b
B:艾司氯胺酮 56mg (n=14)	154 (39.8)	1.50 (0.83 至 3.00)	851 (177)	924 ^c (195) ^c	7.71 ^c (1.59) ^c	2.28 (0.81 8)	4.07 (0.876)	4.22 ^b (0.991) ^b
C:艾司氯胺酮 84mg (n=13)	241 (81.1)	1.50 (1.25 至 3.00)	1287 (219)	1392 ^b (252) ^b	7.48 ^b (1.47) ^b	2.55 (0.97 6)	4.32 (0.871)	4.46 ^d (1.06) ^d

[2209]

[2210] ^a中值 (Min-Max); ^bn=12; ^cn=13; ^dn=11; ^en=10

[2211] 相对于母体化合物,去甲艾司氯胺酮的血浆浓度通常更高。对于C_{max},去甲艾司氯胺酮与艾司氯胺酮的平均比率在1.96至2.55的范围内。对于AUC_{last},平均比率在3.62至4.32的范围内。对于AUC_∞,平均比率在3.80至4.46的范围内(表171)。

[2212] 结论:

[2213] 在艾司氯胺酮的28mg、56mg和84mg鼻内给药方案中,平均血浆艾司氯胺酮C_{max}和AUC以小于剂量比例的方式增加。

[2214] 实施例10

[2215] 本文数据来自14个1期研究;与其中评估艾司氯胺酮的PK的实施例9中概述的研究类似地进行每个1期研究。

[2216] 表172中提供了在施用28mg、56mg或84mg鼻用艾司氯胺酮后,艾司氯胺酮的PK参数,包括T_{max}、C_{max}、AUC_{last}和末期t_{1/2}。通常在第一次鼻喷28mg、56mg或84mg艾司氯胺酮后,分

别在20至40分钟、30至45分钟或30至50分钟观察到艾司氯胺酮的 $t_{\max}$ (即,在最后一次喷给定剂量后大约20至40分钟)。平均艾司氯胺酮 $C_{\max}$ 和 AUC_{last} 的剂量依赖性线性增加是明显的(图82A和图82B)。

表 172: 单剂量艾司氯胺酮鼻腔喷雾后年轻成人受试者的艾司氯胺酮药代动力学参数				
艾司氯胺酮	$T_{\max}$ (h)	$C_{\max}$ (ng/mL)	AUC_{last} (ng*h/mL)	末期 $t_{1/2}$ (h)
[2217] 28mg	0.33 至 0.67 (n=64)	49.7 至 70.5 (n=64)	128 至 183 (n=64)	7.25 至 16.5 (n=61)
56mg	0.50 至 0.77 (n=86)	71.8 至 117 (n=86)	216 至 317 (n=86)	6.8 至 9.83 (n=83)
84mg	0.53 至 0.83	95.0 至 164	310 至 489	6.6 至 12.0
[2218]	(n=167)	(n=167)	(n=167)	(n=150)

[2219] 为 $T_{\max}$ 提供中值范围;为 $C_{\max}$ 和 AUC_{last} 提供平均值范围。

[2220] 在鼻内施用后达到艾司氯胺酮 $C_{\max}$ 之后,初始2至4小时血浆浓度快速下降,然后逐渐下降。艾司氯胺酮平均末期 $t_{1/2}$ 在7小时至12小时的范围内。本研究中的中值末期 $t_{1/2}$ 为10.7小时。

[2221] 实施例11-经批准药物产品标签

[2222] 经批准药物产品标签:

[2223] 处方信息的突出显示

[2224] 这些突出显示不包括安全有效地使用SPRAVATO™需要的所有信息。查看SPRAVATO™的完整处方信息。

[2225] SPRAVATO™(艾司氯胺酮) 鼻腔喷雾,CIII美国初次批准:1970年(氯胺酮)

[2226]	警告: 镇静; 解离; 滥用和误用; 以及自杀想法和行为	
	查看完整方框警告的完整处方信息。	
	● 施用后存在镇静和解离的风险。在施用后监测患者至少两小时。(5.1、5.2)	
	● 滥用和误用的可能性。在用于处于较高滥用风险的患者之前考虑开具 SPRAVATO 处方的风险和益处。监测患者滥用和误用的体征和症状。(5.3)	
	● SPRAVATO 仅通过称为 SPRAVATO REMS 的受限项目可用。(5.4)	
	● 服用抗抑郁药的儿童患者和年轻成人患者的自杀想法和行为的临床恶化以及自杀想法和行为的出现。SPRAVATO 未被批准用于儿童患者。(5.5)	

[2227] -----适应症和用法-----

[2228] SPRAVATO™是非竞争性N-甲基D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂,与口服抗抑郁药联合用于治疗成人的难治性抑郁症(TRD)。(1)

[2229] 使用限制:SPRAVATO未被批准为麻醉剂。尚未确定SPRAVATO作为麻醉剂的安全性

和有效性。(1)

[2230] -----剂量和施用-----

[2231] • 在医疗保健提供者的监督下鼻内施用SPRAVATO。(2.1)

[2232] • 在施用之前和之后评估血压。(2.1)

[2233] • 应在诱导期结束时评估治疗益处的证据,以确定对继续治疗的需要。(2.2)

[2234] • 对于诱导期和维持期期间的推荐剂量,查看完整处方信息。(2.2)

[2235] • 对于重要的施用说明,查看完整处方信息。(2.3)

[2236] -----剂型和强度-----

[2237] 鼻腔喷雾:每个装置有28mg艾司氯胺酮。每个鼻腔喷雾装置递送总共含有28mg艾司氯胺酮的两次喷雾。(3)

[2238] -----禁忌症-----

[2239] • 动脉瘤性血管疾病(包括胸和腹主动脉、颅内和外周动脉血管)或动静脉畸形。

(4)

[2240] • 脑内出血。(4)

[2241] • 对艾司氯胺酮、氯胺酮或赋形剂中的任一者的超敏反应。(4)

[2242] -----警告和预防措施-----

[2243] • 血压升高:有心血管和脑血管病症和风险因素的患者可能会增加相关不良反应的风险。(5.6)

[2244] • 认知损害:SPRAVATO可损害注意力、判断、思维、反应速度和运动技能。(5.7)

[2245] • 驾驶和操作机器的能力受损:直到睡个好觉后第二天前请勿驾驶或操作机械。(5.8)

[2246] • 胚胎-胎儿毒性:可能导致胎儿伤害。考虑具有生殖潜力的女性的妊娠计划和预防。(5.10、8.1、8.3)

[2247] -----不良反应-----

[2248] 最常见的观察到的不良反应(发生率 $\geq 5\%$,并且至少为安慰剂加口服抗抑郁药的两倍)是解离、头晕、恶心、镇静、眩晕、感觉迟钝、焦虑、昏睡、血压升高、呕吐和酒醉感。(6)

[2249] 要报告疑似不良反应,请拨打1-800-JANSSEN(1-800-526-7736)联系Janssen Pharmaceuticals, Inc.,或者拨打1-800-FDA-1088或访问www.fda.gov/medwatch联系FDA。

[2250] -----在特定群体中的使用-----

[2251] • 哺乳期:不推荐母乳喂养。(8.2)

[2252] 有关患者咨询信息和药物指南,请参见17。

修订日期：2019 年 3 月

完整处方信息：内容*

警告：镇静；解离；滥用和误用；自杀想法和行为

1 适应症和用法

2 剂量和施用

2.1 开始治疗前和治疗期间的重要注意事项

2.2 推荐剂量

2.3 施用说明

2.4 施用后观察

2.5 错过的治疗疗程

3 剂型和强度

4 禁忌症

5 警告和预防

5.1 镇静

5.2 解离

5.3 滥用和误用

5.4 SPRAVATO 风险评估和缓解策略（REMS）

5.5 青少年和年轻成人的自杀想法和行为

5.6 血压升高

5.7 认知损害

5.8 驾驶和操作机械的能力受损

5.9 溃疡性或间质性膀胱炎

5.10 胚胎-胎儿毒性

[2253]

- 6 不良反应
 - 6.1 临床试验经验
- 7 药物相互作用
 - 7.1 中枢神经系统抗抑郁药
 - 7.2 精神兴奋药
 - 7.3 单胺氧化酶抑制剂 (MAOI)
- 8 在特定群体中的使用
 - 8.1 怀孕
 - 8.2 哺乳期
 - 8.3 生殖潜力的女性和男性
 - 8.4 儿童使用
 - 8.5 老年人使用
 - 8.6 肝功能不全
- 9 药物滥用和依赖
 - 9.1 受控物质
 - 9.2 滥用
 - 9.3 依赖
- 10 过剂量
- 11 说明书
- 12 临床药理学
 - 12.1 作用机制
 - 12.2 药效动力学
 - 12.3 药代动力学
- 13 非临床毒理学
 - 13.1 致癌、诱变、生育能力受损
 - 13.2 动物毒理学和/或药理学
- 14 临床研究
 - 14.1 难治性抑郁症
 - 14.2 难治性抑郁症-长期研究
 - 14.3 对驾驶的影响
- 16 如何供应/存放和处理
- 17 患者咨询信息

*未列出从完整处方信息中省略的章节或小节。

[2254]

[2255]

[2256] 完整处方信息

警告：镇静；解离；滥用和误用；以及自杀想法和行为

镇静

- 患者在施用 SPRAVATO 之后处于镇静风险[参见警告和预防措施 (5.1)]。

解离

- 患者在施用 SPRAVATO 之后处于解离或感知变化风险[参见警告和预防措施 (5.2)]。

由于镇静和解离的风险，因此必须在每个治疗疗程监测患者至少 2 小时，然后进行评估以确定患者何时被认为是临床稳定的并且准备好离开医疗保健机构[参见警告和预防措施 (5.1、5.2)]。

滥用和误用

- [2257] ● SPRAVATO 有可能被滥用和误用。在用于处于较高滥用风险的患者之前考虑开具 SPRAVATO 处方的风险和益处。监测患者滥用和误用的体征和症状[参见警告和预防措施 (5.3)]。

由于镇静、解离以及滥用和误用导致严重不利结果的风险，因此 SPRAVATO 仅可通过根据风险评估和缓解策略 (REMS) (称为 SPRAVATO REMS) 的受限项目获得[参见警告和预防措施 (5.4)]。

自杀想法和行为

在短期研究中，抗抑郁药增加儿童和年轻成人患者自杀想法和行为的风险。密切监测所有接受抗抑郁药治疗的患者的临床恶化，以及自杀想法和行为的出现。SPRAVATO 未批准用于儿童患者[参见警告和预防措施 (5.5)]。

[2258] 1适应症和用法

[2259] SPRAVATO™与口服抗抑郁药一起被指示用于治疗成人的难治性抑郁症 (TRD) [参见临床研究 (14.1)]。

[2260] 使用限制：

[2261] SPRAVATO未被批准为麻醉剂。尚未确定SPRAVATO作为麻醉剂的安全性和有效性。

[2262] 2剂量和施用[2263] 2.1开始治疗前和治疗期间的重要注意事项

[2264] SPRAVATO必须在医疗保健提供者的直接监督下施用。治疗疗程由鼻腔施用SPRAVATO和在监督下的施用后观察组成。

[2265] 治疗前后的血压评估

[2266] • 在用SPRAVATO给药之前评估血压[参见警告和预防措施 (5.6)]。

[2267] • 如果基线血压升高 (例如, >140mmHg收缩压, >90mmHg舒张压), 则考虑患有TRD的

患者的血压短期升高的风险和SPRAVATO治疗的益处[参见警告和预测(5.6)]。如果血压或颅内压升高造成严重风险,则请勿施用SPRAVATO[参见禁忌症(4)]。

[2268] • 在用SPRAVATO给药之后,在大约40分钟时(其与 C_{max} 相对应)重新评估血压,随后根据临床需要进行重新评估。

[2269] • 如果血压降低并且患者看起来临床稳定至少两小时,则可在给药后监测周期结束时让患者出院;如果不是,则继续监测[参见警告和预防措施(5.6)]。

[2270] 施用前的食物和液体摄入推荐

[2271] 因为一些患者在施用SPRAVATO之后可能经历恶心和呕吐[参见不良反应(6.1)],所以建议患者在施用之前至少2小时避免进食,并且在施用前至少30分钟避免饮用液体。

[2272] 鼻皮质类固醇或鼻减充血剂

[2273] 在给药日需要鼻皮质类固醇或鼻减充血剂的患者应在SPRAVATO之前至少1小时施用这些药物[参见临床药理学(12.3)]。

[2274] 2.2推荐剂量

[2275] 与口服抗抑郁药(AD)联合施用SPRAVATO。

[2276] SPRAVATO的推荐剂量示于表1中。应基于疗效和耐受性进行剂量调整。应在诱导期结束时评估治疗益处的证据,以确定对继续治疗的需要。

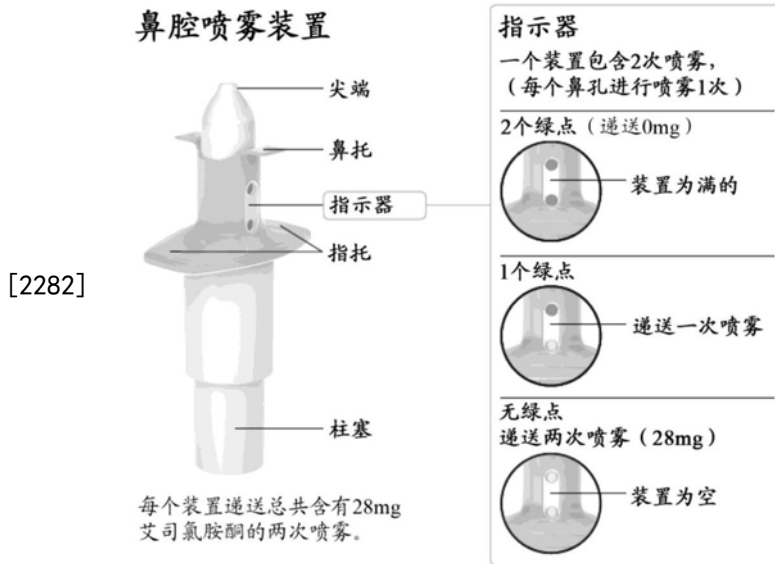
[2277] 表1:SPRAVATO的推荐剂量

		成年人
[2278]	诱导期	第1周至第4周: 每周施用两次
		第1天起始剂量: 56mg 后续剂量: 56mg 或 84mg
	维持期	第5周至第8周: 每周施用一次
		56mg 或 84mg
		第9周及以后: 每2周一次或每周一次施用*
		56mg 或 84mg

[2279] *给药频率应个体化至保持缓解/反应的最少给药频率。

[2280] 2.3施用说明

[2281] SPRAVATO仅供鼻腔使用。鼻腔喷雾装置递送总共28mg艾司氯胺酮。为了防止药物损失,请勿在使用前灌注装置。使用2个装置(56mg剂量)或3个装置(84mg剂量),在使用每个装置之间休息5分钟。按照这些施用说明,并在施用之前阅读使用说明:



步骤1 准备好

仅在第一装置之前:



指示患者仅在第一装置之前擤鼻涕。

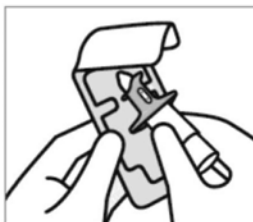


确认所需的装置数量。

56mg=2个装置

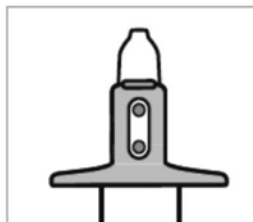
84mg=3个装置

[2283]

步骤2 准备好装置

医疗保健专业人员:

- 检查过期数据 (“EXP”) 如果过期, 则获取新装置。
- 剥离泡罩并移除装置。



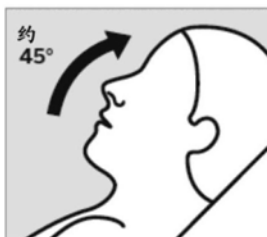
医疗保健专业人员:

- 请勿灌注装置。这将导致药物损失。
- 检查指示器是否显示2个绿点。如果不是, 则处置装置并获得新的装置。
- 亲手将装置递给患者。

步骤3 让患者做好准备

指示患者:

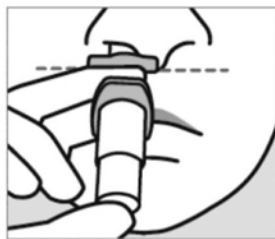
- 如图所示握住装置, 用拇指轻轻支撑柱塞
- 请勿按下柱塞



指示患者:

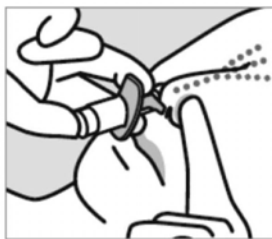
- 在施用期间将头部倾斜约45度以将药物保持在鼻部内。

步骤4 患者向每个鼻孔喷雾一次



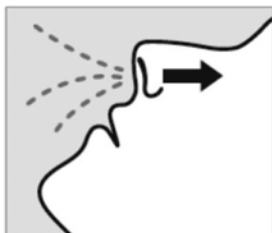
指示患者:

- 将尖端笔直插入第一鼻孔中。
- 鼻托应接触鼻孔之间的皮肤。



指示患者:

- 闭合另一个鼻孔。
- 通过鼻部呼吸,同时一直推动柱塞直到其停止。



指示患者:

- 喷雾之后轻轻嗅闻以将药物保持在鼻部内。



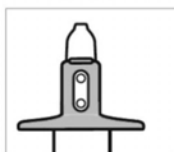
指示患者:

- 交换双手以将尖端插入到第二鼻孔中。
- 重复步骤4以递送第二喷雾。

[2284]

步骤5 确认递送并休息

下一个装置



医疗保健专业人员:

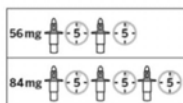
- 从患者处取出装置。
- 检查指示器是否显示绿点。如果您看到绿点,则让患者再次喷雾到第二鼻孔中。
- 再次检查指示器以确认装置为空。



指示患者:

- 在每个装置之后,以舒适的位置(优选地,半斜躺)休息5分钟。
- 如果液体滴落,则用纸巾轻拍鼻部。

⚠ 请勿擤鼻涕。



指示患者:

- 如果需要不止一个装置,则重复步骤2至5。

重要: 确保患者在每个装置之后等待5分钟以允许药物吸收。

处置

根据附表III药物产品的设施程序和适用的联邦、州和地方法规处置用过的装置。

[2285] 2.4施用后观察

[2286] 在每个治疗疗程的SPRAVATO施用期间和之后,观察患者至少2小时,直到患者安全离开[参见警告和预防措施(5.1、5.2、5.6、5.8)]。在SPRAVATO施用之前,指示患者直到睡个好觉后第二天前不要参与潜在的危险活动,诸如驾驶机动车辆或操作机械。

[2287] 2.5错过的治疗疗程

[2288] 如果患者错过治疗疗程并且根据临床判断存在抑郁症状的恶化,则考虑返回到患者的先前给药计划表(即,每两周一次至每周一次、每周一次至每周两次;参见表1)。

[2289] 3剂型和强度

[2290] 鼻腔喷雾：每个装置28mg艾司氯胺酮。每个鼻腔喷雾装置递送总共含有28mg艾司氯胺酮的两次喷雾。

[2291] 4禁忌症

[2292] 以下患者禁用SPRAVATO：

[2293] • 动脉瘤性血管疾病（包括胸和腹主动脉、颅内和外周动脉血管）或动静脉畸形[参见警告和预防措施（5.5）]

[2294] • 脑内出血病史[参见警告和预防措施（5.5）]

[2295] • 对艾司氯胺酮、氯胺酮或赋形剂中的任一者的超敏反应。

[2296] 5警告和预防措施

[2297] 5.1镇静

[2298] 在临床试验中，49%至61%的接受SPRAVATO治疗的患者基于改良观察仪的警觉性/镇静量表(MOAA/s)发展镇静[参见不良反应（6.1）]，并且0.3%的接受SPRAVATO治疗的患者经历意识丧失(MOAA/s评分为0)。

[2299] 由于镇静延迟或延长的可能性，因此必须由医疗保健提供者在每个治疗疗程监测患者至少2小时，然后进行评估，以确定患者何时被认为是临床稳定的并且准备好离开医护保健机构[参见剂量和施用（2.4）]。

[2300] 密切监测伴随使用SPRAVATO与CNS抗抑郁药的镇静[参见“药物相互作用”（7.1）]。

[2301] SPRAVATO仅可通过REMS的受限项目获得[参见警告和预防措施（5.4）]。

[2302] 5.2解离

[2303] SPRAVATO的最常见心理效应是解离或感知变化（包括时间、空间的失真和错觉）、现实解体 and 人格解体（61%至75%的接受SPRAVATO治疗的患者基于临床医生主持的解离症状量表出现解离或感知变化）[参见不良反应（6.1）]。考虑到其诱导解离效应的潜力，在施用SPRAVATO之前仔细评估患有精神病的患者；只有当益处超过风险时，才应开始治疗。

[2304] 由于解离的风险，因此必须由医疗保健提供者在每个治疗疗程监测患者至少2小时，然后进行评估，以确定患者何时被认为是临床稳定的并且准备好离开医护保健机构[参见剂量和施用（2.4）]。

[2305] SPRAVATO仅可通过REMS的受限项目获得[参见警告和预防措施（5.4）]。

[2306] 5.3滥用和误用

[2307] SPRAVATO含有附表III的受控物质(CIII)艾司氯胺酮，并且可经受滥用和转移。在开具SPRAVATO处方之前评估每个患者的滥用或误用风险，并监测所有接受SPRAVATO的患者在接受治疗时这些行为或病症的发展，包括寻求药物的行为。联系当地的州专业许可委员会或州受控物质管理局，了解如何预防和检测SPRAVATO的滥用或转移。具有药物滥用或依赖性病史的个体具有更大的风险；因此，在治疗有物质使用障碍病史的个体之前要仔细考虑，并监测滥用或依赖的迹象。[参见药物滥用和依赖（9）]。

[2308] SPRAVATO仅可通过REMS的受限项目获得[参见警告和预防措施（5.4）]。

[2309] 5.4SPRAVATO风险评估和缓解策略 (REMS)

[2310] 由于镇静、解离以及滥用和误用的严重不良反应的风险，因此SPRAVATO仅可通过REMS（称为SPRAVATO REMS）的受限项目获得[参见方框警告以及警告和预防措施（5.1、5.2、5.3）]。

[2311] SPRAVATO REMS的重要要求包括以下内容:

[2312] • 医疗保健机构必须在该项目中得到认证,并且确保SPRAVATO:

[2313] - 仅在医疗保健机构中分配,并且施用给参加该项目的患者。

[2314] - 在医疗保健提供者的直接观察下由患者施用,并且在施用SPRAVATO之后由医疗保健提供者监测患者至少2小时[参见剂量和施用(2.4)]。

[2315] • 药房必须在REMS中得到认证,并且必须仅将SPRAVATO分配给在该项目中得到认证的医疗保健机构。

[2316] 其他信息,包括认证药房列表,可访问www.SPRAVAT0rems.com或拨打1-855-382-6022获得。

[2317] 5.5青少年和年轻成人的自杀想法和行为

[2318] 在包括大约77,000名成人患者和4,500名儿童患者(SPRAVATO在儿科患者中未被批准)的抗抑郁药物(SSRI和其他抗抑郁药类别)的安慰剂对照试验的汇总分析中,24岁和年轻患者的自杀想法和行为的发生率大于接受安慰剂治疗的患者。药物中自杀想法和行为的风险存在相当大的变化,但所研究的大多数药物在年青患者中发现的风险增加。在不同适应症中,自杀想法和行为的绝对风险存在差异,在患有重性抑郁障碍(MDD)的患者中发病率最高。每1000名接受治疗的患者的自杀想法和行为的病例数目的药物安慰剂差异提供于表2中。

[2319] 表2:儿童*和成人患者中汇总的安慰剂对照试验中具有自杀想法或行为的患者数量的风险差异

	年龄范围(岁)	每1000名接受治疗的患者的自杀想法或行为的患者数量的药物安慰剂差异
[2320]	<18	与安慰剂相比增加 14名另外的患者
	18至24	5名另外的患者
	25至64	与安慰剂相比减少 少1名患者
	≥65	少6名患者

[2321] *未被批准用于儿童患者。

[2322] 儿童、青少年和年轻成人的自杀想法和行为的风险是否延长到长期使用,即超过四个月,这是未知的。然而,安慰剂对照的维持研究在患有MDD的成人中有大量证据表明,抗抑郁药延缓了抑郁症的复发,并且抑郁症本身是自杀想法和行为的风险因素。

[2323] 监测所有接受抗抑郁药治疗的患者的自杀想法和行为的临床恶化和出现,尤其是在药物治疗的最初几个月期间以及剂量变化时。告知患者的家庭成员或护理人员监测行为的变化并警示医疗保健提供者。考虑改变抑郁症持续恶化或正在经历突发自杀想法或行为的患者的治疗方案,包括可能中断SPRAVATO和/或伴随的口服抗抑郁药。

[2324] 5.6血压升高

[2325] SPRAVATO在所有推荐剂量下引起收缩压和/或舒张压(BP)升高。在SPRAVATO施用之后约40分钟BP峰值升高并持续大约4小时[参见不良反应(6.1)]。

[2326] 在治疗的前4周期间施用至少一次之后,在前1.5小时,大约8%至17%的接受SPRAVATO治疗的患者和1%至3%的接受安慰剂治疗的患者经历超过40mmHg的收缩压和/或

25mmHg的舒张压的增加。即使在先前施用的情况下观察到较小的血压影响,也可在任何施用剂量之后发生血压的显著升高。SPRAVATO在BP或颅内压的升高对其造成严重风险(例如,动脉瘤性血管疾病、动静脉畸形、脑内出血病史)的患者中是禁闭的[参见“禁忌症”(4)]。在开具SPRAVATO处方之前,应仔细评估患有其他心血管和脑血管病症的患者,以确定SPRAVATO的潜在益处是否超过其风险。

[2327] 在施用SPRAVATO之前评估BP。对于在施用SPRAVATO之前BP升高的患者(作为一般性指导:>140/90mmHg),延迟SPRAVATO治疗的决定应考虑个体患者的益处和风险的平衡。

[2328] 在SPRAVATO施用之后,应监测BP至少2小时[参见剂量和施用(2.1、2.4)]。在给药后40分钟左右测量血压,随后根据临床需要测量血压直到值下降。如果BP仍然很高,则迅速向BP管理经验丰富的从业者寻求援助。立即将经历高血压危象症状(例如,胸痛、呼吸急促)或高血压性脑病(例如,突然剧烈头痛、视力障碍、癫痫发作、意识减退或局灶性神经功能缺损)的患者转诊至紧急护理。

[2329] 密切监测血压,伴随使用SPRAVATO和精神兴奋药或单胺氧化酶抑制剂(MAOI)[参见药物相互作用(7.2、7.3)]。

[2330] 在患有高血压性脑病病史的患者中,需要进行更密集的监测,包括更频繁的血压和症状评估,因为这些患者发展为脑病的风险增加,即使血压略有升高。

[2331] 5.7认知损害

[2332] 短期认知损害

[2333] 在对健康志愿者的研究中,单剂量的SPRAVATO在给药后40分钟引起认知表现下降。与接受安慰剂治疗的受试者相比,接受SPRAVATO治疗的受试者需要更多努力以在给药后40分钟完成认知测试。在给药后2小时,SPRAVATO和安慰剂之间的认知表现和精神努力相当。给药后4小时之后的睡眠相当。

[2334] 长期认知损害

[2335] 据报道,长期认知和记忆损害与氯胺酮反复误用或滥用有关。在一年的开放标签安全性研究中未观察到SPRAVATO鼻腔喷雾对认知功能的不良反应;然而,SPRAVATO的长期认知影响尚未评估超过一年。

[2336] 5.8驾驶和操作机械的能力受损

[2337] 进行两个安慰剂对照研究以评估SPRAVATO对驾驶能力的影响[参见临床研究(14.3)]。在给药后6小时和18小时,SPRAVATO 84mg的影响与安慰剂相当。然而,在其中一项研究中,由于SPRAVATO相关的不良反应,因此两名接受SPRAVATO治疗的受试者在给药后8小时中止驾驶测试。

[2338] 在SPRAVATO施用之前,指示患者直到睡个好觉后第二天前不要参与需要完全精神警觉性和运动协调的潜在的危险活动,诸如驾驶机动车辆或操作机械。在用SPRAVATO治疗后,将需要安排把患者运送回家。

[2339] 5.9溃疡性或间质性膀胱炎

[2340] 据报道,患有溃疡性或间质性膀胱炎的病例存在于长期不按标签使用或氯胺酮误用/滥用的个体中。在用SPRAVATO鼻腔喷雾的临床研究中,接受SPRAVATO治疗的患者出现下尿路症状(尿频、尿痛、尿急、夜尿和膀胱炎)的比率高于接受安慰剂治疗的患者[参见不良反应(6)]。在包括治疗长达一年的任何研究中均未观察到与艾司氯胺酮相关的间质性膀胱

炎病例。

[2341] 监测在用SPRAVATO治疗的过程期间的尿道和膀胱症状,并根据临床需要咨询适当的医疗保健提供者。

[2342] 5.10 胚胎-胎儿毒性

[2343] 基于已公布的来自用氯胺酮(arketamine和艾司氯胺酮的外消旋混合物)治疗的妊娠动物的发现,当施用给孕妇时,SPRAVATO可造成胎儿伤害。建议孕妇注意婴儿在子宫内暴露于SPRAVATO的潜在风险。建议具有生殖潜力的妇女考虑妊娠计划和预防[参见在特定群体中的使用(8.1、8.3)]。

[2344] 6 不良反应

[2345] 以下不良反应在标签的其他小节中更详细地讨论:

- [2346] • 镇静[参见警告和预防措施(5.1)]
- [2347] • 解离[参见警告和预防措施(5.2)]
- [2348] • 血压升高[参见警告和预防措施(5.6)]
- [2349] • 认知损害[参见警告和预防措施(5.7)]
- [2350] • 驾驶和操作机械的能力受损[参见警告和预防措施(5.8)]
- [2351] • 溃疡性或间质性膀胱炎[参见警告和预防措施(5.9)]
- [2352] • 胚胎-胎儿毒性[参见警告和预防措施(5.10)]

[2353] 6.1 临床试验经验

[2354] 由于临床试验是在广泛不同的条件下进行的,因此无法将在一种药物的临床试验中观察到的不良反应率直接与在另一种药物的临床试验中观察到的不良反应率进行比较,并且可能无法反映在临床实践中观察到的不良反应率。

[2355] 患者暴露

[2356] 通过五项3期研究(3项短期研究和2项长期研究)和一项2期剂量范围研究,评估了诊断患有难治性抑郁症(TRD)的1709名患者的SPRAVATO安全性[参见临床研究(14.1、14.2)]。在完成的3期研究中,所有接受SPRAVATO治疗的患者中,479名(30%)接受至少6个月的治疗,并且178名(11%)接受至少12个月的治疗。

[2357] 导致中止治疗的不良反应

[2358] 在成人<65岁的短期研究中(研究1与另一项4周研究汇总),由于不良反应而中止治疗的比例在接受SPRAVATO加口服AD的患者中为4.6%,相比之下在接受安慰剂鼻腔喷雾加口服AD的患者中为1.4%。对于≥65岁的成人,比例分别为5.6%和3.1%。在长期维持研究的研究2中,对于在维持期接受SPRAVATO加口服AD和安慰剂鼻腔喷雾加口服AD的患者,由于不良反应而导致的中止率类似,分别为2.6%和2.1%。在所有3期研究中,导致2名以上患者中止SPRAVATO的不良反应是(按频率顺序):焦虑(1.2%)、抑郁(0.9%)、血压升高(0.6%)、头晕(0.6%)、自杀意念(0.5%)、解离(0.4%)、恶心(0.4%)、呕吐(0.4%)、头痛(0.3%)、肌无力(0.3%)、眩晕(0.2%)、高血压(0.2%)、惊恐发作(0.2%)和镇静(0.2%)。

[2359] 最常见的不良反应

[2360] 在用SPRAVATO加口服AD治疗的TRD患者中最常见的观察到的不良反应(发生率≥5%,并且至少为安慰剂鼻腔喷雾加口服AD的两倍)是解离、头晕、恶心、镇静、眩晕、感觉迟

钝、焦虑、昏睡、血压升高、呕吐和酒醉感。表3示出了在以任何剂量用SPRAVATO加口服AD治疗的TRD患者中发生的不良反应发生率,并且大于用安慰剂鼻腔喷雾加口服AD治疗的患者。

表 3: 在以任何剂量用 SPRAVATO+口服 AD 治疗的 TRD 患者中, 不良反应发生率 ≥2%, 并且比率大于用安慰剂鼻腔喷雾+口服 AD 治疗的患者

	SPRAVATO+口服 AD (N=346)	安慰剂+口服 AD (N=222)
心脏疾病		
心动过速*	6 (2%)	1 (0.5%)
耳及迷路疾病		
眩晕*	78 (23%)	6 (3%)
胃肠道疾病		
便秘	11 (3%)	3 (1%)
痢疾	23 (7%)	13 (6%)
口干	19 (5%)	7 (3%)
恶心	98 (28%)	19 (9%)
[2361] 呕吐	32 (9%)	4 (2%)
一般异常及施药部位状况		
情志失调	12 (3%)	0 (0%)
酒醉感	19 (5%)	1 (0.5%)
调查研究		
血压升高*	36 (10%)	6 (3%)
神经系统疾病		
头晕*	101 (29%)	17 (8%)
发音障碍*	15 (4%)	0 (0%)
味觉障碍*	66 (19%)	30 (14%)
头痛*	70 (20%)	38 (17%)
感觉迟钝*	63 (18%)	5 (2%)
昏睡*	37 (11%)	12 (5%)
精神损害	11 (3%)	2 (1%)
镇静*	79 (23%)	21 (9%)
震颤	12 (3%)	2 (1%)
精神疾病		
焦虑*	45 (13%)	14 (6%)
解离*	142 (41%)	21 (9%)
极其兴奋的心情	15 (4%)	2 (1%)
失眠症	29 (8%)	16 (7%)
[2362] 肾及泌尿道疾病		
尿频	11 (3%)	1 (0.5%)
呼吸道、胸部及纵膈疾病		
鼻腔不适*	23 (7%)	11 (5%)
口咽痛	9 (3%)	5 (2%)
咽喉刺激	23 (7%)	9 (4%)
皮肤及皮下组织异常		
多汗	14 (4%)	5 (2%)

[2363] *将以下术语组合:

[2364] 焦虑包括:躁动;预期焦虑;焦虑;恐惧;紧张不安感;易怒;神经质;惊恐发作;张紧

- [2365] 血压升高包括:舒张压升高;血压升高;收缩压升高;高血压
- [2366] 解离包括:妄想知觉;人格解体/现实解体障碍;现实解体;复视;解离;感觉迟钝;感觉寒冷;感觉热;体温变化的感觉;幻觉;幻听;幻视;听觉过敏;错觉;眼部不适;口腔感觉迟钝;感觉异常;口腔感觉异常;咽部感觉异常;畏光;时间感知改变;耳鸣;视力模糊;视觉损害
- [2367] 头晕包括:头晕;用力性头晕;直立性眩晕;手术性头晕
- [2368] 发音障碍包括:发音障碍;语速缓慢;语言障碍
- [2369] 味觉障碍包括:味觉障碍;味觉减退
- [2370] 头痛包括:头痛;窦性头痛
- [2371] 感觉迟钝包括:感觉迟钝;口服感觉迟钝、牙齿感觉迟钝、咽部感觉迟钝
- [2372] 昏睡包括:疲劳;昏睡
- [2373] 鼻腔不适包括:鼻结痂;鼻腔不适;鼻干;鼻瘙痒
- [2374] 镇静包括:意识变更状态;睡眠过度;镇静;嗜睡
- [2375] 心动过速包括:期外收缩;心率增加;心动过速
- [2376] 眩晕包括:眩晕;位置性眩晕
- [2377] 镇静
- [2378] 通过不良事件报告并使用改良观察仪的警觉性/镇静量表 (MOAA/s) 来评估镇静。在MOAA/s量表中,5意指“对正常语调说出的名字反应迅速”,并且0意指“斜方肌挤压疼痛之后无反应”。认为给药前MOAA/s的任何降低指示镇静的存在,并且在短期试验期间,与安慰剂相比,使用艾司氯胺酮的更多数量患者发生了此类降低(表4)。在固定剂量研究中观察到与剂量相关的镇静发生率增加[参见警告和预防措施(5.1)]。
- [2379] 表4:年龄<65岁患者的双盲随机安慰剂对照固定剂量研究和年龄≥65岁患者的双盲随机安慰剂对照灵活剂量研究中的镇静 (MOAA/s<5) 发生率

	患者<65岁			患者≥65岁	
	安慰剂+口服 AD	SPRAVATO+口服 AD		安慰剂+口服 AD	SPRAVATO+口服 AD
		56mg	84mg		28mg 至 84mg
[2380] 患者数量*	N=112	N=114	N=114	N=63	N=72
镇静 (MOAA/s<5)	11%	50%	61%	19%	49%

[2381] *用MOAA/s评估的患者

[2382] 解离/感知变化

[2383] SPRAVATO可引起离解症状(包括现实解体和人格解体)和感知变化(包括时间和空间的失真以及错觉)。在临床试验中,解离是短暂的,并且发生在给药当天。通过不良事件报告和临床医生主持的解离状态量表(CADSS)调查问卷评估解离。大于4的CADSS总分表明存在解离症状,并且在短期试验期间,与安慰剂相比,使用艾司氯胺酮的更多数量患者此类评分增加到4或更多(参见表5)。在固定剂量研究中观察到解离症状发生率的剂量相关增加(CADSS总分>4)。表5示出了年龄<65岁成年人的双盲随机安慰剂对照固定剂量研究和年龄≥65岁患者的双盲随机安慰剂对照灵活剂量研究中的解离(CADSS总分>4)发生率。

[2384] 表5:双盲随机安慰剂对照研究(患者<65岁的固定剂量研究,患者≥65岁的灵活剂量研究)中的解离(CADSS总分>4)发生率

	患者<65岁			患者≥65岁	
	安慰剂+口服AD	SPRAVATO+口服AD		安慰剂+口服AD	SPRAVATO+口服AD
		56mg	84mg		28mg至84mg
[2385] 患者人数	N=113	N=113	N=116	N=65	N=72
CADSS总分>4并且变化>0	5%	61%	69%	12%	75%

[2386] *用CADSS评估的患者数量

[2387] 血压升高

[2388] 在接受SPRAVATO加口服抗抑郁药的患者中,收缩压和舒张压(SBP和DBP)随时间推移的安慰剂调节平均增加在给药后40分钟时SBP为约7mmHg至9mmHg,DBP为4mmHg至6mmHg,并且在给药后1.5小时时SBP为2mmHg至5mmHg,DBP为1mmHg至3mmHg(表6)。

[2389] 表6:在TRD治疗中,SPRAVATO+口腔AD与安慰剂鼻腔喷雾+口腔AD相比,双盲随机对照短期试验中血压升高

	患者<65岁		患者≥65岁	
	SPRAVATO+口服AD N=346	安慰剂+口服AD N=222	SPRAVATO+口服AD N=72	安慰剂+口服AD N=65
[2390] 收缩压				
≥180mmHg	9(3%)	---	2(3%)	1(2%)
增加≥40mmHg	29(8%)	1(0.5%)	12(17%)	1(2%)
舒张压				
≥110mmHg	13(4%)	1(0.5%)	---	---
增加≥25mmHg	46(13%)	6(3%)	10(14%)	2(3%)

[2391] 恶心和呕吐

[2392] SPRAVATO可引起恶心和呕吐(表7)。这些事件中的大多数发生在给药当天,并在同一天消退,其中在给药疗程期间的大多数受试者中的中值持续时间不超过1小时。在短期研究中,从治疗的第一周开始,报告的恶心和呕吐的比率在给药疗程期间随时间推移而降低,在长期治疗中也是随时间推移而降低(表7)。

[2393] 表7:双盲随机对照固定剂量研究中恶心和呕吐的发生率和严重程度

治疗(+口服AD)	恶心			呕吐	
	N	所有	重度	所有	重度
[2394] SPRAVATO 56mg	115	31(27%)	0	7(6%)	0
SPRAVATO 84mg	116	37(32%)	4(3%)	14(12%)	3(3%)
安慰剂鼻腔喷雾	113	12(11%)	0	2(2%)	0

[2395] 嗅觉

[2396] 评估随时间推移的嗅觉;在研究2的双盲维持期期间,在用SPRAVATO加口服AD治疗

的患者与用安慰剂鼻腔喷雾加口服AD治疗的患者之间未观察到差异[参见临床研究(14.2)]。

[2397] 7药物相互作用

[2398] 7.1中枢神经系统抗抑郁药

[2399] 伴随使用CNS抗抑郁药(例如,苯并二氮卓类、阿片类、酒精)可增加镇静[参见警告和预防措施(5.1)]。密切监测伴随使用SPRAVATO与CNS抗抑郁药的镇静。

[2400] 7.2精神兴奋药

[2401] 伴随使用精神兴奋药(例如,苯丙胺类、哌甲酯、莫达非尼、阿莫达非尼)可升高血压[参见警告和预防措施(5.6)]。密切监测伴随使用SPRAVATO和精神兴奋药时的血压。

[2402] 7.3单胺氧化酶抑制剂(MAOI)

[2403] 伴随使用单胺氧化酶抑制剂(MAOI)可升高血压[参见警告和预防措施(5.6)]。密切监测伴随使用SPRAVATO和MAOI时的血压。

[2404] 8在特定群体中的使用

[2405] 8.1怀孕

[2406] 妊娠暴露注册表

[2407] 存在妊娠暴露注册表,其监测妊娠期间暴露于抗抑郁药(包括SPRAVATO)的妇女的妊娠结果。鼓励医疗保健提供者拨打1-844-405-6185或在线访问<https://womensmentalhealth.org/clinical-and-research-programs/pregnancyregistry/antidepressants/>联系国家抗抑郁药妊娠登记来对患者进行注册。

[2408] 风险汇总

[2409] 在妊娠期间不推荐SPRAVATO。关于孕妇使用SPRAVATO的数据不足以得出任何与药物相关的重大出生缺陷、流产或不良母儿结果风险的结论。基于已公布的来自用氯胺酮(arketamine和艾司氯胺酮的外消旋混合物)治疗的妊娠动物的发现,当施用给孕妇时,SPRAVATO可造成胎儿伤害(参见数据)。建议孕妇注意婴儿在子宫内暴露于SPRAVATO的潜在风险。母亲在妊娠期存在与未治疗的抑郁相关的风险(参见临床注意事项)。如果妇女在用SPRAVATO治疗期间妊娠,则应中止用艾司氯胺酮治疗,并且告知患者对胎儿的潜在风险。

[2410] 对妊娠灵长类动物公布的研究表明,在脑发育峰值期间施用阻断N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体的药物增加了后代发育的脑中的神经元凋亡。没有与人类妊娠末三个月之前的时期对应的灵长类动物的妊娠暴露数据[参见在特定群体中的使用(8.2)]。

[2411] 在对兔的胚胎-胎儿繁殖研究中,当氯胺酮以未观察到的不良反应水平(NOEL)鼻内施用时,估计的艾司氯胺酮暴露是最大推荐人剂量(MRHD)84mg/天下暴露的0.3倍,在母体毒性剂量下注意到胸骨畸形。此外,将艾司氯胺酮鼻内施用于妊娠和哺乳期间的妊娠大鼠的暴露类似于MRHD下的暴露,导致幼鼠在断奶前期期间的感觉运动发育延迟,并且断奶后的运动活动减少。

[2412] 对于指定人群,重大出生缺陷和流产的估计背景风险未知。所有怀孕都有出生缺陷、流产或其他不良后果的背景风险。在美国普通人群中,临床公认的妊娠中重大出生缺陷和流产的估计背景风险分别为2%至4%和15%至20%。

[2413] 临床注意事项

[2414] 疾病相关的母亲和/或胚胎-幼儿风险

[2415] 一项前瞻性的纵向研究跟踪了201名患有重性抑郁障碍病史的孕妇,这些孕妇在妊娠开始时处于正常状态并服用抗抑郁药。妊娠期间中止抗抑郁药的妇女比继续施用抗抑郁药的妇女更有可能经历重度抑郁症的复发。当在妊娠期间和产后中止或改变用抗抑郁药进行的治疗时,考虑未治疗的抑郁风险。

[2416] 数据

[2417] 动物数据

[2418] 基于公布的数据,当在妊娠末三个月用外消旋氯胺酮以麻醉剂量水平静脉内施用治疗雌性猴时,在其胎儿脑中观察到神经元细胞死亡。该脑发育时期转化为人类妊娠末三个月。这些发现的临床意义尚不清楚;然而,对幼年动物的研究表明,神经凋亡与长期认知缺陷相关。

[2419] 在器官发生期间将外消旋氯胺酮以15mg/kg/天、50mg/kg/天和150mg/kg/天的剂量鼻内施用于妊娠大鼠。大鼠胚胎-胎儿毒性的未观察到的不良反应水平(NOEL)的最高剂量为150mg/kg/天。据估计,50%的暴露来自艾司氯胺酮,与艾司氯胺酮血浆暴露相关的NOEL(AUC)是MRHD 84mg/天下暴露的AUC的12倍。在妊娠兔中,外消旋氯胺酮从受孕第6天到第18天以10mg/kg/天、30mg/kg/天和100mg/kg/天的剂量鼻内施用。在给药5天之后,由于妊娠兔的死亡率过高,因此高剂量从100mg/kg降低至50mg/kg。在 ≥ 30 mg/kg/天的剂量下观察到骨骼畸形,这是母体毒性的。骨骼畸形的NOEL与血浆艾司氯胺酮暴露(AUC)相关联,该血浆艾司氯胺酮暴露是MRHD 84mg/天下暴露的AUC的0.3倍。

[2420] 在妊娠和哺乳期间以相当于4.5mg/kg/天、15mg/kg/天和45mg/kg/天(基于200克大鼠)的鼻内剂量向妊娠大鼠施用艾司氯胺酮分别产生的AUC暴露是MRHD 84mg/天的0.07倍、0.5倍和0.7倍。在 ≥ 15 mg/kg/天的剂量下观察到母体毒性。此外,在断奶前期期间,在所有剂量下,在幼鼠中均观察到达到Preyer反应反射的年龄有剂量依赖性延迟。从出生后第(PND)9天开始测试这种感官/运动发育测量,并且与大多数对照动物的PND 14相比,治疗组中PND 19的影响标准化。在断奶前期期间,在幼鼠中观察到这种感觉/运动反应延迟不存在NOEL。在断奶前期期间,在 ≥ 15 mg/kg的剂量下观察到运动活动降低,这是MRHD 84mg/天下人暴露的0.5倍。在断奶前期期间,母体毒性和运动活动减少的NOEL为4.5mg/kg/天,这与血浆暴露(AUC)相关,该血浆暴露(AUC)是MRHD 84mg/天下AUC暴露的0.07倍。

[2421] 8.2哺乳期

[2422] 风险汇总

[2423] 艾司氯胺酮存在于人乳中。没有关于SPRAVATO对母乳喂养婴儿或乳汁生产的影响的数据。对幼年动物公布的研究报告了神经毒性(参见数据)。由于神经毒性的潜力,因此建议患者在用SPRAVATO治疗期间不推荐母乳喂养。

[2424] 数据

[2425] 公布的幼年动物研究表明,在快速的脑生长或突触发生期间施用阻断NMDA受体的药物诸如氯胺酮导致发育中的脑中广泛的神经元和少突胶质细胞损失以及突触形态和神经发生的改变。基于对物种的比较,据信易受这些变化影响的窗口与妊娠期末三个月至生命最初几个月的暴露相关联,但该窗口可延伸到人类的大约3岁。

[2426] 8.3有生育潜力的女性和男性

[2427] 避孕措施

[2428] 基于公布的动物繁殖研究,SPRAVATO在施用给孕妇时可引起胚胎-胎儿伤害[参见警告和预防措施(5.10)以及在特定人群中的使用(8.1)]。然而,这些动物发现如何与用推荐的临床剂量治疗的具有生殖潜力的女性相关并不清楚。在用SPRAVATO治疗期间,考虑具有生殖潜力的女性的妊娠计划和预防。

[2429] 8.4儿童使用

[2430] 尚未确定SPRAVATO对与儿童患者的安全性和有效性。

[2431] 8.5老年人使用

[2432] 在暴露于SPRAVATO的3期临床研究中的患者总数(N=1601)中,194名(12%)为65岁及以上,并且25名(2%)为75岁及以上。在65岁及以上的患者和65岁以下的患者之间未观察到安全性特征的总体差异。

[2433] 与年轻成人患者相比,老年患者的艾司氯胺酮 $C_{\max}$ 和AUC平均值更高[参见临床药理学(12.3)]。

[2434] 在4周的随机双盲研究中评估SPRAVATO在老年人患者中治疗TRD的疗效,该研究在≥65岁的患者中比较了灵活给药的鼻内SPRAVATO加新开始的口服抗抑郁药与鼻内安慰剂加新开始的口服抗抑郁药的疗效。SPRAVATO以28mg开始每周两次,并且可滴定至56mg或84mg,每周两次施用。在四周结束时,在蒙哥马利-阿斯伯格抑郁评定量表(MADRS)中从基线到第4周变化的主要疗效终点的组之间不存在统计学显著差异。

[2435] 8.6肝功能不全

[2436] 与具有正常肝功能的患者相比,患有中度肝功能不全的患者的艾司氯胺酮平均AUC和 $t_{1/2}$ 值更高[参见临床药理学(12.3)]。可能需要长时间监测患有中度肝功能不全的接受SPRAVATO治疗的患者的不良反应。

[2437] 尚未对严重肝功能不全(Child-Pugh C级)的患者进行SPRAVATO研究。不推荐在该群体中使用[参见临床病理学(12.3)]。

[2438] 9药物滥用和依赖

[2439] 9.1受控物质

[2440] SPRAVATO含有盐酸艾司氯胺酮、氯胺酮的(S)-对映体和《受控物质法》附表III的受控物质。

[2441] 9.2滥用

[2442] 具有药物滥用或依赖病史的个体可能具有更大的滥用和误用SPRAVATO的风险。滥用是药物因其心理或生理影响而有意的、非治疗性的使用,即使是一次。误用是指个体出于治疗目的,以非医疗保健提供者规定的方式或未为其规定的方式故意使用药物。在有物质使用障碍(包括酒精)病史的个体使用之前,建议仔细考虑。

[2443] SPRAVATO可产生多种症状,包括焦虑、烦躁不安、迷失方向、失眠、闪回、幻觉以及漂浮、分离和“魂不守舍”的感觉。推荐监测滥用和误用的迹象。

[2444] 滥用潜在研究

[2445] 在娱乐性多药使用者(n=34)中进行了一项关于SPRAVATO和氯胺酮的交叉双盲滥用潜力研究,这些使用者曾使用过包括氯胺酮的改变认知的药物。氯胺酮(arketamine和艾司氯胺酮的外消旋混合物)是附表III的受控物质并且具有已知的滥用潜力。在该研究中,单剂量鼻内SPRAVATO(84mg和112mg,分别为最大推荐剂量和最大推荐剂量的1.3倍)的平均

“此刻药物嗜好”和“再次服用药物”评分类似于静脉内施用氯胺酮(在40分钟内输注0.5mg/kg)对照组的这些评分。然而,与安慰剂组相比,SPRAVATO和氯胺酮组中的这些评分更大。与84mg剂量的鼻内SPRAVATO和静脉内施用氯胺酮剂量相比,112mg剂量的鼻内SPRAVATO与显著更高的“产生幻觉”、“漂浮”、“分离”和“魂不守舍”评分相关。

[2446] 9.3依赖

[2447] 据报道,长期使用氯胺酮会造成身体依赖。身体依赖是作为生理性适应的结果,响应于重复使用的药物而发展的状态,表现为突然中止或药物剂量显著减少之后的戒断迹象和症状。在艾司氯胺酮治疗停止之后4周内没有捕获到戒断症状。据报道,长时间中止频繁使用(超过一周)的大剂量氯胺酮之后出现戒断症状。如果艾司氯胺酮被类似地滥用,则可能发生此类戒断症状。据报道,与每日摄入大量氯胺酮相关的戒断症状包括嗜欲、疲劳、食欲不振和焦虑。因此,监测接受SPRAVATO治疗的患者在药物中止后的症状和身体依赖迹象。

[2448] 据报道,长期使用氯胺酮会造成耐受性。耐受性是一种生理状态,其特征在于在重复施用之后对药物的反应降低(即,需要较高剂量的药物来产生与曾经以较低剂量获得的效果相同的效果)。长期使用艾司氯胺酮将预期具有类似的耐受性。

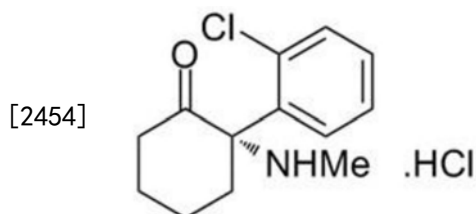
[2449] 10药物过量

[2450] 过剂量的管理

[2451] 艾司氯胺酮过剂量没有特异性解毒剂。在过剂量的情况下,应考虑多种药物参与的可能性。联系认证毒物控制中心,了解关于过剂量管理的最新信息(1-800-222-1222或www.poison.org)。

[2452] 11说明书

[2453] SPRAVATO含有盐酸艾司氯胺酮、非竞争性N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂。艾司氯胺酮是外消旋氯胺酮的S对映体。化学名为(S)-2-(邻氯苯基)-2-(甲基氨基)盐酸环己酮。其分子式为 $C_{13}H_{16}ClNO \cdot HCl$,并且其分子量为274.2。其结构式为:



[2455] 盐酸艾司氯胺酮是可自由溶于水和甲醇并且可溶于乙醇的白色或几乎白色的结晶粉末。

[2456] SPRAVATO鼻腔喷雾旨在用于鼻腔给药。盐酸艾司氯胺酮作为溶液包含在鼻腔喷雾装置内的带塞玻璃瓶中。每个装置递送在0.2mL pH为4.5的澄清无色水溶液中的总共32.3mg盐酸艾司氯胺酮(相当于28mg艾司氯胺酮)的两次喷雾。

[2457] 非活性成分为一水合柠檬酸、依地酸二钠、氢氧化钠和注射用水。

[2458] 12临床药理学

[2459] 12.1作用机制

[2460] 艾司氯胺酮(外消旋氯胺酮的S对映体)是N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体(离子型谷氨酸受体)的非选择性非竞争性拮抗剂。艾司氯胺酮发挥其抗抑郁效果的机制是未知的。艾司氯胺酮(去甲艾司氯胺酮)的主要循环代谢物在同一受体处表现出较低亲和力的活性。

[2461] 12.2药效动力学

[2462] 心脏电生理学

[2463] 在60名健康受试者的随机双盲安慰剂和阳性对照(莫西沙星400mg)的4期交叉研究中评估了SPRAVATO(84mg鼻腔喷雾和40分钟内静脉内输注0.8mg/kg艾司氯胺酮)对QTc间隔的影响。在鼻内和静脉内施用艾司氯胺酮治疗组中均观察到心率的大幅增加(即,>10bpm)。来自非临床和临床数据的全部证据表明,在艾司氯胺酮的治疗剂量下缺乏临床相关QTc延长。

[2464] 12.3药代动力学

[2465] 艾司氯胺酮的暴露随着剂量从28mg到84mg而增加。 C_{max} 和AUC值的增加在28mg和56mg或84mg之间小于剂量比例,但在56mg和84mg之间几乎是剂量比例。每周两次施用后,未观察到艾司氯胺酮在血浆中积聚。

[2466] 吸收

[2467] 鼻腔喷雾施用后,平均绝对生物利用率为大约48%。

[2468] 达到最大艾司氯胺酮血浆浓度的时间为在最后一次鼻腔喷雾治疗疗程后20分钟至40分钟。

[2469] 艾司氯胺酮的受试者间变化范围对于 C_{max} 为27%至66%并且对于 AUC_{∞} 为18%至45%。艾司氯胺酮的受试者内变化对于 C_{max} 为大约15%并且对于 AUC_{∞} 为10%。

[2470] 分布

[2471] 通过静脉内途径施用的艾司氯胺酮的平均稳态分布体积为709L。

[2472] 艾司氯胺酮的蛋白质结合为大约43%至45%。

[2473] 去甲艾司氯胺酮的脑与血浆的比率是艾司氯胺酮的脑与血浆的比率的1/6至1/4。

[2474] 消除

[2475] 在鼻内施用后达到 C_{max} 之后,血浆艾司氯胺酮浓度呈双相下降,初始2小时至4小时快速下降,并且平均终末半衰期($t_{1/2}$) 在7小时至12小时范围内。艾司氯胺酮的平均清除率在静脉内施用后为约89L/小时。对于从血浆中消除主要代谢物,去甲艾司氯胺酮比艾司氯胺酮要慢。去甲艾司氯胺酮血浆浓度呈双相下降,初始4小时快速下降,并且平均终末 $t_{1/2}$ 为大约8小时。

[2476] 代谢

[2477] 艾司氯胺酮主要经由细胞色素P450 (CYP) 酶CYP2B6和CYP3A4代谢成去甲艾司氯胺酮代谢物,并且其次是CYP2C9和CYP2C19。去甲艾司氯胺酮经由CYP依赖性途径代谢,并且某些后续代谢物经历葡糖醛酸化。

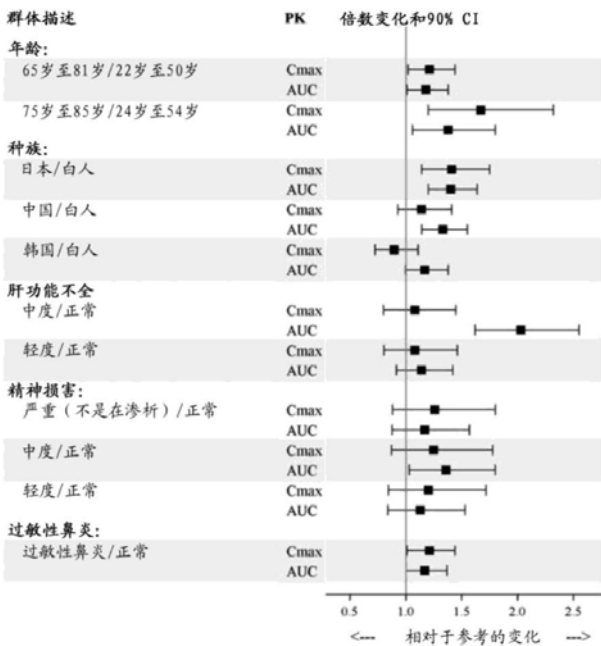
[2478] 排泄

[2479] 小于1%剂量的鼻用艾司氯胺酮以原型药物从尿液排出。静脉内施用或口服后,主要在尿液($\geq$ 放射性标记剂量的78%)中回收艾司氯胺酮衍生代谢物,并且其次是粪便($\leq$ 放射性标记剂量的2%)。

[2480] 特定群体

[2481] 特定群体中艾司氯胺酮的暴露汇总于图1中。基于群体PK分析,对于性别和总体重(>39kg至170kg),未观察到SPRAVATO鼻腔喷雾的药代动力学的显著差异。对于需要肾透析或患有严重(Child-Pugh C级)肝功能不全的患者没有用SPRAVATO鼻腔喷雾的临床经验。

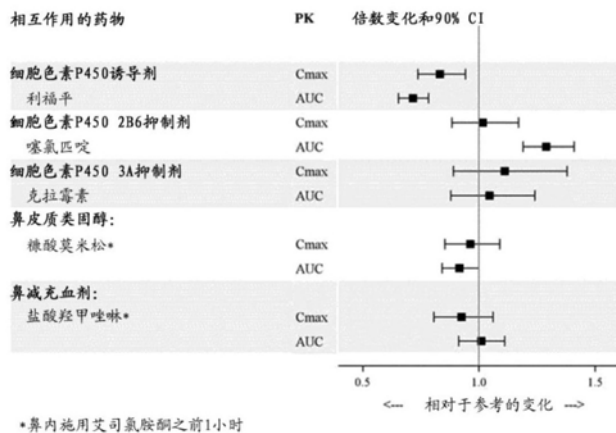
[2482]



[2483] 图 1: 特定群体对艾司氯胺酮的药代动力学的影响

[2484] 药物相互作用的研究

[2485] 其他药物对鼻内施用艾司氯胺酮的暴露的影响汇总于图2中。SPRAVATO对其他药物的暴露的影响汇总于图3中。基于这些结果,没有一种药物-药物相互作用在临床上是显著的。



[2486] 图 2: 共同施用的药物对艾司氯胺酮的药代动力学的影响

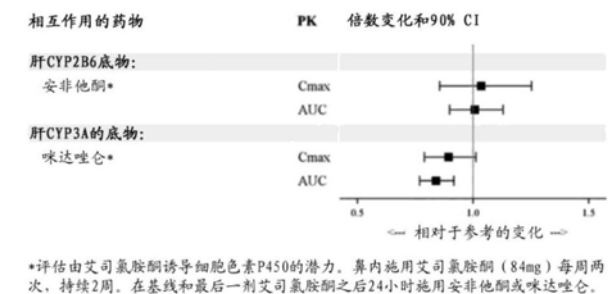


图 3: 艾司氯胺酮对共同施用的药物的药代动力学的影响

[2487] 体外研究

[2488] 酶系统: 艾司氯胺酮对人肝细胞中的CYP2B6和CYP3A4具有适度的诱导作用。艾司氯胺酮及其主要代谢物不诱导CYP1A2。艾司氯胺酮及其主要循环代谢物未示出对CYP和UGT的抑制潜力,除了去甲艾司氯胺酮对CYP3A4的弱可逆抑制作用。

[2489] 转运系统: 艾司氯胺酮不是转运蛋白P-糖蛋白(P-gp;多药耐药蛋白1)、乳腺癌耐药蛋白(BCRP)或有机阴离子转运蛋白(OATP)1_{BL}或OATP1B3。艾司氯胺酮及其主要循环代谢物不抑制这些转运蛋白或多药和毒素外排蛋白1(MATE1)和MATE2-K,或有机阳离子转运蛋白2(OCT2)、OAT1或OAT3。

[2490] 13非临床毒理学

[2491] 13.1致癌、诱变、生育能力受损

[2492] 致癌

[2493] 在2年大鼠致癌性研究中,以相当于4.5mg/kg/天、15mg/kg/天和45mg/kg/天(基于200克大鼠)的剂量每日一次鼻内施用艾司氯胺酮不会增加肿瘤的发生率。在最高剂量下,艾司氯胺酮的AUC暴露低于最大推荐人剂量(MRHD) 84mg下的人暴露(AUC)。在转基因(Tg.rasH2)小鼠的6个月的研究中,每日一次皮下施用高达75mg/kg/天的艾司氯胺酮(在第17周期间降低至40mg/kg/天)不会增加肿瘤的发生率。

[2494] 诱变

[2495] 在Ames测试中,外消旋氯胺酮在进行代谢活化或不进行代谢活化的情况下不是诱变的,但在存在代谢活化的情况下在体外小鼠淋巴瘤测试中呈阳性。在小鼠体内骨髓微核测试中,腹膜内注射的氯胺酮未显示出遗传毒性特性。

[2496] 在存在代谢活化的情况下的体外微核测试筛选中观察到艾司氯胺酮的遗传毒性效应。然而,在大鼠肝细胞的体内Comet测定中,静脉内施用的艾司氯胺酮没有遗传毒性特性。

[2497] 生育能力受损

[2498] 在交配前、整个交配期间以及妊娠的最多第7天,向雄性大鼠和雌性大鼠鼻内施用艾司氯胺酮,剂量相当于4.5mg/kg/天、15mg/kg/天和45mg/kg/天(基于200克大鼠),分别为基于平均AUC暴露的最大推荐人剂量(MRHD) 84mg/天的大约0.05倍、0.3倍和0.6倍。在45mg/kg/天的高剂量下观察到发情周期不规律,并且在≥15mg/kg/天的剂量下观察到交配时间增加,但对交配或生育能力指数没有总体影响。交配和生育能力的未观察到的不良反应水平(NOAE)为45mg/kg/天,其为MRHD 84mg/天下的艾司氯胺酮暴露的0.6倍。

[2499] 13.2动物毒理学和/或药理学

[2500] 神经毒性

[2501] 在对成年雌性大鼠鼻内施用艾司氯胺酮的单剂量神经元毒性研究中,对于200克大鼠,在高达45mg/kg的估计剂量等效量下在脑中未发现神经元空泡化,其中AUC和C_{max}的临床暴露的安全裕度分别为MRHD 84mg/天的1.8倍和4.5倍。在向成年雌性大鼠鼻内施用艾司氯胺酮的第二单剂量神经毒性研究中,对于200克大鼠,在高达270mg/kg的剂量等效量下没有发现神经元坏死,安全裕度分别为MRHD 84mg/天下的AUC和C_{max}暴露的18倍和23倍。在该研究中未检查神经元空泡化。

[2502] 在成年大鼠的单剂量神经元毒性研究中,以60mg/kg的剂量皮下施用外消旋氯胺

酮引起了脑的脾后皮质的层I中的神经元空泡化而没有神经元坏死。本研究中用于空泡化的NOAEL为15mg/kg。据估计,50%的暴露来自艾司氯胺酮,神经元空泡化的NOAEL暴露分别是MRHD 84mg/天/下的临床暴露的AUC和C_{max}的1.6倍和4.5倍,神经元坏死的NOAEL暴露分别是其的10倍和16倍。这些发现与人类的相关性是未知的。

[2503] 14临床研究

[2504] 14.1难治性抑郁症

[2505] 短期研究

[2506] 在随机安慰剂对照双盲多中心短期(4周)3期研究(研究1;NCT02418585)对患有难治性抑郁症(TRD)的18至<65岁的成年患者进行SPRAVATO评估。研究1中的患者满足DSM-5的重性抑郁障碍(MDD)标准,并且当前处于抑郁发作中,对至少两种不同的具有足够剂量和持续时间的抗抑郁药没有充分反应。在中止先前的抗抑郁药治疗之后,将研究1中的患者随机化以接受每周两次剂量的鼻内SPRAVATO(灵活剂量;56mg或84mg)或鼻内安慰剂。所有患者也接受新开始的每日口服抗抑郁药(AD)的开放标签伴随治疗(度洛西汀、艾司西酞普兰、舍曲林或文拉法辛缓释剂,如研究人员基于患者先前的治疗病史所确定的)。基于研究人员的判断,从第二剂量开始,SPRAVATO可被滴定至高达84mg。

[2507] 研究1中的患者的人口统计学和基线疾病特征对于SPRAVATO和安慰剂鼻腔喷雾组是相似的。患者的中位年龄为47岁(范围为19岁至64岁),并且为62%女性、93%白种人和5%黑种人。新开始的口服AD为32%患者SSRI和68%患者SNRI。

[2508] 在研究1中,主要疗效量度是在4周双盲诱导期结束时蒙哥马利-阿斯伯格抑郁评定量表(MADRS)总分自基线的变化。MADRS是十项临床评分量表,用于评估抑郁症状的严重程度。MADRS的评分在0至60的范围内,评分越高表明抑郁越严重。与安慰剂鼻腔喷雾加新开始的口腔AD相比,SPRAVATO加新开始的口腔AD在主要疗效量度上表现出统计优越性(参见表8)。

[2509] 表8:研究1(MMRM)中患有TRD的患者在第4周时MADRS总分自基线的主要疗效结果

[2510]	治疗组	患者人数	平均基线评分(SD)	到第4周结束时自基线的LS平均值	LS平均差值(95%CI)*
				(SE)变化	
	SPRAVATO (56mg 或 84mg) + 口服AD [†]	114	37.0(5.7)	-19.8(1.3)	-4.0 (-7.3;-0.6)
	安慰剂鼻腔喷雾+口服AD	109	37.3(5.7)	-15.8(1.3)	-

[2511] MMRM=重复测量混合效应模型;SD=标准偏差;Se=标准误差;LS平均值=最小二乘平均值;CI=置信区间;AD=抗抑郁药

[2512] *自基线的最小二乘平均变化的差值(SPRAVATO+口服AD减去安慰剂鼻腔喷雾+口服AD)

[2513] [†]SPRAVATO+口服AD在统计学上显著优于安慰剂鼻腔喷雾+口服AD

[2514] 治疗反应的时间进程

[2515] 图4示出了研究1中主要疗效测量(MADRS)的反应时间进程。在24小时观察到SPRAVATO相比于安慰剂的大部分治疗差异。在24小时和第28天之间,SPRAVATO组和安慰剂组均继续改善;各组之间的差异通常仍然存在,但在整个第28天似乎不随时间推移而增加。

在第28天,67%的随机化到SPRAVATO的患者每周接受两次84mg。

[2516]

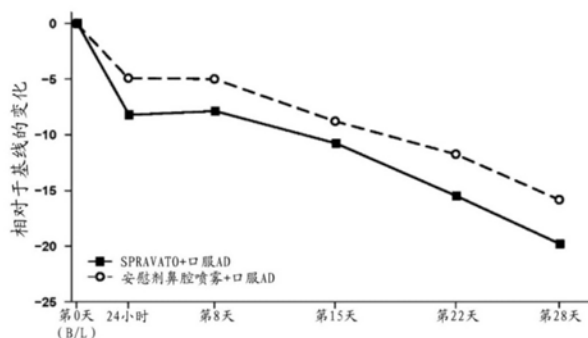


图 4: 研究 1 中患有 TRD 的患者的 MADRS 总分随时间推移自基线的最小二乘平均变化* (完整分析集) -MMRM 分析

[2517] *注意:在该灵活剂量研究中,基于疗效和耐受性将给药个体化少数受试者(<10%)每周两次将SPRAVATO剂量84mg减少至56mg。

[2518] 14.2 难治性抑郁症-长期研究

[2519] 研究2 (NCT02493868) 是对已知为SPRAVATO缓解者和反应者的18至65岁成人进行的长期随机双盲平行组多中心维持效果研究。该研究中的患者是两个短期对照试验(研究1和另一个4周试验)之一中的反应者,或者是开放标签直接登记研究中的反应者,在该研究中他们在初始4周阶段接受灵活给药的SPRAVATO (56mg或84mg,每周两次) 加上每日口服AD。

[2520] 稳定缓解被定义为过去4周中至少3周的MADRS总分 ≤ 12 。稳定反应被定义为过去4周中至少3周MADRS总分减少 $\geq 50\%$ 并且未缓解。在用SPRAVATO和口服AD治疗至少16个初始周之后,将稳定缓解者和稳定反应者分别随机化,以继续用SPRAVATO进行鼻内治疗或切换到安慰剂鼻腔喷雾,在这两种情况下继续口服他们的AD。主要研究终点是稳定缓解者组的复发时间。复发被定义为在连续2周内MADRS总分 ≥ 22 或因抑郁症恶化而住院或指示复发的任何其他临床相关事件。

[2521] 两组的人口统计学和基线疾病特征相似。患者的中位年龄为48岁(范围为19岁至64岁),并且为66%女性、90%白种人和4%黑种人。

[2522] 与施用安慰剂鼻腔喷雾加口服AD的患者相比,继续用SPRAVATO加口服AD治疗的稳定缓解患者经历统计意义上显著更长的抑郁症状复发时间(参见图5)。

[2523]

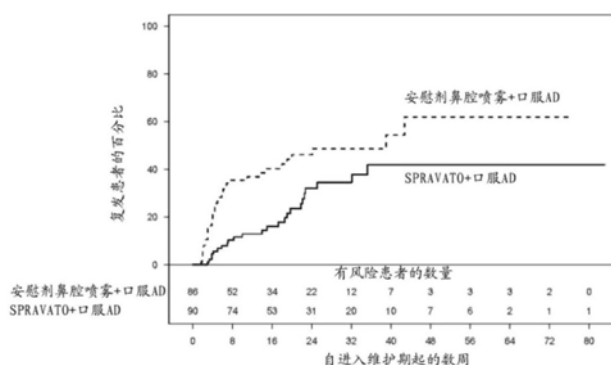


图 5: 研究 2 中患有 TRD 的患者的稳定缓解的复发时间* (完整分析集)

[2524] *注意:基于加权估计,SPRAVATO+口服AD相对于安慰剂鼻腔喷雾+口服AD的估计危险比率(95%CI)为0.49(95%CI:0.29,0.84)。然而,危险比率在整个试验中看起来不恒定。

[2525] 在稳定反应者群体中,复发时间也显著延迟。这些患者经历了比施用安慰剂鼻腔喷雾加口服AD的患者统计意义上显著更长的抑郁症状复发时间(参见图6)。

[2526]

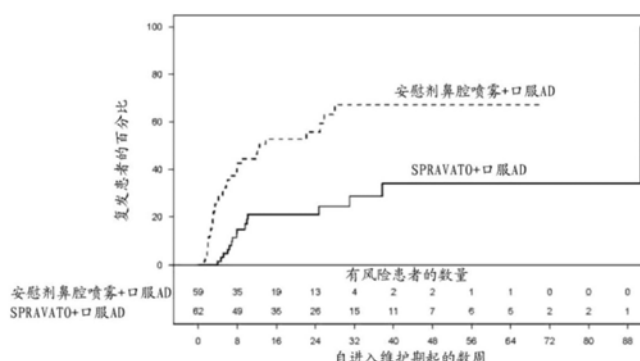


图 6: 研究 2 中 TRD 患者的稳定反应患者的复发时间* (完整分析集)

[2527] *注意:基于Cox比例风险模型,SPRAVATO+口服AD相对于安慰剂鼻腔喷雾+口服AD的估计危险比率(95%CI)为0.30(95%CI:0.16,0.55)。

[2528] 在研究2中,基于抑郁症状,大多数稳定缓解者(69%)在维护期期间的大部分时间内每隔一周接受一次给药;23%的稳定缓解者每周接受一次给药。在稳定反应者中,在维护期期间,大部分时间内,34%每隔一周接受一次给药并且55%接受每周一次给药。在随机化为SPRAVATO的患者中,39%接受56mg剂量,并且61%接受84mg剂量。

[2529] 14.3对驾驶的影响

[2530] 进行了两项研究以评估SPRAVATO对驾驶技能的影响;对患有重性抑郁障碍的成年患者的一项研究(研究3)和对健康受试者的一项研究(研究4)。通过横向位置的平均标准偏差(SDLP)(驾驶受损的量度)评估行车上路驾驶性能。

[2531] 在患有重性抑郁障碍的25名成年患者中进行的单盲安慰剂对照研究评估了单次84mg剂量的鼻内SPRAVATO对第二天驾驶时的影响以及重复施用84mg的鼻内SPRAVATO对同一天驾驶表现的影响(研究3)。对于单剂量治疗期,将含乙醇饮料用作阳性对照。给药后18小时,施用单剂量84mg剂量的SPRAVATO鼻腔喷雾之后的SFLP类似于安慰剂。对于多剂量治疗期,在第11天、第18天和第25天给药后6小时,重复施用84mg鼻内SPRAVATO之后的SFLP类似于安慰剂。

[2532] 对23名健康受试者进行随机双盲交叉安慰剂对照研究评估了单剂量84mg剂量艾司氯胺酮鼻腔喷雾对驾驶的影响(研究4)。米氮平(30mg)用作阳性对照。在SPRAVATO或米氮平施用之后8小时评估驾驶性能。SPRAVATO鼻腔喷雾施用之后8小时的SFL类似于安慰剂。两名受试者在接受SPRAVATO之后中止驾驶测试,因为在经历给药后不良反应之后感知到无法驾驶;一名受试者报告眼后压力和手脚感觉异常,另一名受试者报告头痛伴有光敏感和焦虑。

[2533] 16如何供应/存放和处理

[2534] SPRAVATO鼻腔喷雾可以盐酸艾司氯胺酮的水溶液形式存在于鼻腔喷雾装置内的带塞玻璃小瓶中。每个鼻腔喷雾装置递送总共含有28mg艾司氯胺酮(以32.3mg盐酸艾司氯胺酮提供)的两种喷雾。

[2535] SPRAVATO可用于以下呈现中:

[2536] • 56mg剂量试剂盒:包含两个28mg鼻腔喷雾装置(56mg总剂量)的单位剂量纸盒

(NDC 50458-028-02)。

[2537] • 84mg剂量试剂盒：包含三个28mg鼻腔喷雾装置(84mg总剂量)的单位剂量纸盒(NDC 50458-028-03)。

[2538] 在每个试剂盒内，每个28mg装置被单独包装在密封泡罩(NDC 50458-028-00)中。

[2539] 存储装置

[2540] 存储在20℃至25℃(68°F至77°F)下；允许范围扩大到15℃至30℃(59°F至86°F)[参见USP控制的室温]。

[2541] 处置

[2542] 根据附表III药物产品的设施规程以及适用的美国联邦、州和地方法规，SPRAVATO鼻腔喷雾装置必须以足够的安全性、责任性和正确的处置进行处理。

[2543] 17患者咨询信息

[2544] 建议患者阅读FDA批准的患者标签(药物指南)。

[2545] 镇静和解离

[2546] 通知患者SPRAVATO有可能引起镇静、离解症状、感知障碍、头晕、眩晕和焦虑。建议患者他们将需要由医疗保健提供者观察，直到这些影响消退[参见B方框警告，警告和预防措施(5.1)，警告和预防措施(5.2)]。

[2547] 滥用、误用和依赖的可能性

[2548] 建议患者SPRAVATO是美国联邦控制的物质，因为它可能被滥用或导致依赖[参见警告和预防措施(5.3)，药物滥用和依赖(9)]。

[2549] SPRAVATO风险评估和缓解策略(REMS)

[2550] SPRAYATO仅可通过称为SPRAYATO REMS的受限项目获得[参见警告和预防措施(5.4)]。通知患者以下值得注意的要求：

[2551] • 患者必须在施用之前参加SPRAYATO REMS项目。

[2552] • SPRAYATO必须在医疗保健提供者的直接观察下施用。

[2553] • 在施用SPRAYATO之后，患者必须由医疗保健提供者监测至少2小时。

[2554] 自杀想法和行为

[2555] 建议患者和护理人员寻找自杀倾向的出现，尤其是在治疗早期以及调整剂量时[参见方框警告和警告和预防措施(5.5)]。

[2556] 血压升高

[2557] 建议患者SPRAYATO会导致血压升高。通知患者在治疗疗程之后，应建议他们可能需要由医疗保健提供者观察，直到这些影响消退[参见警告和预防措施(5.6)]。

[2558] 驾驶和操作机械的能力受损

[2559] 警告患者SPRAYATO可能损害他们驾驶或操作机械的能力。指示患者直到睡个好觉后第二天前不要参与需要完全精神警觉性和运动协调的潜在的危险活动，诸如驾驶机动车辆或操作机械。建议患者在每个治疗疗程之后将需要某人送他们回家[参见警告和预防措施(5.8)]。

[2560] 怀孕

[2561] 建议孕妇和具有生殖潜力的妇女对胎儿的潜在风险。如果患者妊娠或打算在用SPRAYATO治疗期间妊娠，则建议患者通知他们的医疗保健提供者。建议患者存在监测妊娠

期间暴露于SPRAVATO的妇女的妊娠结果的妊娠暴露登记。[参见在特定群体中的使用(8.1)]。

[2562] 哺乳期

[2563] 建议妇女在用SPRAVATO治疗期间不母乳喂养[参见在特定人群中的使用(8.2)]。

[2564] 由以下公司制造：

[2565] Renaissance Lakewood LLC

[2566] Lakewood,NJ,08701

[2567] 为以下公司制造：

[2568] Janssen Pharmaceuticals,Inc.

[2569] Titusville,NJ,08560

[2570] ©2019Janssen Pharmaceutical Companies

[2571]

药物指南 SPRAVATO™ (sprah vah' toe) CIII (艾司氯胺酮) 鼻腔喷雾
我应该知道关于 SPRAVATO 的最重要信息是什么？ SPRAVATO 可引起严重的副作用，包括： • 镇静和解离。SPRAVATO 可引起瞌睡（镇静）、疲劳、头晕、头晕感、焦虑或感觉与自己、思想、感情、空间和时间脱节（解离）。 ○ 如果您认为您不能保持清醒或者如果您认为您快要晕倒，请立即告知您的医疗保健提供者。 ○ 您的医疗保健提供者必须在服用 SPRAVATO 之后至少 2 小时监测您的严重副作用。您的医疗保健提供者将决定您何时准备好离开医疗保健机构。 • 滥用和误用。用 SPRAVATO 治疗存在滥用以及身体和心理依赖的风险。您的医疗保健提供者应在用 SPRAVATO 治疗之前和期间检查您是否有滥用和依赖的迹象。 ○ 如果您曾滥用或依赖酒精、处方药或街道毒品，请告知您的医疗保健提供者。 ○ 您的医疗保健提供者可告知您更多身体和心理依赖与药物成瘾之间的差异。 • SPRAVATO 风险评估和缓解策略（REMS）。由于镇静、解离以及滥用和误用的风险，因此 SPRAVATO 仅可通过称为 SPRAVATO 风险评估和缓解策略（REMS）项目的受限项目获得。SPRAVATO 仅能在 SPRAVATOREMS 项目中得到认证的医疗保健机构施用，并且施用给参加该项目的患者。 • 自杀想法或行动的风险增加。SPRAVATO 可导致抑郁症以及自杀想法和行为的恶化，尤其是在治疗的前几个月期间以及当剂量改变时。抑郁症和其他严重的精神疾病是自杀想法和行动的最重要原因。一些人可能具有关于自杀想法或行动的较高风险。这些包括患有抑郁症（或具有家族史）或自杀想法或行动病史的人。 我如何提防并试图防止自杀想法和行动？ ○ 密切关注情绪、行为、想法或感觉上的任何变化，尤其是突然变化，或者您是否产生了自杀想法或行动。 ○ 如果您在情绪、行为、想法或感觉方面有任何新的或突然的变化，请立即告知您的医疗保健提供者。 ○ 按计划与您的医疗保健提供者保持所有后续随访。根据需要在访视之间致电您的医疗保健提供者，尤其是当您症状有疑虑时。 如果您有以下症状中的任何症状，请立即告知您的保健提供者，尤其是如果它们是新出现的、更严重的或让您担忧的： ○ 企图自杀 ○ 抑郁症恶化 ○ 关于自杀或死亡的想法 ○ 行为或情绪的其他不寻常变化 SPRAVATO 不适用于儿童。
什么是 SPRAVATO？ SPRAVATO 是处方药，与口服抗抑郁药一起使用，用于治疗成人的难治性抑郁症（TRD）。 SPRAVATO 不用作预防或缓解疼痛（麻醉剂）的药物。尚不清楚 SPRAVATO 作为麻醉剂药品是否安全或有效。 尚不清楚 SPRAVATO 对于儿童是否安全和有效。

如果您符合以下情况，请勿服用 SPRAVATO：

- 患有血管（动脉瘤血管）疾病（包括脑、胸部、腹主动脉、臂部和腿部）
- 您的静脉和动脉之间存在异常连接（动静脉畸形）
- 具有脑出血病史
- 对艾司氯胺酮、氯胺酮或 SPRAVATO 中的任何其他成分过敏。参见本药物指南的末尾了解 SPRAVATO 中成分的完整列表。

如果您不确定您是否有上述病症中的任一种，则在服用 SPRAVATO 之前与您的医疗保健提供者沟通。

在您服用 SPRAVATO 之前，将您的所有医疗状况告知您的医疗保健提供者，包括：

- 具有心脏或脑部问题，包括：
 - 血压高（高血压）
 - 引起呼吸短促、胸痛、头晕目眩或疲劳的缓慢或快速心跳
 - 心脏病发作病史
 - 中风病史
 - 心脏瓣膜病或心力衰竭
 - 脑损伤或脑中存在压力升高的任何病症的病史
 - 有肝脏问题
 - 曾经有过称为“精神病”的病症（看见、感觉或听见不存在的事物，或相信不真实的事物）。
 - 妊娠或计划妊娠。SPRAVATO 可能伤害您的婴儿。如果您已妊娠，您不得服用 SPRAVATO。
 - 如果您在用 SPRAVATO 治疗期间妊娠，请立即告知您的医疗保健提供者。
 - 如果您能够妊娠，请与您的医疗保健提供者就用 SPRAVATO 治疗期间预防妊娠的方法沟通。
 - 对于在妊娠期间暴露于 SPRAVATO 的妇女，存在妊娠登记。登记的目的是收集关于暴露于 SPRAVATO 的妇女及其婴儿的健康情况的信息。如果您在用 SPRAVATO 治疗期间妊娠，则与您的医疗保健提供者就拨打 1-844-405-6185 或在线访问 <https://womensmentalhealth.org/clinical-and-research-programs/pregnancyregistry/antidepressants/> 进行国家抗抑郁药妊娠登记的注册沟通。
 - 正在母乳喂养或计划母乳喂养。在用 SPRAVATO 治疗期间，您不应母乳喂养。
- 将您服用的所有药物告知您的医疗保健提供者，包括处方药和非处方药、维生素和草本植物补充剂。SPRAVATO 与某些药物一起服用可引起副作用。如果您服用了中枢神经系统（CNS）抗抑郁药、精神兴奋药或单胺氧化酶抑制剂（MAOI）药物，请特别告知您的医疗保健提供者。

我将如何服用 SPRAVATO？

- 在医疗保健机构的医疗保健提供者的监督下，您将自行服用 SPRAVATO 鼻腔喷雾。您的医疗保健提供者将向您展示如何使用 SPRAVATO 鼻腔喷雾装置
- 您的医疗保健提供者将告知您将服用多少 SPRAVATO 以及您将何时服用。
- 当您的医疗保健提供者告知您时，完全遵循您的 SPRAVATO 治疗计划表。
- 在每次使用 SPRAVATO 鼻腔喷雾装置期间和之后，医疗保健提供者将对您进行检查，他们将决定您何时准备好离开医疗保健机构。
- 在服用 SPRAVATO 之后，您需要计划让护理人员或家庭成员送您回家。

[2572]

管理计划,其使用专业标签之外的风险最小化策略。REMS的要素可包括:药物指南或患者包装说明书(PPI)、提供给医疗保健提供者的宣传计划、确保安全使用的要素以及实施系统。

[2576] 需要在治疗患有抑郁症的患者以获得重要的新药物(在这种情况下为艾司氯胺酮鼻腔喷雾)的需要和减轻附表CIII产品的滥用可能性的需要之间取得平衡。下文描述了一组措施来降低滥用和转移的可能性,包括独特的有限药物分布模型和单次使用的鼻腔装置设计,使使用之后装置中剩余的药量最小化。

[2577] A. 分配艾司氯胺酮鼻腔喷雾的门诊医疗保健机构和药房的认证

[2578] 作为计划的一部分,门诊医疗保健机构和药房将得到REMS认证以能够接收和/或分配艾司氯胺酮。可经由完成登记表来实现认证,例如,通过门诊医疗保健机构或药房的授权代表来实现,该授权代表同意协调艾司氯胺酮REMS的要求。

[2579] 为了降低滥用和误用的风险,授权代表将代表门诊医疗保健机构/药房完成认证过程,并且同意建立过程和规程,以确保所有相关人员都接受了滥用和误用的潜在风险的教育,并且艾司氯胺酮将在医疗保健专业人员的监督下由患者自施用,并进行适当的给药后监测。授权代表将同意建立过程和规程,以确保艾司氯胺酮仅分配给医疗保健专业人员而不分配给患者或让患者带回家,并且不将艾司氯胺酮分销、转移、借出、销售或分配给非REMS认证的门诊医疗保健机构或门诊药房。

[2580] B. 受控分销项目

[2581] 在该计划的另一方面,艾司氯胺酮将仅通过受控分销项目提供给REMS认证的门诊医疗保健机构和药房。如本文所用,全线批发商是指购买、库存和销售制造商的完整药物产品线的批发商/分销商,除非另外指明。他们为各式各样的药房渠道提供服务。这些场所包括门诊渠道(诸如独立的药店、连锁药店、设有药房的超市、设有药房的大众商家和邮寄药房)和机构、非零售的医疗保健机构(诸如长期护理药房、医院和医生办公室)。特药分销商是指主要向医师所有/经营的诊所、医院和医院所有的门诊诊所销售特药药物的分销商。独立的医师办公室和门诊诊所是私下所有的、以社区为基础的中心,其办公空间是私人实体的直接成本,并且通常不在医院门诊部区域。特药药房是国家许可的药房,专门或主要仅为有严重健康问题需要复杂治疗的人提供药物。这些包括病症诸如癌症、丙型肝炎、类风湿性关节炎、HIV/AIDS、多发性硬化症、囊性纤维变性、器官移植、人生长激素缺乏症和血友病以及其他出血障碍。除了获得国家许可和监管之外,特药药房还应由独立的第三方诸如利用审查认可委员会(URAC®)、卫生保健鉴定委员会(ACHC)、药学时间认证中心(CPPA)或联合委员会认可,以便确保一致的护理质量。医院/机构行业级别:“医院”行业级别由全线批发商定义为具有指定用于医院的DEA注册许可证的机构,以“B”开始作为DEA行业活动代码。药房并置的地点:一些门诊心理健康诊所在心理健康诊所的实体场所设有DEA许可和注册的药房。这些封闭型药房仅给在该护理地点治疗的由HCP开出的处方进行配药。图84中示出了经批准艾司氯胺酮药物产品通过可能的医疗系统的示例性流程图。

[2582] 全线批发商和特药分销商

[2583] 将艾司氯胺酮鼻腔喷雾分销给有限数量的选定全线批发商和特药分销商,这些批发商和特药分销商在各自的执业州内获得适当的许可和美国药物执行管理局(DEA)注册。所有全线批发商和特药分销商将需要:

[2584] • 具有内部政策和过程来处理联邦和州对受控物质处理要求的所有方面,包括

“可疑订单监测”项目

[2585] • 建立过程和规程,包括对参与确保艾司氯胺酮鼻腔喷雾仅分销到医院/机构以及REMS认证的门诊药房的人员进行培训

[2586] 门诊医疗保健机构:心理健康诊所和医师办公室

[2587] 该计划还要求心理健康诊所/医师办公室指定授权代表完成如上所述的该医疗保健机构的REMS验证过程。只有在完成REMS认证之后,医疗保健机构才被允许从分销商和/或药房订购和接收产品,分配产品,并提供受监督的患者对艾司氯胺酮鼻腔喷雾的治疗。得到REMS认证的护理地点的列表将被提供给批发商/分销商合作伙伴。

[2588] 门诊药房

[2589] 希望从批发商/分销商接收产品并分配艾司氯胺酮的门诊药房将需要用指定的授权代表完成REMS认证过程,如上文针对医疗保健机构所述。

[2590] 对于没有同地/现场药房的医疗保健机构,可获得FDA许可,以允许特药药房向没有同地药房的处方从业者直接递送患者专用艾司氯胺酮鼻腔喷雾。出于REMS的目的,所有门诊医疗保健机构必须在REMS中得到认证以接收艾司氯胺酮。零售药房将不被允许从批发商/分销商接收产品并分配艾司氯胺酮。

[2591] C.REMS宣传材料

[2592] 为了通知医疗保健专业人员关于REMS项目以及艾司氯胺酮的风险和安全使用,REMS宣传资料将被分销给可能开具处方或分配艾司氯胺酮的门诊医疗保健机构和门诊药房(包括由精神病医生、心理健康专业人员以及可能处理艾司氯胺酮的药房组成的目标受众),以支持艾司氯胺酮REMS的实现。

[2593] D.REMS之外的量度

[2594] 除了上述REMS组成之外,该计划还可包括其他量度:

[2595] (i) 产品标签

[2596] 例如,USPI和使用说明将规定艾司氯胺酮应在医疗保健专业人员的监督下施用。产品标签将警告处方者,具有药物滥用或依赖病史的个体可能具有更大的滥用和误用艾司氯胺酮的风险,推荐谨慎为具有物质使用障碍病史的个体开具治疗处方,建议监测所有患者的滥用或依赖迹象,以及推荐定期重新评估所有患者的治疗益处。

[2597] 产品标签将建议处方者,在每个治疗疗程施用艾司氯胺酮期间和之后,医护保健专业人员应基于临床判断观察患者,直到患者准备好离开。此外,将包括指南,以指示患者直到第二天前不要参与潜在危险活动,诸如驾驶机动车辆或操作重型机械。

[2598] 对血压的影响

[2599] 由于在施用艾司氯胺酮的情况下观察到血压瞬时升高,因此产品标签将推荐在艾司氯胺酮给药前监测血压。对于在给药前判定血压值升高的患者(作为一般性指导:对于那些<65岁的患者,>140/90mmHg;对于≥65岁的患者,>150/90mmHg),在开始艾司氯胺酮治疗前,降低血压的生活方式和/或药理学疗法是适当的。在每次艾司氯胺酮给药之后还应监测血压,直到其返回到可接受的水平。如果血压仍然过高,则应立即向血压管理经验丰富的从业者寻求援助,并且应立即将经历高血压危险症状的患者转诊至紧急护理。

[2600] 产品标签还指示在以下患者组中使用艾司氯胺酮是禁忌的,因为血压急剧增加可造成严重风险:

- [2601] • 已知患有动脉瘤性血管疾病(包括颅内、胸或腹主动脉或外周动脉血管)的患者
- [2602] • 已知具有脑内出血病史的患者
- [2603] 另外,下列患者应谨慎使用艾司氯胺酮:
- [2604] • 已知的导致血液动力学不稳定的不受控制的脑或心律失常
- [2605] • 与颅内压增加相关的病症的病史(例如,脑损伤、高血压性脑病、鞘内治疗伴有脑室分流)
- [2606] • 尚未充分治疗的甲状腺机能亢进(由于该患者组中高血压和心动过速的风险增加)
- [2607] 此外,标签警告应在开具艾司氯胺酮处方之前仔细评估患有心血管和脑血管病症的患者,并且仅在益处超过风险的情况下才开始用艾司氯胺酮治疗。在开始艾司氯胺酮治疗之前应仔细考虑的病症的示例包括:
- [2608] • 不稳定或难以控制的高血压
- [2609] • 心血管事件(包括心肌梗塞)的病史(6周内);推荐具有心肌梗塞病史的患者在开始艾司氯胺酮治疗前处于临床稳定并且没有心脏症状
- [2610] • 缺血性中风或瞬时缺血性发作的病史(6个月内)
- [2611] • 血液动力学显著的瓣膜性心脏病,诸如二尖瓣反流、主动脉瓣狭窄或主动脉反流
- [2612] • 任何病因学的纽约心脏协会III-IV类心力衰竭
- [2613] 解离和感知变化
- [2614] 在产品标签中,将通知患者解离/感知变化(包括时间和空间的失真以及错觉)、现实解体 and 人格解体是艾司氯胺酮的常见心理效应。将进一步建议患者:
- [2615] • 据报道,这些不良反应是瞬时的和自限的,并且发生在给药当天。
- [2616] • 据报道,在各个研究中,解离强度严重,发生率小于4%,
- [2617] • 解离症状通常在给药之后1.5小时消退,并且严重程度趋于随时间推移随重复治疗而降低。
- [2618] • 在一些治疗疗程之后,解离和感知干扰可减少。
- [2619] 镇静和嗜睡
- [2620] 该产品标签将包括对艾司氯胺酮临床研究中报道的镇静和嗜睡的不良反应的简要描述:
- [2621] • 镇静和嗜睡的事件在严重程度主要是轻度或中度的,发生在给药当天,并且在同一天自发消退。
- [2622] • 镇静影响通常在给药之后1.5小时消退。
- [2623] • 在长期治疗期间,嗜睡的比率随时间推移相对稳定。
- [2624] • 在镇静的情况下,未观察到呼吸窘迫的症状,并且血液动力学参数(包括生命体征和氧饱和度)仍然在正常范围内。
- [2625] 认知和运动障碍的可能性
- [2626] 据报道,由于艾司氯胺酮鼻腔喷雾在临床研究期间引起嗜睡、镇静、解离症状、感知干扰、头晕、眩晕和焦虑,因此产品标签警告这些影响可能损害注意力、判断、思维、反应速度和运动技能。此外,标签推荐医疗保健专业人员应在每个治疗疗程监测患者,以评估患

者何时被认为临床稳定并且准备好离开办公室或医疗保健机构。针对每个患者,对监测的需求是个性化的;在产品标签中未指定最小监测周期。

[2627] 对驾驶的影响

[2628] 对患有MDD的患者的1期临床研究评估了艾司氯胺酮对驾驶能力的影响。基于该研究的结果,产品标签指示患者直到睡个好觉后第二天前不要参与需要完全精神警觉性和运动协调的潜在的危险活动,诸如驾驶机动车辆或操作机械。

[2629] (ii) 装置特征

[2630] 鼻腔喷雾装置被设计成具有以下特征以阻止艾司氯胺酮的误用和滥用:

[2631] • 艾司氯胺酮作为单次使用的一次性鼻腔喷雾装置提供,每个装置包含28mg。药物将以包含1个、2个或3个装置的有限包装尺寸提供,以分别递送28mg、56mg或84mg的处方剂量。另选地,艾司氯胺酮将仅用于1个装置包装中,使得大于28mg的剂量将需要多个包装。

[2632] • 该装置不需要引发,并且仅递送2次喷雾,具有剩余最小残留药物(使用之后的平均残留体积为约30 μ L或约4mg基料)。

[2633] • 指示器特征显示从装置中排出的喷雾的数量,并且允许在使用过的装置和未使用的装置之间进行区分。

[2634] • 药物产品容纳在用橡胶塞密封的玻璃小瓶中。将带塞的玻璃小瓶安置到容器保持器中,然后将该容器保持器与致动器子组件组装在一起。由于致动器子组件的互锁设计特征,因此该装置难以拆卸。拉开装置所需的相当大的力(至少60牛顿或约13磅),这是拆卸的遏制因素。

[2635] (iii) 患者药物指南

[2636] 用于患者的药物指南将与药物和USPI一起包括在内,以通知和教育患者关于:

[2637] • 施用艾司氯胺酮鼻腔喷雾之后,常见不良反应的风险诸如解离和感知干扰以及血压升高。

[2638] • 医疗保健专业人员需要在艾司氯胺酮施用期间和之后进行观察,直到医疗保健专业人员认为患者稳定为止。

[2639] • 需要在艾司氯胺酮给药之前和给药之后的不同时间监测患者的血压;还将警告患者,如果其血压值在艾司氯胺酮给药之后显著增加并且仍然升高几小时以上,则医生可将患者送至另一名医生处进行评估。

[2640] • 在施用艾司氯胺酮之后直到睡个好觉后第二天前不参与需要完全警觉性的活动,诸如驾驶机动车辆或操作重型机械。

[2641] (iv) 医疗保健专业人员信息

[2642] 将通知医疗保健专业人员关于根据USPI适当使用艾司氯胺酮,包括有关以下方面的进一步信息:

[2643] • 在艾司氯胺酮施用期间和之后观察患者直到该患者临床稳定的需要

[2644] • 可触发另外测量的血压值

[2645] • 由于对注意力和运动技能的影响,因此艾司氯胺酮对患者驾驶能力有影响。

[2646] 医疗保健专业人员信息将包括具有护士教育者的教育项目、指导性材料、视频和基于网络的教育。

[2647] 实施例13:REMS文档

- [2648] 风险评估和缓解策略 (REMS) 文档SPRAVATO (盐酸艾司氯胺酮) REMS项目
- [2649] I. 行政信息
- [2650] 申请号: NDA 211243
- [2651] 申请持有人: Janssen Pharmaceuticals, Inc.
- [2652] REMS初次批准: 2019年3月
- [2653] II. REMS目标
- [2654] REMS的目标是通过以下方式降低由SPRAVATO施用引起的镇静和解离以及SPRAVATO的滥用和误用引起的严重不良结果的风险:
- [2655] • 确保SPRAVATO仅在监测这些患者的医疗监督的医疗保健机构中分配并施用给患者
- [2656] • 确保分配SPRAVATO的药房和医疗保健机构得到认证
- [2657] • 确保通知了每个患者由镇静和解离引起的严重不良结果, 并且需要进行监测
- [2658] • 将所有患者登记在册以进一步表征风险并支持安全使用
- [2659] III. REMS要求
- [2660] Janssen Pharmaceuticals, Inc. 必须确保医疗保健机构、患者、药房和批发商符合以下要求:

1. 分配 SPRAYATO 的医疗保健机构必须:

- [2661] 要得到认证以进行分配
1. 在 SPRAVATO 施用和监测期间现场开具处方。
 2. 让医疗保健提供者在现场监测患者。
 3. 指定授权代表来执行认证过程, 并代表医疗保健机构监督 REMS 项目的实施和依从性。
 4. 让授权代表审查 SPRAVATO 的处方信息。
 5. 通过完成医疗保健机构登记表并将其提交给 REMS 项目, 使授权代表参加 REMS 项目。
 6. 对所有参与开具处方、分配和施用 SPRAVATO 的相关人员进行以下培训: 1) 在医疗保健提供者的监督下患者自施用; 以及 2) 监测镇静和解离的消退以及生命体征的变化最少 2 小时。
 7. 建立过程和规程, 以识别参与开具处方、分配和施用 SPRAVATO 的新人员, 并确保他们进行以下培训: 1) 在医疗保健提供者的监督下患者自施用; 以及 2) 监测镇静和解离的消退以及生命体征的变化最少 2 小时。
 8. 建立过程和规程, 以使患者参加 REMS 项目。
 9. 建立过程和规程, 以告知患者登记监测的需要以及镇静和解离的风险。
 10. 建立过程和规程, 以在每次施用之前验证患者已参加 REMS 项目, 以及不在认证的医疗保健机构之外分配
-

[2662]

	使用 SPRAVATO。
	11. 建立过程和规程，以在 7 个日历日内的每次施用之后完成并提交患者监测表。
治疗开始之前（第一剂量）	12. 告知患者风险并且需要监测镇静和解离的消退以及生命体征的变化。
	13. 通过完成患者登记表并将其提交给 REMS 项目来使患者参加。
施用前	14. 告知患者需要监测镇静和解离的消退以及生命体征的变化。
	15. 通过作为 REMS 项目的要求而建立的过程结束规程来验证患者参加 REMS 项目。
在施用期间和之后，施用至少 2 小时	16. 评估患者自施用 SPRAVATO 以及镇静和解离的消退以及生命体征的变化。
施用之后，在 7 个日历日内	17. 使用患者监测表记录并提交给 REMS 项目。
保持认证以分配	18. 通过完成医疗保健机构登记表，使任何新的授权代表参加 REMS 项目。
在所有时间	19. 请勿在认证的医疗保健机构之外分配使用 SPRAVATO。
	20. 请勿分销、转移、借出或销售 SPRAVATO。
	21. 维护记录人员完成培训的记录。
	22. 维护所有过程和规程都在实施和遵循的记录。
	23. 维护所有接收到的 SPRAVATO 的运输记录和分配信息，包括患者姓名、剂量、装置数量和施用日期。
	24. 遵守 Janssen Pharmaceuticals, Inc. 或代表 Janssen Pharmaceuticals, Inc. 担任第三方执行的审计，以确保所有过程和规程都在实施和遵循。
2. 开具处方为 SPRAVATO 的患者：	
治疗开始之前（第一剂量）	1. 从医疗保健提供者处获得有关风险和监测镇静和解离的消退的需要的指导。
	2. 通过在医疗保健提供者处完成患者登记表来参加 REMS 项目。登记信息将被提供给 REMS 项目。
在治疗期间，在每次给药之前	3. 从医疗保健提供者处获得有关监测镇静和解离的消退的需要的指导。
在治疗期间，在施用期间和施用之后至少 2 小时	4. 在医疗保健机构监测对 SPRAVATO 的服用、镇静和解离的消退以及生命体征的变化。
3. 分配 SPRAVATO 的药房必须：	
要得到认证以进行分配	1. 指定授权代表来执行认证过程，并代表药房监督 REMS 项目的实施和依从性。
	2. 通过完成药房登记表并将其提交给 REMS 项目，使授权代表参加 REMS 项目。
	3. 对所有参与分配的相关人员就必须仅将 SPRAVATO

[2663]	分配之前 在所有时间	分配到认证的医疗保健机构进行培训。
		4. 建立过程和规程,以验证在分配 SPRAVATO 之前医疗保健机构在 REMS 项目中得到认证。
		5. 通过作为 REMS 项目的要求而建立的过程和规程来验证医疗保健机构被认证。
		6. 除认证的药剂师之外,请勿转移、借出或销售 SPRAVATO。
[2664]	能够分销 在所有时间	7. 请勿在认证的医疗保健机构之外分配使用 SPRAVATO。
		8. 维护记录人员完成培训的记录。
		9. 维护所有过程和规程都在实施和遵循的记录。
		10. 维护所有接收到的 SPRAVATO 的运输记录和分配信息,包括患者姓名、剂量、装置数量和分发日期。
[2665]	可能开具处方、分配和/或施用 SPRAVATO 的医疗保健提供者	11. 遵守 Janssen Pharmaceuticals, Inc. 或代表 Janssen Pharmaceuticals, Inc. 担任第三方执行的审计,以确保所有规程和规程都在实施和遵循。
		4. 分销 SPRAVATO 的批发商分销商必须:
		1. 建立过程和规程,以确保 SPRAVATO 仅分销给认证的医疗保健机构和认证的药房。
		2. 对所有参与分销 REMS 项目要求的相关人员进行培训。
[2666]	目标受众 可能会开具处方、分配和/或施用 SPRAVATO 的医疗保健提供者	3. 仅向认证的医疗保健机构和认证的药房进行分发。
		4. 维护和提交 SPRAVATO 的所有运输记录。
		5. 遵守 Janssen Pharmaceuticals, Inc. 或代表 Janssen Pharmaceuticals, Inc. 担任第三方执行的审计,以确保所有规程和规程都在实施和遵循。
		宣传材料和传播计划
[2667]	[2668]	REMS 快报; 医疗保健提供者的 REMS 快报及附件事实清单。
		1. SPRAVATO 首个商业分销之日起 60 个日历日内的电子邮件
		a. 如果医疗保健提供者的电子邮件地址不可用或者电子邮件不可递送,则在发送电子邮件的日期起 30 个日历天内按 mod 发送电子邮件。
		b. 如果第一电子邮件被标记为未打开,则在 30 个日历日或第一电子邮件发送日期内发送第二电子邮件。
[2668]	[2669]	c. 如果第二电子邮件被标记为未打开,则在第二电子邮件发送日期起 30 个日历天内通过电子邮件发送。
[2669]	[2670]	

息、药物指南和REMS材料的功能。用于消费者和医疗保健提供者的所有产品网站必须包括通往REMS项目网站的突出的REMS专用链接。REMS项目网站不得链接回促销产品网站。

[2669] 2. 在SPRAVATO首次商业分销之日,使REMS项目网站全面运行,并通过网站和协调中心提供所有REMS材料。

[2670] 3. 为REMS参与者建立和维护REMS协调中心,拨打1-855-382-6022。

[2671] 4. 建立和维护在REMS项目中登记和/或认证的所有REMS参与者的验证且安全的数据库。

[2672] 5. 确保医疗保健机构和药房能够在线或通过传真登记和认证REMS项目。

[2673] 6. 确保医疗保健提供者能够通过传真和在线登记患者。

[2674] 7. 确保医疗保健机构能够通过传真和在线提交患者监测表。

[2675] 8. 在获得REMS认证之后的7个日历日内通知医疗保健机构和药店。

[2676] 9. 向(1) 尝试分配SPRAVATO且尚未认证或(2) 询问如何取得认证的REMS参与者提供医疗保健机构登记表和药房登记表以及处方信息。

[2677] 10. 向公众提供对认证的医疗保健机构和药房的数据库的访问。

[2678] 11. 向认证的药房提供对认证的医疗保健机构和登记的患者的数据库的访问。

[2679] 12. 向认证的医疗保健机构提供对认证的药房和登记的患者的数据库的访问。

[2680] 13. 向授权的批发商-分销商提供认证的药房和医疗保健机构的数据库的访问。

[2681] 14. 建立并维护包括用于所有患者的报告和收集系统的注册表,以提供关于镇静、解离的不良结果发生率的信息。

[2682] 15. 确保一旦接收到表明镇静或解离的不良结果的报告后,Janssen Pharmaceuticals, Inc.就随访医疗保健提供者以获得注册所需的所有数据。

[2683] 为了确保REMS参与者依从REMS项目,Janssen Pharmaceuticals, Inc.必须:

[2684] 16. 如果自提交患者登记表之日起的最近60个日历日内,REMS项目未接收到该患者监测表,则通知医疗保健机构。

[2685] 17. 确保自提交患者登记表之日起每60个日历日收到每个患者的所有预期监测表。

[2686] 18. 每年验证该授权代表的姓名和信息是否对应于授权医疗保健机构或药房。如果授权代表在任何时候发生变化,则必须要求医疗保健机构或药房重新认证新的授权代表。

[2687] 19. 维护足够的记录以证明REMS要求已经满足,包括但不限于以下记录:药物分销和分配;医疗保健机构和药房的认证;登记的患者;以及REMS参与者的审计。这些记录必须随时可供FDA检查。

[2688] 20. 建立用于应对不依从REMS项目要求的计划。

[2689] 21. 持续监测药房、医疗保健机构和批发商-分销商,以确保满足REMS的要求。如果确认不依从,则采取纠正措施,包括取消认证。

[2690] 22. 审计10%或50个(以较大者为准)医疗保健机构、10%或50个(以较大者为准)药房以及自首次商业分销之日起12个月内以及此后每年订购/分配SPRAVATO的所有批发商-分销商的数据,以确保所有REMS流程到位、正常运行并支持REMS要求。要接受审计,医疗保健机构必须在过去12个月内接收到至少一批SPRAVATO,并且在过去3年内没有接受过审

计。

[2691] 23.基于对SPRAVATO REMS项目的指导和评价,采取合理的步骤来改善SPRAVARE项目的实施和依从性。

[2692] IV.REMS评估时间表

[2693] Janssen Pharmaceuticals Inc.必须在REMS初次批准之日(2019年3月4日)起的6个月和12个月以及此后每年提交REMS评估。为了便于包括尽可能多的信息,同时允许合理的时间准备提交,每项评估涵盖的报告间隔应在该评估提交日期之前不早于60个日历日结束,让Janssen Pharmaceuticals,Inc.必须提交每项评估,以便FDA在到期日或之前收到。

[2694] V.REMS材料

[2695] 以下材料为SPRAVATO REMS的一部分:

[2696] 登记表

[2697] 医疗保健机构:

[2698] 1.医疗保健机构登记表

[2699] 患者:

[2700] 2.患者登记表

[2701] 药房:

[2702] 3.药房登记表

[2703] 患者护理表:

[2704] 4.患者监测表

[2705] 宣传材料

[2706] 5.医疗保健提供者的REMS快报

[2707] 6.事实清单

[2708] 其他材料

[2709] 7.REMS项目网站



SPRAVATO™ REMS 医疗保健机构登记表



SPRAVATO™仅可通过 SPRAVATO™ REMS（风险评估和缓解策略）获得。
仅得到 SPRAVATO™ REMS 认证的药房和医疗保健机构可接受 SPRAVATO™。

为了成为得到 SPRAVATO™ REMS 认证的医疗保健机构，按照以下 3 个步骤进行登记：

步骤 1：审查	步骤 2：完成和签署	步骤 3：提交
- 指定授权代表 - 该授权代表必须审查以下内容： - 处方信息	- 授权代表必须完成医疗保健机构登记表 - 如果指定的授权代表改变，则新的授权代表必须登记并完成这 3 个步骤	- 提交该医疗保健机构登记表， - 在线访问 www.SPRAVATOrems.com 或者 - 打印并传真完成的表格至 1-500-778-0091

*表示必填字段

[2710]

医疗保健机构信息		
医疗保健机构名称*:		
医疗保健机构地址 1*:		地址行 2:
城市*:	州*:	邮政编码*:
设施 DEA 许可证号*（与分销商账户一起存档）:		DEA 许可证到期日 (MM/DD/YYYY)
医疗保健机构类型* ☐ 团体执业 ☐ 医院 ☐ 独立执业 ☐ 长期护理 ☐ 心理健康设施 ☐ 门诊诊所 （选择所有适用） ☐ 其他: _____		
您的医疗保健机构是否打算从特药分销商处购买 SPRAVATO™（即，购买并开单）？ ☐ 是 ☐ 否		
对于您的医疗保健系统中由同一授权代表负责递送、分配和施用 SPRAVATO™的每个另外医疗保健机构，您将需要完成第 3 页。		
您的医疗保健机构信息将与 Janssen 的患者支持和分销合作伙伴共享，以允许您的医疗保健机构购买产品。 您的医疗保健机构信息（名称、位置和电话号码）将列在位置查找器上，作为认证的医疗保健机构提供给寻求 SPRAVATO™治疗的医疗保健专业人员和患者。如果您不想列出信息，请致电 1-855-382-0022 呼叫 SPRAVATO™ REMS		

医疗保健提供者应拨打 1-800-Janssen（1-800-526-7736）向 Janssen 报告或者拨打 1-800 FDA-1088 或在线访问 www.fda.gov/medwatch 向 FDA 报告与 SPRAVATO™相关的可疑不良事件或产品质量投诉。

电话: 1-855-382-6022

www.SPRAVATOrems.com

传真: 1-877-778-0091



SPRAVATO™ REMS 医疗保健机构登记表



授权代表信息			
名*:	中间名:	姓*:	
资格证书: ☐ 医师 ☐ 医师助理 ☐ 执业护士 ☐ 药剂师 ☐ 护士 ☐ 其他: _____			
电话号码*:	分机号:	传真*:	电子邮件地址*:
备用联系人			
名:		姓:	
电话号码:	分机号:	传真:	电子邮件地址:
医疗保健机构授权代表协议			
我是由我的医疗保健机构指定的授权代表，用于监督实施并协调 SPRAVATO™ REMS 的活动。通过签署该表，我即代表自己的医疗保健机构同意遵守以下要求： 我将： - 审查 SPRAVATO™ 的处方信息。 - 通过完成该医疗保健机构登记表并将该表提交给 SPRAVATO™ REMS，在 SPRAVATO™ REMS 上注册。 - 在 SPRAVATO™ 施用和监测期间有处方者在现场。 - 在施用 SPRAVATO™ 后，现场有处方者监测每个患者的镇静和解离的消退以及生命体征的变化至少 2 小时。 - 对所有参与开具处方、分配和施用 SPRAVATO™ 的相关人员进行培训，并建立过程和规程，以确保在我的医疗保健机构中进行以下操作： - 在接受 SPRAVATO™ 之前，医疗保健提供者告知患者关于登记、监测的需要，以及镇静和解离的风险以及生命体征的变化。 - 通过完成并提交患者登记表，所有患者都参加到 SPRAVATO™ 中。 - 在分发 SPRAVATO™ 以供患者自施用之前，验证患者是否参加 REMS。 - 在医疗保健提供者的直接监督下患者自施用 SPRAVATO™。 - 医疗保健提供者监测每个患者在每次给药之后镇静和解离的消退以及生命体征的变化至少 2 小时。 - 在施用每次剂量后 7 个日历日内，将每个患者的患者监测表提交给 SPRAVATO™ REMS。 - SPRAVATO™ 不得在医疗保健机构之外分配使用。 - 通过完成医疗保健机构登记表，使任何新的授权代表参加 REMS。 - 请勿分销、转移、借出或销售 SPRAVATO™。 - 维护记录人员完成培训的记录。 - 维护所有过程和规程都在实施和遵循的记录。 - 维护所有接收到的 SPRAVATO™ 的运输记录和分配信息，包括患者姓名、剂量、装置数量和施用日期。 - 遵守 Janssen Pharmaceuticals, Inc. 或代表 Janssen Pharmaceuticals, Inc. 担任第三方所执行的审计，以确保所有规程和规程都在实施和遵循。			
姓名（请以楷体书写）：			
授权代表签名：		日期：	

[2711]

医疗保健提供者应拨打 1-800-Janssen (1-800-526-7736) 向 Janssen 报告或者拨打 1-800-FDA-1088 或在线访问 www.fda.gov/medwatch 向 FDA 报告与 SPRAVATO™ 相关的可疑不良事件或产品质量投诉。

电话: 1-855-382-6022

www.SPRAVATOREMS.com

传真: 1-877-778-0091



使用该表添加同一授权代表将负责的每个另外医疗保健机构的位置。

另外医疗保健机构			
授权代表的姓名:		中间名:	姓*:
授权代表的电子邮件:			
医疗保健机构名称*:			
医疗保健机构地址 1*:		地址行 2:	
城市*:	州*:	邮政编码*:	
设施 DEA 许可证号* (与分销商账户一起存档):		DEA 许可证到期日 (MM/DD/YYYY)	
医疗保健机构类型* ☐ 团体执业 ☐ 医院 ☐ 独立执业 ☐ 长期护理 ☐ 心理健康设施 ☐ 门诊诊所 (选择所有适用) ☐ 其他: _____			
该设施是否打算直接购买 SPRAVATO™? ☐ 是 ☐ 否			
另选的联系信息			
名:		姓:	
电话号码:	分机号:	传真:	
电子邮件地址:			
您的医疗保健机构信息将与 Janssen 的患者支持和分销合作伙伴共享, 以允许您的医疗保健机构购买产品。 您的医疗保健设定信息 (姓名、位置和电话号码) 将作为可供医疗保健专业人员和寻求 SPRAVATO™ 治疗的患者使用的认证的医疗保健设定 (如果您不想列出您的信息) 在测定器上列出, 请致电 1-855-382-0022 呼叫 SPRAVATO™REMS			

[2712]

医疗保健提供者应拨打 1-800-Janssen (1-800-526-7736) 向 Janssen 报告或者拨打 1-800-FDA-1088 或在线访问 www.fda.gov/medwatch 向 FDA 报告与 SPRAVATO™ 相关的可疑不良事件或产品质量投诉。

电话: 1-855-382-6022

www.SPRAVATOREMS.com

传真: 1-877-778-0091



SPRAVATO™ REMS 患者登记表



SPRAVATO™仅可通过 SPRAVATO™ REMS (受限分销项目) 获得。仅参加该项目的医疗保健机构、药房和患者可开具处方、分配和接收 SPRAVATO™。您的医疗保健提供者将帮助您完成该表并向您提供副本。

处方和患者: 请在线访问 www.SPRAVATOREMS.com 完成该表, 或一旦完成, 将其传真给 REMS, 电话 1-877-778-0091

*表示必填字段

医疗保健机构信息		
医疗保健机构名称:		
医疗保健机构 DEA* (与分销商账户一起存档):		
地址 1*	地址 2	
城市*:	州*:	州*:
电话*:	传真*:	
开具处方的医师		
名*:	姓*:	
资格证书 ☐ MD ☐ DO ☐ NP ☐ PA ☐ 其他 专业 ☐ 精神病学 ☐ 内科 ☐ 家庭科 ☐ 其他 (具体说明) _____		处方者 DEA*:
电话:	传真:	电子邮件*:
签名:		日期*:
咨询医师—如果不同于开具处方的医师		
名:	姓:	
电话:		

[2713]

相关临床信息	
先前是否用氯胺酮治疗抑郁症、疼痛综合征或任何其他病症? *	☐ 是 ☐ 否
如果是, 则列出用氯胺酮治疗的所有退出前病症:	
列出所有预先存在的医学病症和精神病症:	
列表伴随药物 (例如, 辅助抗抑郁药物、镇静催眠药、精神兴奋药、单胺氧化酶抑制剂 (MAOI))	

电话: 1-855-382-6022

www.SPRAVATOREMS.com

传真: 1-877-778-0091



本节将由患者完成

患者信息				
名*:	中间名:	姓*:	生日*: (MM/DD/YYYY)	性别*: ☐ M ☐ F ☐ 其他
电子邮件*: (仅在线登记需要电子邮件)			电话号码*:	
地址 1*:			地址 2:	
城市*:			州*:	邮政编码*:
患者协议				
通过签署该表,我将了解并确认: 在我的治疗开始之前,我将: - 通过和我的医疗保健提供者一起完成该患者登记表来参加 SPRAVATO™ REMS。登记信息将被提供给 REMS。 - 同意接受关于风险以及需要监测镇静和解离的消退以及我的生命体征的任何变化的咨询。 在治疗期间,我将: - 在医疗保健提供者的直接观察下,我自己施用 SPRAVATO™鼻腔喷雾。 - 在每次治疗之后在我施用 SPRAVATO™的医疗保健机构观察至少 2 小时内,直到医疗保健提供者确定我准备好离开该医疗保健机构。 我了解: - 镇静和解离可由用 SPRAVATO™治疗引起,并且在每次治疗之后我必须留下来。在这些影响消退之前,我可能感觉: - 瞌睡和/或 - 与我自己、我的想法、感觉和我周围的事情断开联系。 - 我应做好安排,安全地离开医疗保健机构并回家。 - 我不应在我接受 SPRAVATO™的当天的剩余时间内驾驶或使用重型机械。 - 如果我认为我出现 SPRAVATO™的副作用或不良反应,我应该联系我的医生或者在下次就诊时告知他/她。 - 为了接受 SPRAVATO™,我需要参加 REMS,并且我的信息将存储在美国接收 SPRAVATO™的所有患者的数据库中。 - Janssen Pharmaceuticals, Inc.及其代理,包括可信供应商,可通过电话、邮件、传真或电子邮件联系我以支持 REMS 的管理。 - 根据需要,以及根据法律的其他要求,Janssen Pharmaceuticals, Inc.及其代理,包括可信供应商,可出于 REMS 运营的目的,使用、公开和分享我的个人健康信息,包括将我登记到 REMS 并管理 REMS,协调 SPRAVATO™的分配,并向美国食品药品监督管理局(FDA)发布和公开我的个人健康信息。				
患者姓名:				
患者签名*:			日期*:	

[2714]

医疗保健提供者应拨打 1-800-Janssen (1-800-526-7736) 向 Janssen 报告或者拨打 1-800 FDA-1088 或在线访问 www.fda.gov/medwatch 向 FDA 报告与 SPRAVATO™相关的可疑不良事件或产品质量投诉。

电话: 1-855-382-6022

www.SPRAVATOrems.com

传真: 1-877-778-0091



SPRAVATO™ REMS 药房登记表



SPRAVATO™仅可通过 SPRAVATO™ REMS (风险评估和缓解策略) 获得。
仅得到 SPRAVATO™ REMS 认证的药房和医疗保健机构可接受 SPRAVATO™。

为了成为得到 SPRAVATO™ REMS 认证的药房, 按照以下 3 个步骤进行登记:

步骤 1: 审查	步骤 2: 完成和签署	步骤 3: 提交
- 指定授权代表 - 授权代表必须审查以下内容: - 处方信息 - 事实清单 - 药物指南 - 使用说明	- 授权代表必须完成药房登记表 - 如果授权代表改变, 则新的授权代表必须完成并签署新的药房登记表	- 提交该药房登记表; - 在线访问 www.SPRAVATOREMS.com - 或者 - 打印并传真完成的表格至 1-500-778-0091

*表示必填字段

药房信息			
药房名称*:			
药房地址 1*:		地址行 2:	
城市*:	州*:	邮政编码*:	
DEA 许可证号* (与分销商账户一起存档)		DEA 到期日* (MM/DD/YYYY)	
药房类型* (选择 ☐ 诊所 ☐ 医院 ☐ 独立 ☐ 长期护理 ☐ 心理健康设施 ☐ 出诊患者 所有适用) ☐ 其他: _____			
您的药房信息将与 Janssen 的患者和分销合作伙伴共享, 以允许您的药房购买产品。			
药房运输地址, 如果与上文不同			
药房地址 (地址必须与您药房的 DEA 号相关的 DEA 地址匹配)		地址行 2:	
城市:	州:	邮政编码:	
药房授权代表信息			
名*:	姓*:	发明名称*:	
电话号码*:	分机号:	传真*:	电子邮件地址*:
备用联系人			
名:	姓:		
电话号码:	分机号:	传真:	
药房授权代表协议			
我是由我的药房指定的授权代表, 用于监督实施并协调 SPRAVATO™ REMS 的活动。 通过签署该表, 我即代表自己的药房同意遵守以下要求: 我将: - 通过完成该药房登记表并将该表提交给 SPRAVATO™ REMS, 在 SPRAVATO™ REMS 上注册。 - 对所有参与分配 SPRAVATO™ 的相关人员进行以下培训: - SPRAVATO™ 仅能分配到认证的医疗保健机构。 - SPRAVATO™ 不得直接分配给患者用于家庭使用。 - 建立过程和规程, 以验证在分配 SPRAVATO™ 之前医疗保健机构已得到认证。 - 在分配 SPRAVATO™ 之前, 使用已建立的过程和规程验证医疗保健机构是否得到认证。 - 除认证的药剂师之外, 请勿分销、转移、借出或销售 SPRAVATO™。 - 维护记录人员完成培训的记录。 - 维护所有 REMS 过程和规程都在实施和遵循的记录。 - 维护所有接收到的 SPRAVATO™ 的运输记录和分配信息, 包括患者姓名、剂量、装置数量和分配日期。 - 遵守 Janssen Pharmaceuticals, Inc. 或代表 Janssen Pharmaceuticals, Inc. 担任第三方所执行的审计, 以确保所有规程和规程都在实施和遵循。			
授权代表签名*:		日期*:	

医疗保健提供者应拨打 1-800-Janssen (1-800-526-7736) 向 Janssen 报告或者拨打 1-800 FDA-1088 或在线访问 www.fda.gov/medwatch 向 FDA 报告与 SPRAVATO™ 相关的可疑不良事件或产品质量投诉。

电话: 1-855-382-6022

www.SPRAVATOREMS.com

传真: 1-877-778-0091

[2715]



SPRAVATO™ REMS

患者监测表



指令

- ▶在每次治疗疗程之后完成该表，以记录从第一剂量开始，所有参与 SPRAVATO™ REMS 的患者的施用和监测。
- ▶通过传真（1-877-778-0091）或在线访问 www.SPRAVATOREMS.com 提交完整的表

*表示必填字段

患者信息（以楷体书写）			
名*:	中间名:	姓*:	生日* (MM/DD/YYYY)
伴随药物			
患者当前是否服用可引起镇静或血压变化的以下伴随药物中的任何一种？			
• 苯并二氮卓类	☐ 是 ☐ 否		
• 非苯并二氮卓类镇静催眠药	☐ 是 ☐ 否		
• 精神兴奋药	☐ 是 ☐ 否		
• 单胺氧化酶抑制剂（MAOI）	☐ 是 ☐ 否		
医疗保健机构和医疗保健提供者信息（以楷体书写）			
名*:		姓*:	
电话*:		电子邮件*:	
医疗保健机构名称*:			
医疗保健机构地址 1*:		医疗保健机构地址 2:	
城市*:	州*:	邮政编码*:	
治疗疗程信息			
日期__月/__日/__年		给药__28mg__56mg__84mg	
施用开始时的时间: __:__AM/PM	必须监测患者至少 2 小时		出院时间: __:__AM/PM
☐ 我确认生命体征（BP、HR、RR）在 SPRAVATO™施用前处于可接受的范围内。 ☐ 我确认生命体征在患者出院前处于可接受的范围内。			
施用前的 BP ____mmHg	施用后 40 分钟的 BP ____mmHg	出院前的 BP ____mmHg	
在所需 2 小时前，患者临床上是否准备好出院？ ☐ 是 ☐ 否 如果是，患者何时准备好出院？施用开始后的__分钟 如果否，则适当地使用以下章节来描述			
镇静和解离			
患者是否经历镇静或解离？			
镇静 ☐ 是 ☐ 否	如果是，则指示从施用开始的症状发作 ☐ 1 分钟至 29 分钟 ☐ 30 分钟至 59 分钟 ☐ 60 分钟至 89 分钟 ☐ 90 分钟至 120 分钟 症状是否在施用后 2 小时内消退？ ☐ 是 ☐ 否 如果大于 2 小时，则指定自施用起的总时间__		
解离 ☐ 是 ☐ 否	如果是，则指示从施用开始的症状发作 ☐ 1 分钟至 29 分钟 ☐ 30 分钟至 59 分钟 ☐ 60 分钟至 89 分钟 ☐ 90 分钟至 120 分钟 症状是否在施用后 2 小时内消退？ ☐ 是 ☐ 否 如果大于 2 小时，则指定自施用起的总时间__		

电话: 1-855-382-6022

www.SPRAVATOREMS.com

传真: 1-877-778-0091



严重不良事件				
患者在该治疗阶段期间或自上次治疗起是否经历了严重不良事件？严重不良事件是与使用 SPRAVATO™相关的任何不期望的经验，导致患者住院、伤残或永久损伤、死亡、需要的医疗干预或危及生命。				
严重不良事件	发生率	事件日期 MM/DD/YYYY	该事件导致： (检查所有适用)	事件是否消退？
	☐ 在该治疗阶段期间 ☐ 自上次治疗起		☐ 住院 ☐ 伤残或永久损伤 ☐ 医疗干预 ☐ 危及生命 ☐ 死亡	☐ 是 ☐ 否 ☐ 未知
	☐ 在该治疗阶段期间 ☐ 自上次治疗起		☐ 住院 ☐ 伤残或永久损伤 ☐ 医疗干预 ☐ 危及生命 ☐ 死亡	☐ 是 ☐ 否 ☐ 未知
	☐ 在该治疗阶段期间 ☐ 自上次治疗起		☐ 住院 ☐ 伤残或永久损伤 ☐ 医疗干预 ☐ 危及生命 ☐ 死亡	☐ 是 ☐ 否 ☐ 未知
Janssen Pharmaceuticals, Inc.的安全部门可随访以获取关于这些事件的更多信息。				
其他事件的报告				
对于上文未捕获的任何其他不良事件，医疗保健提供者应拨打 1-800-Janssen (1-800-526-7736) 向 Janssen 报告或者拨打 1-800-FDA-1088 或在线访问 www.fda.gov/medwatch 向 FDA 报告与 SPRAVATO™相关的可疑不良事件或产品质量投诉。				

[2717]

电话: 1-855-382-6022

www.SPRAVATOrems.com

传真: 1-877-778-0091



FDA 需要的 REMS 安全信息

主题: SPRAVATO™: 由镇静和解离以及滥用和误用引起的严重不良结果的风险

2019 年 3 月 4 日

亲爱的医疗保健提供者:

本快报的目的是告知您关于与使用 SPRAVATO™ (艾司氯胺酮) 鼻腔喷雾相关的严重风险, 该鼻腔喷雾于 2019 年 3 月 4 日获得 FDA 批准, 用于治疗成人的难治性抑郁症。

[2718]

FDA 已经确定, REMS 是确保 SPRAVATO™ 的益处超过由 SPRAVATO™ 施用引起的镇静和解离以及 SPRAVATO™ 的滥用和误用引起的严重不良结果的风险所必需的。

SPRAVATO™ 旨在用于在医疗保健提供者的直接观察下进行患者施用, 并且在 SPRAVATO™ 施用之后, 患者需要由医疗保健提供者监测至少 2 小时, SPRAVATO™ 不得直接分配给患者用于家庭使用。

SPRAVATO™ REMS 要求是什么?

- SPRAVATO™ 仅可通过作为 SPRAVATO™ REMS 的一部分的有限分销项目获得。
- 所有医疗保健机构和药房必须获得 SPRAVATO™ REMS 认证, 然后才能购买、分配或监督 SPRAVATO™ 的施用。
- 所有患者必须在其可接受 SPRAVATO™ 之前参加 SPRAVATO™ REMS。

请参见随附的非宣传性 SPRAVATO™ REMS 事实清单了解更多信息。

我如何能获得更多信息来成为认证的医疗保健机构和/或药房, 或者如何推荐患者进行治疗?

请访问 www.SPRAVATOREMS.com, 了解关于您的医疗保健机构或药房可如何获得 SPRAVATO™ REMS 认证的更多信息。



我在哪里找到关于 SPRAVATO™ REMS 的更多信息？

- 访问 www.SPRAVATorems.com 获取以下材料：
 - SPRAVATO™ REMS 医疗保健机构登记表
 - SPRAVATO™ REMS 药房登记表
 - SPRAVATO™ REMS 患者登记表
 - SPRAVATO™ REMS 患者监测表
 - SPRAVATO™ REMS 事实清单
 - SPRAVATO™ 处方信息
 - SPRAVATO™ 药物指南
 - SPRAVATO™ 使用说明
- 对于关于 SPRAVATO™ REMS 的附加信息或问题，请致电 1-855-382-6022。
- 如有任何与 SPRAVATO™ 相关的临床或医疗问题，请致电 Janssen 医疗信息中心，电话：1-800-JANSSEN (1-800-526-7736)。

[2719]

适应症

SPRAVATO™ 是非竞争性 N-甲基 D-天冬氨酸 (NMDA) 受体拮抗剂，与口服抗抑郁药联合用于治疗成人的难治性抑郁症。

报告不良事件和产品质量投诉

医疗保健提供者应拨打 91-800-Janssen (1-800-526-7736) 向 Janssen 报告或者拨打 1-800-FDA-1088 或在线访问 www.fda.gov/medwatch 向 FDA 报告与 SPRAVATO™ 相关的可疑不良事件或产品质量投诉。

谨启，

Michel Kremer, MD, MPH
医务部副总裁
Janssen Pharmaceutical, Inc, Inc

随函附上：
SPRAVATO™ 处方信息
SPRAVATO™ 药物指南
SPRAVATO™ REMS 事实清单

**SPRAVATO™ REMS事实清单**

什么是 SPRAVATO™ REMS (风险评价和缓解策略) ?

REMS 是管理与药物相关的已知或潜在风险的策略, 并且是美国食品药品监督管理局 (FDA) 要求的, 以确保药物的益处超过其风险。FDA 已确定 REMS 是确保 SPRAVATO™ 的益处超过潜在风险所必需的。

REMS 的目标是通过以下方式降低由 SPRAVATO™ 施用引起的镇静和解离以及 SPRAVATO™ 的滥用和误用引起的严重不良结果的风险:

- 确保 SPRAVATO™ 仅在监测这些患者的医疗监督的医疗保健机构中分配并施用给患者
- 确保分配 SPRAVATO™ 的药房和医疗保健机构得到认证。
- 确保通知了每个患者由镇静和解离引起的严重不良结果, 并且需要进行监测
- 将所有患者登记在 REMS (注册表) 中, 以进一步表征风险并支持安全使用

[2720]

SPRAVATO™ 旨在用于在医疗保健提供者的直接观察下进行患者施用, 并且在 SPRAVATO™ 施用之后, 患者需要由医疗保健提供者监测至少 2 小时, SPRAVATO™ 不得直接分配给患者用于家庭使用。

SPRAVATO™ REMS 要求是什么?

SPRAVATO™ 仅可通过作为 SPRAVATO™ REMS 的一部分的有限分销项目获得。所有医疗保健机构和药房都需要经由指定的授权代表参加 SPRAVATO™ REMS, 然后它们可从分销商购买产品、分配产品或监督 SPRAVATO™ 的施用。所有患者还必须在可接受 SPRAVATO™ 之前参加 SPRAVATO™ REMS。

医疗保健机构如何为患者提供 SPRAVATO™ 以及/或者监督其使用?

为了订购、分配、开具处方和/或监督 SPRAVATO™ 的施用, 医疗保健机构和/或药房必须得到 SPRAVATO™ REMS 的认证。

为了获得认证, 医疗保健机构或药房必须:

1. 指定“授权代表”完成 SPRAVATO™ REMS 医疗保健机构登记表和/或 SPRAVATO™ REMS 药房登记表并将其提交至 SPRAVATO™ REMS。
2. 医疗保健机构和药房必须建立适当的政策和规程, 并且对参与开具处方、分配和施用以及处理直接分配给患者带回家的 SPRAVATO™ 的相关人员进行培训。
3. 医疗保健机构必须进一步建立政策和规程, 并就以下步骤对相关人员进行培训以符合 REMS 要求:
 - a. 告知并使患者参加 SPRAVATO™ REMS



- b. 确保 SPRAVATO™ 的施用由医疗保健提供者的直接观察下
- c. 确保患者在施用后由医疗保健提供者监测至少 2 小时
- d. 使用患者监测表将相关信息报告回 SPRAVATO™ REMS

一旦被认证为医疗保健机构和/或药房，就可获得 SPRAVATO™：

对于医疗保健机构和/或药房，通过分销商/批发商直接订购 SPRAVATO™

一旦您的医疗保健机构和/或药房得到认证，您就可通过拨打 1-855-382-6022 联系 SPRAVATO™ REMS 获得分销商/批发商列表以购买产品的。

对于医疗保健机构：通过认证的药房

一旦您的医疗保健机构得到认证，您就可通过拨打 1-855-6022 联系 SPRAVATO™ REMS 获得 REMS 认证的药房的列表。

我在哪里找到关于 SPRAVATO™ REMS 的更多信息？

[2721]

- 访问 www.SPRAVATorems.com 获取以下材料：
 - SPRAVATO™ REMS 医疗保健机构登记表
 - SPRAVATO™ REMS 药房登记表
 - SPRAVATO™ REMS 患者登记表
 - SPRAVATO™ REMS 患者监测表
 - 用于医疗保健提供者的 SPRAVATO™ REMS 快报
 - SPRAVATO™ 处方信息
 - SPRAVATO™ 药物指南
 - SPRAVATO™ 使用说明
- 对于关于 SPRAVATO™ REMS 的附加信息或问题，请致电 1-855-382-6022。
- 如有任何与 SPRAVATO™ 相关的临床或医疗问题，请致电 Janssen 医疗信息中心，电话：1-800-JANSSEN（1-800526-7736）。

SPRAVATO™ 如何存储和处理？

- 一旦为指定患者递送 SPRAVATO™ 或医疗保健机构获得 SPRAVATO™ 的批量供应，就应根据州和联邦药物执行管理局（DEA）关于受控物质的法律法规将其保存在安全的地方。
- 根据 FDA 要求，为特定指定患者分配的产品必须在医疗保健机构收到后 14 天内进行施用，未使用的指定患者的产品必须按照州和联邦法规进行适当处置，并且不得退回医疗保健机构或药房的总库存。
- Janssen 提供 SPRAVATO™ 处置项目。如果您的医疗保健机构不具备这样做的条件。更多信息请联系 1-800-JANSSEN。

报告不良事件和产品质量投诉

医疗保健提供者应拨打 1-800-Janssen（1-800-526-7736）向 Janssen 报告或者拨打 1-800 FDA-1088 或在线访问 www.fda.gov/medwatch 向 FDA 报告与 SPRAVATO™ 相关的可疑不良事件或产品质量投诉

[2722] 尽管上述说明通过提供的实施例进行说明来指出了本发明的原理，但应当理解，本发明的实践涵盖以下权利要求书及其等同形式的范围内的所有一般变型形式、改变形式和/或修改形式。

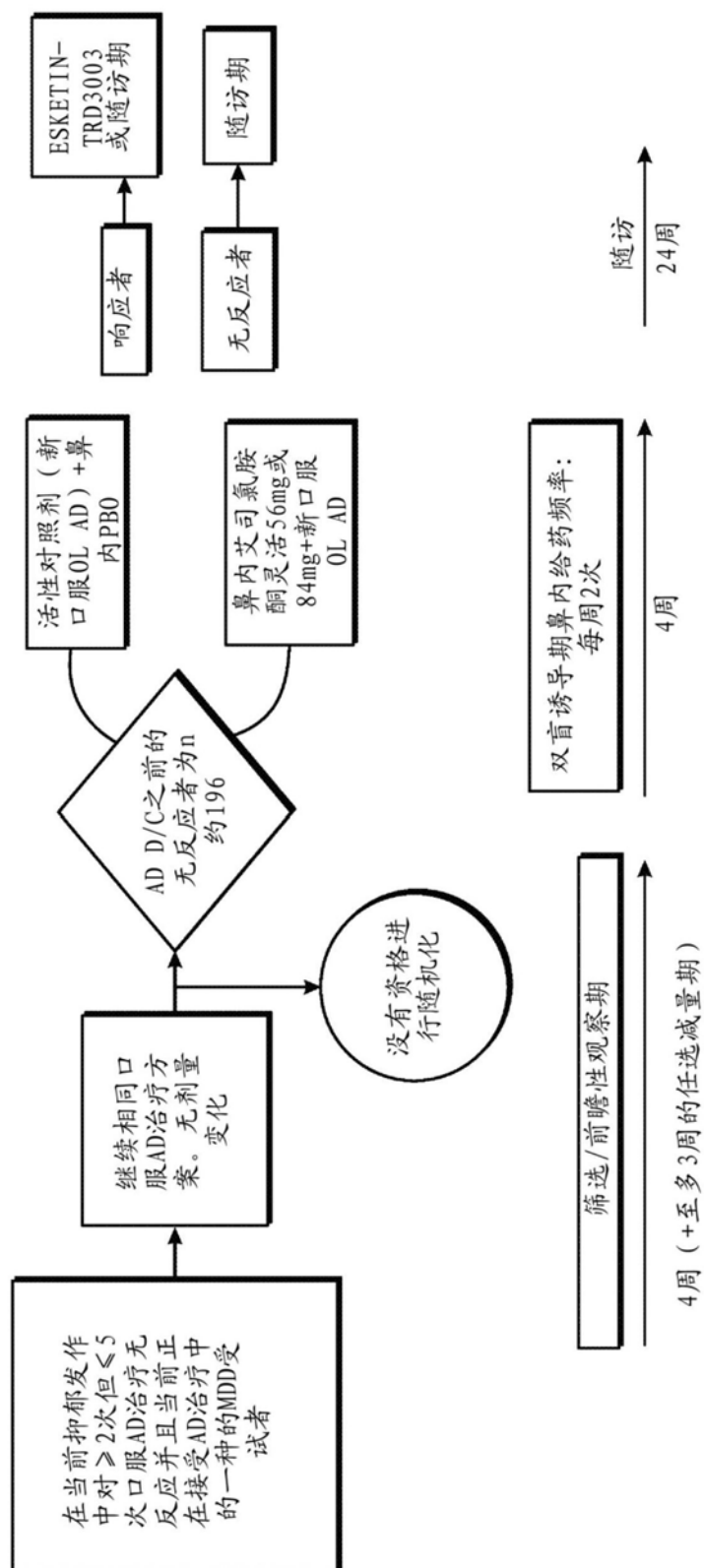


图1

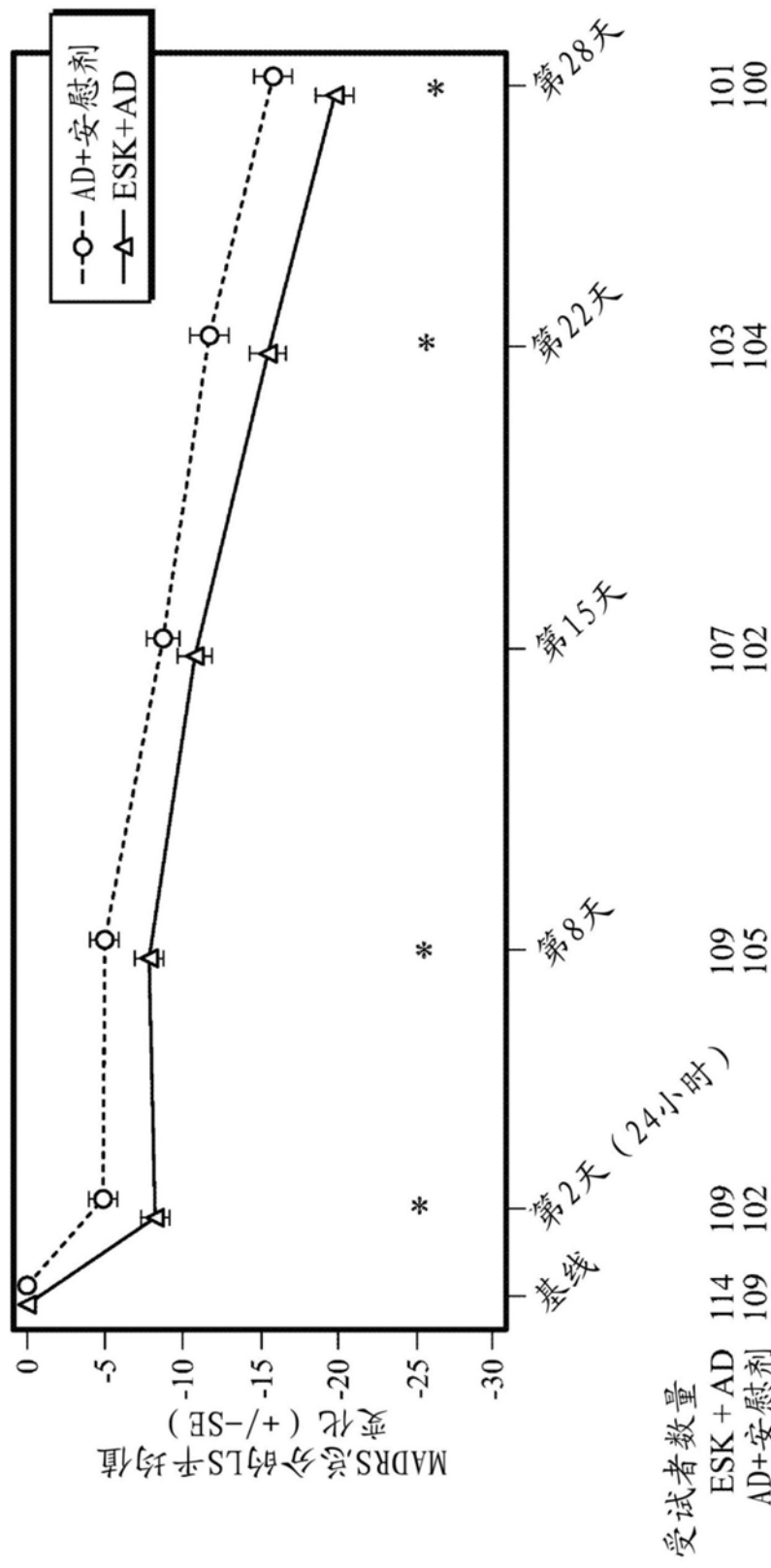


图2

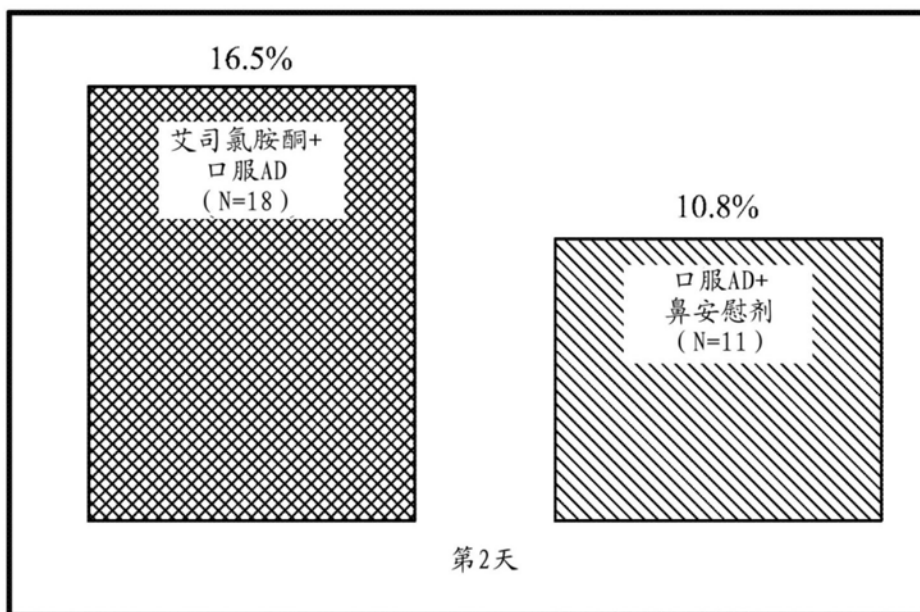


图3

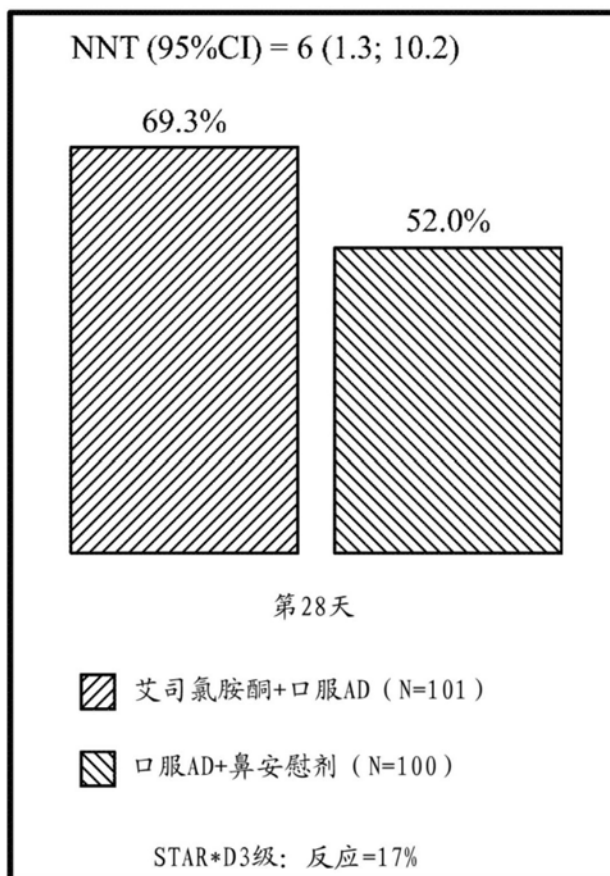


图4

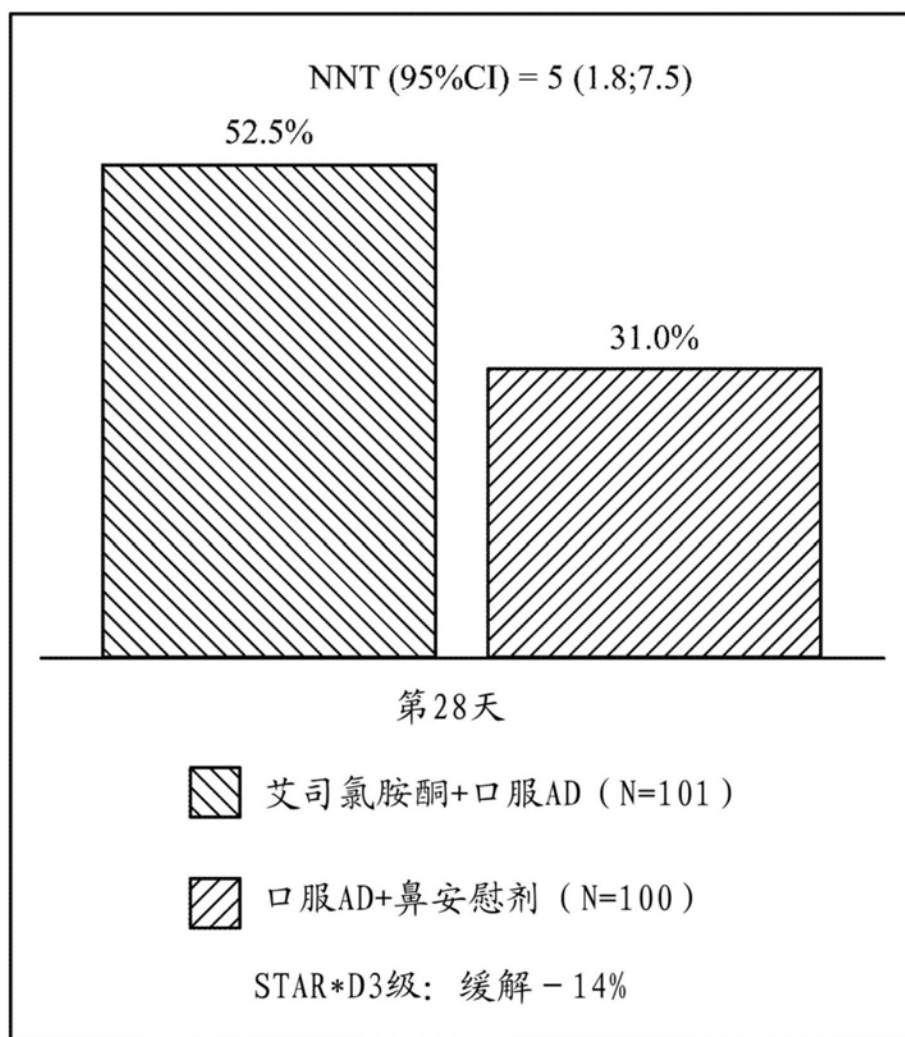


图5

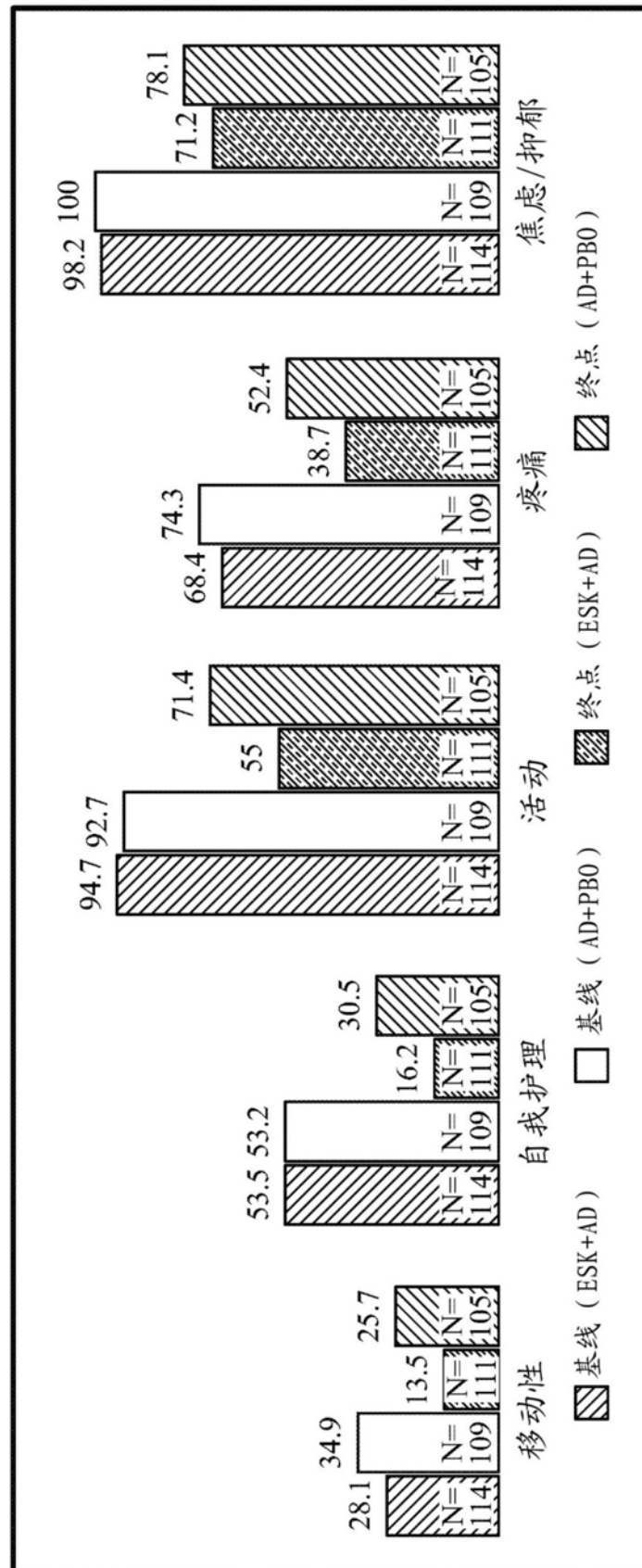


图6

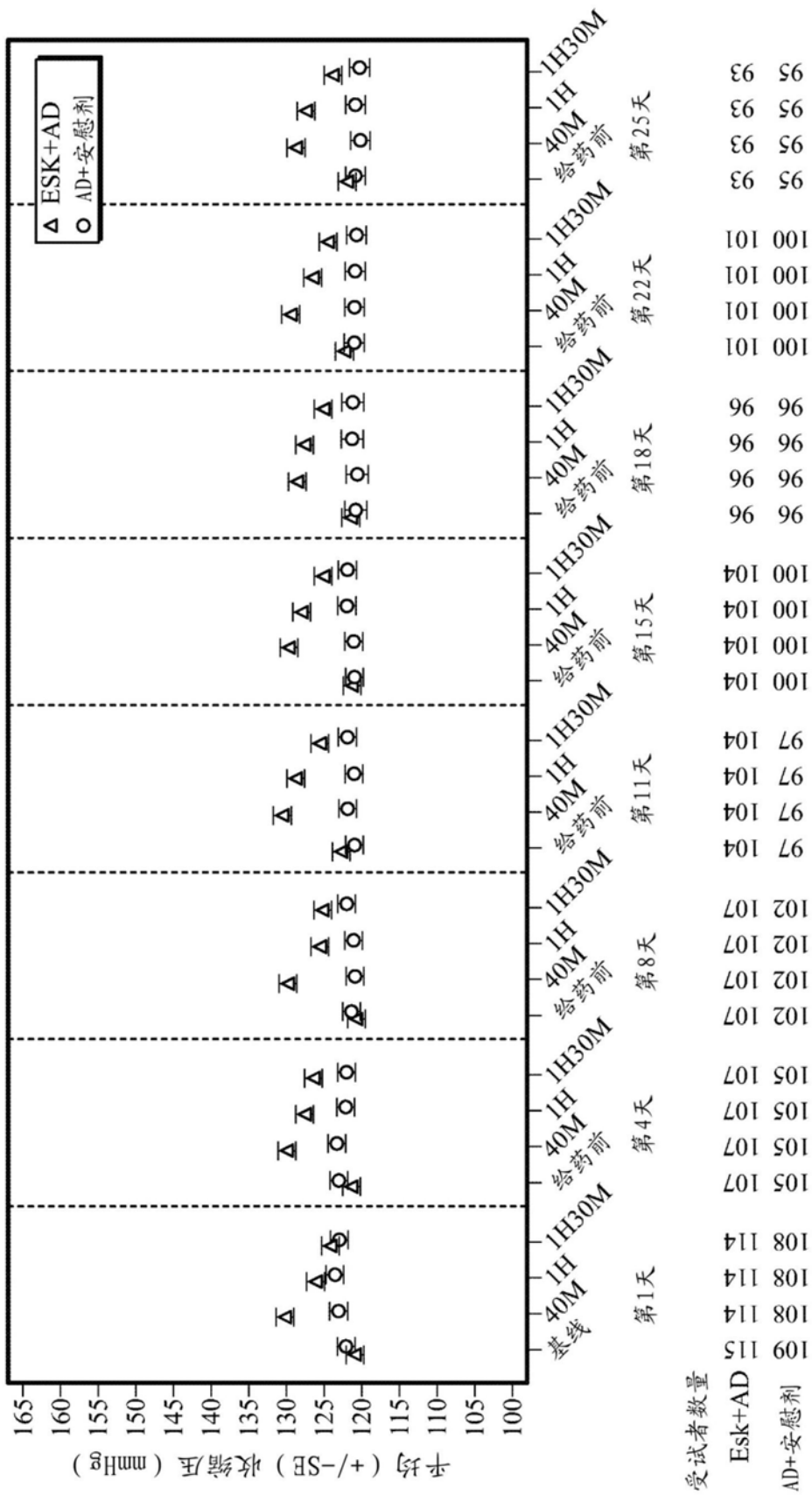


图7

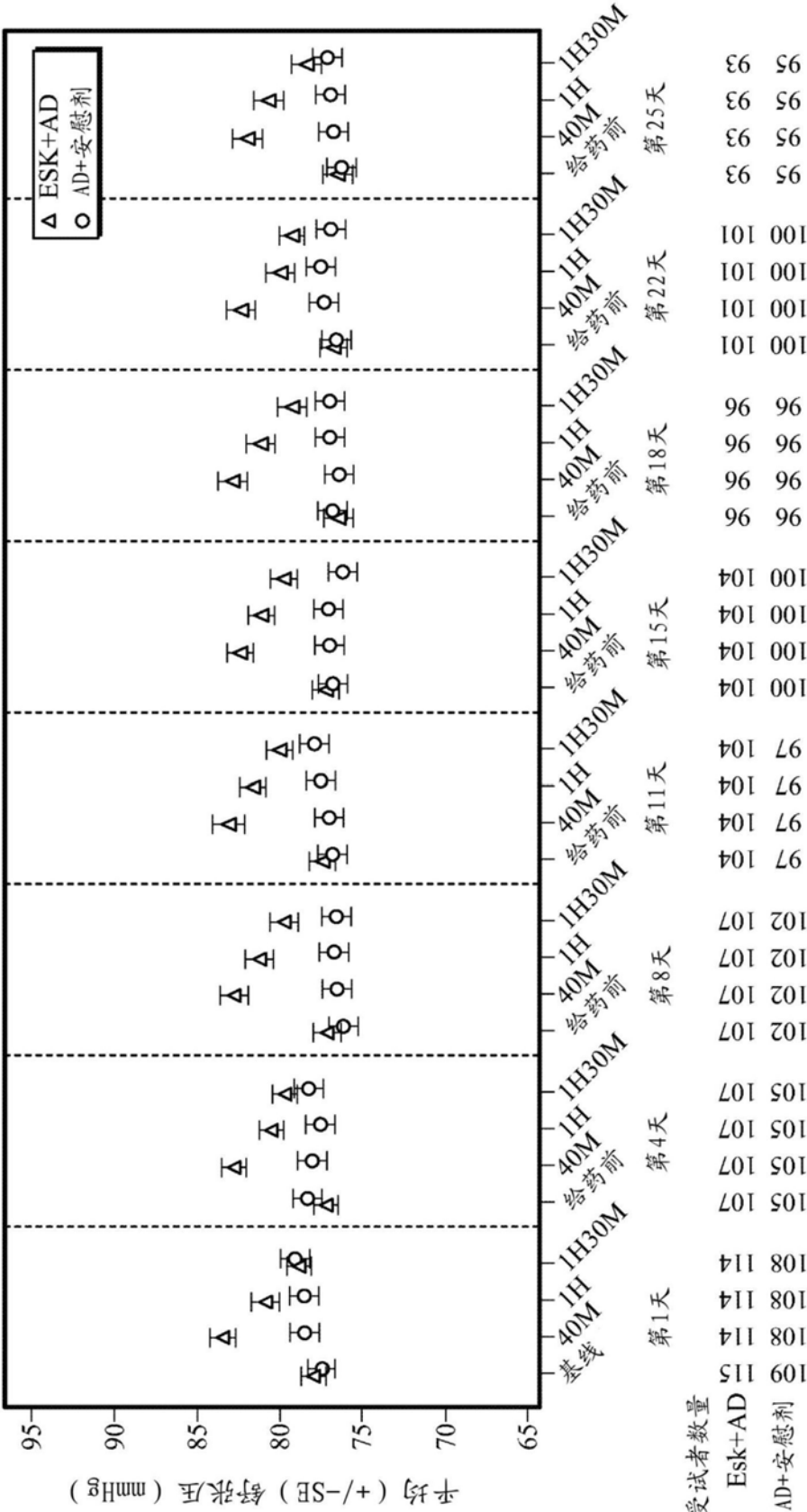


图8

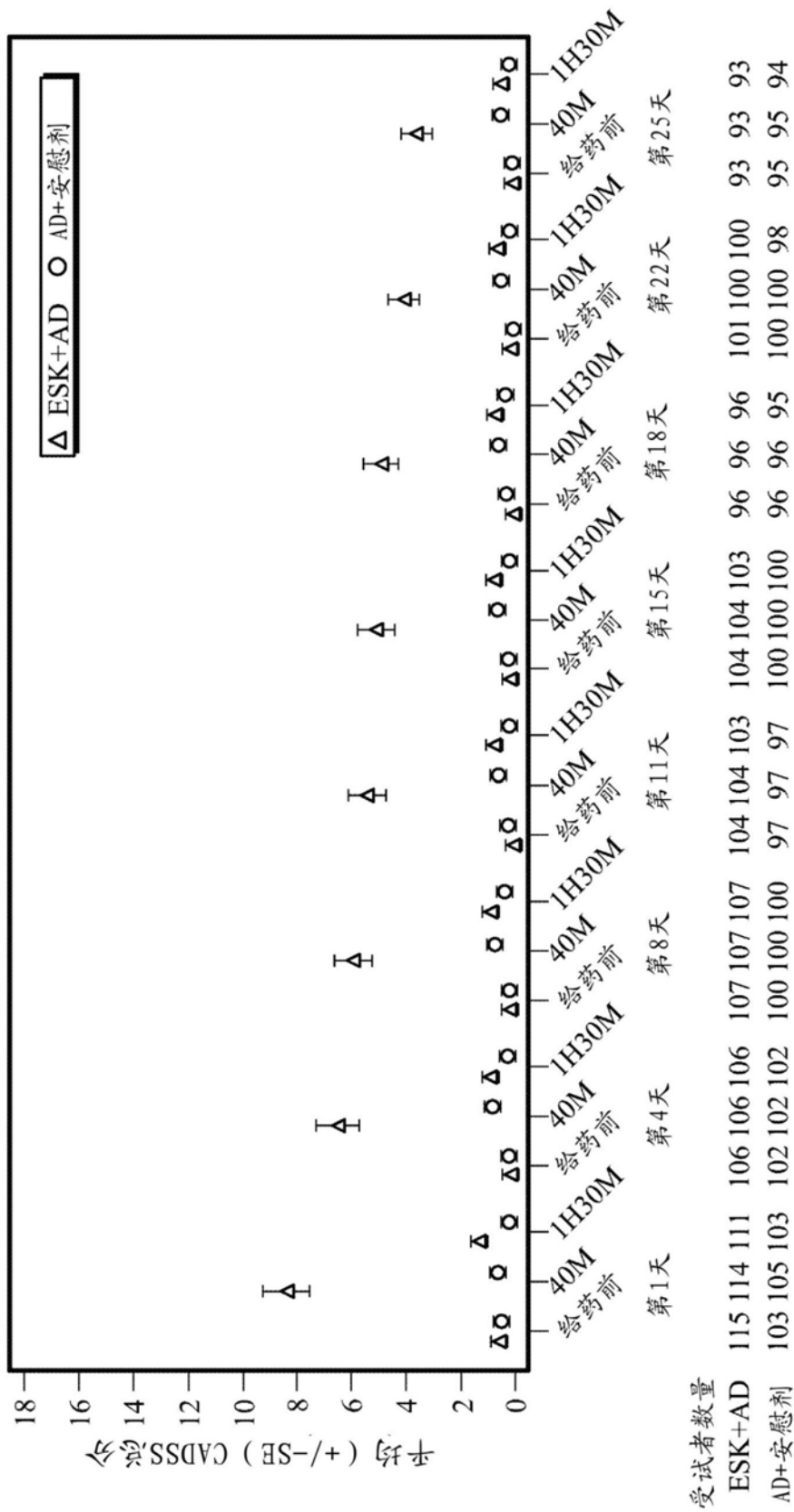


图9

时间(天): 1=给药前, 2=15M, 3=30M, 4=45M, 5=1H, 6=1H15M, 7=1H30M
在每个鼻内给药日, 从给药前到给药后1.5小时, 每15分钟进行MOAA/S。这些时
间点显示在该图上。

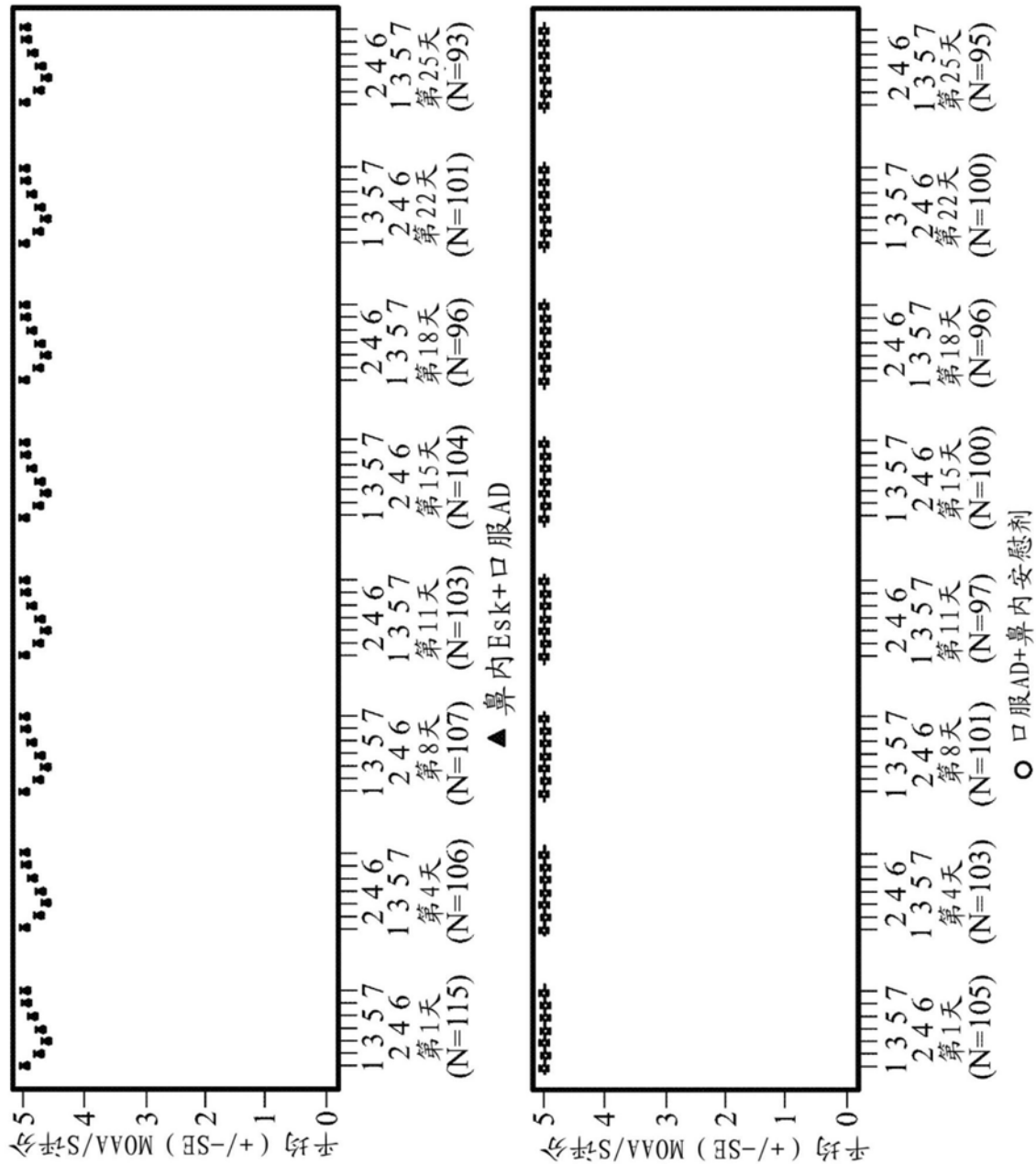


图10

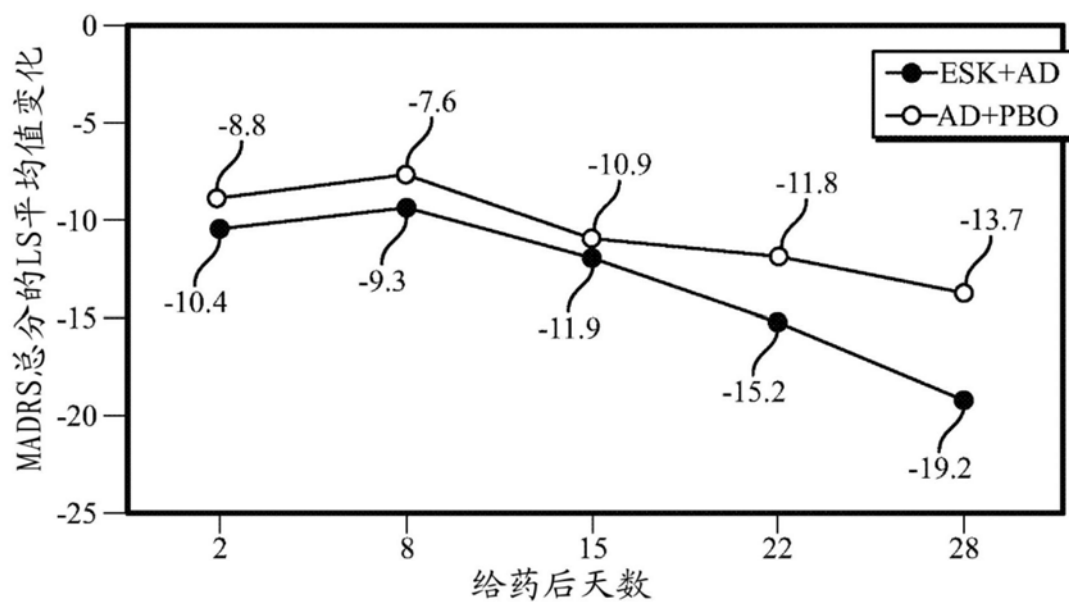


图11

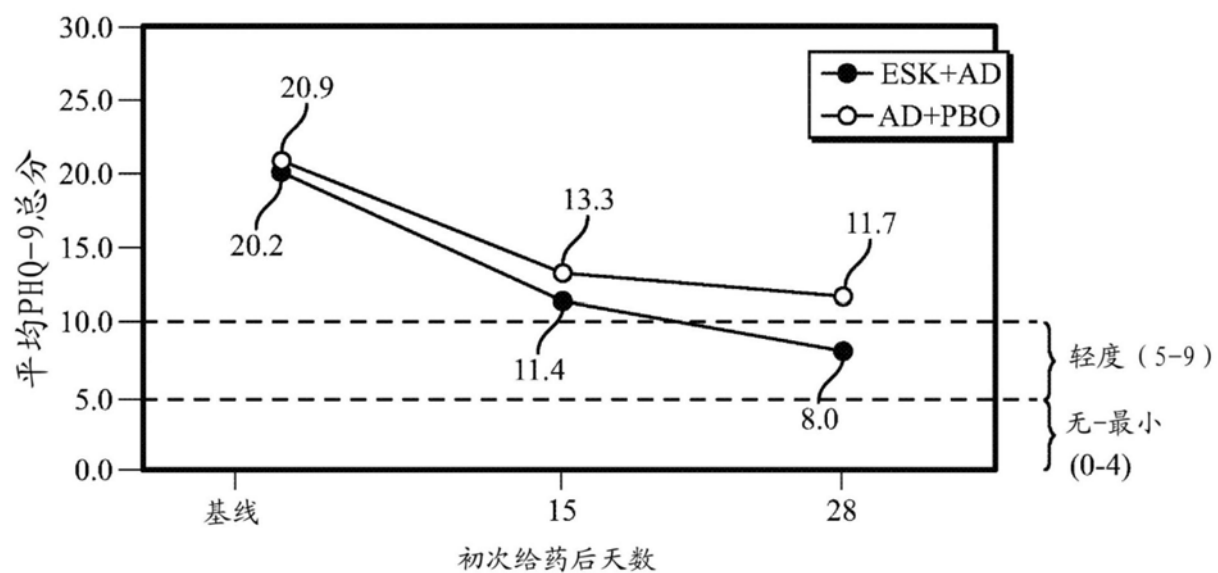


图12

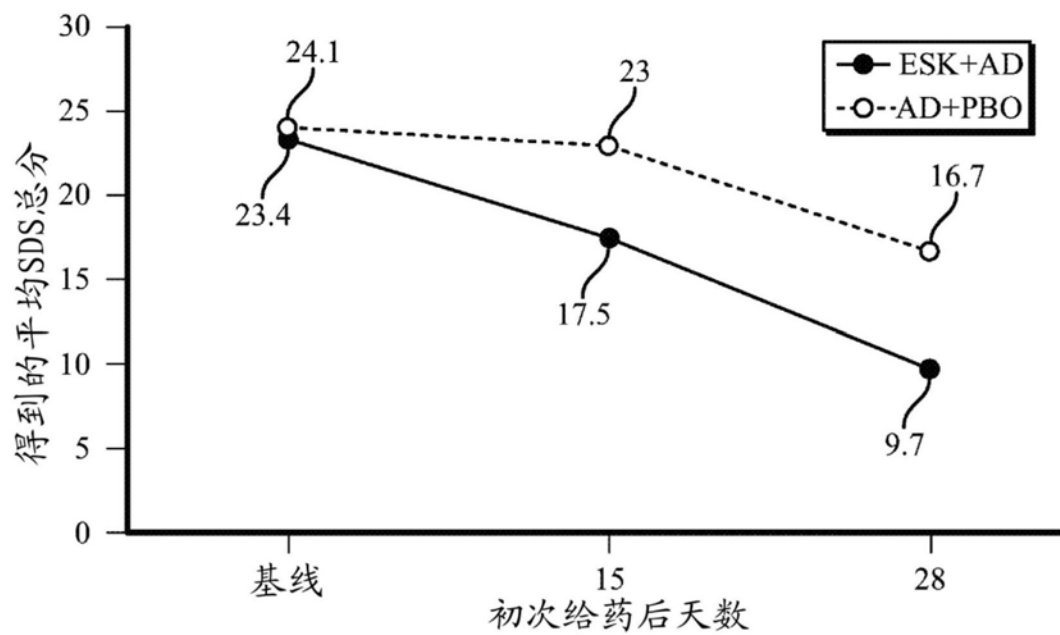


图13

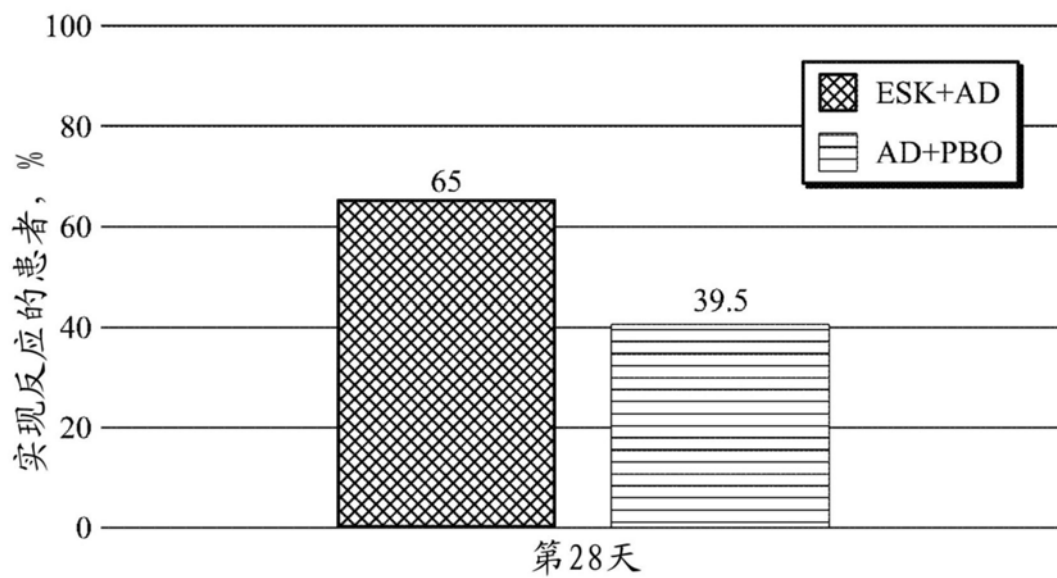


图14

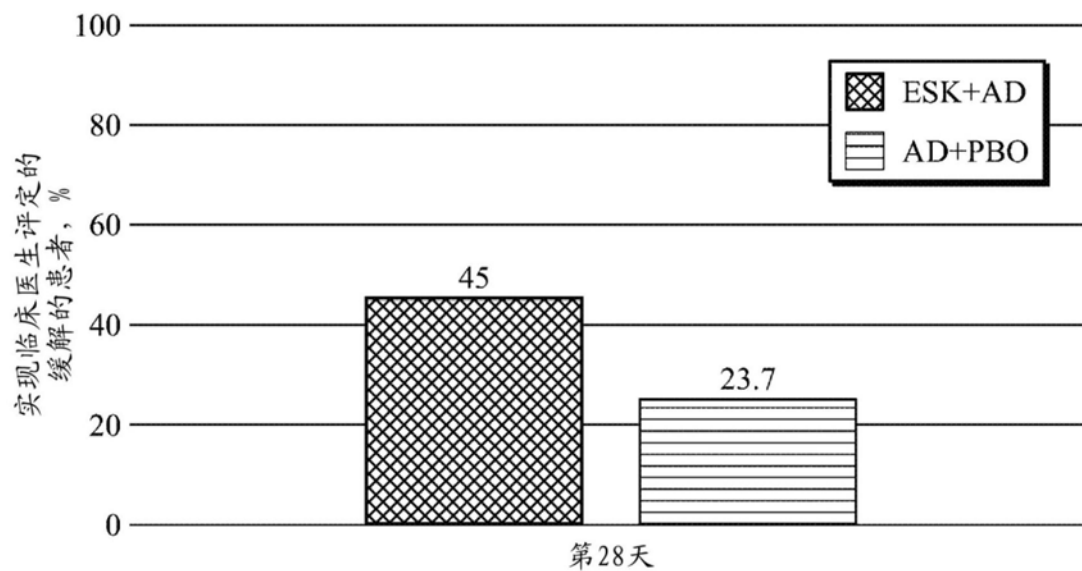


图15

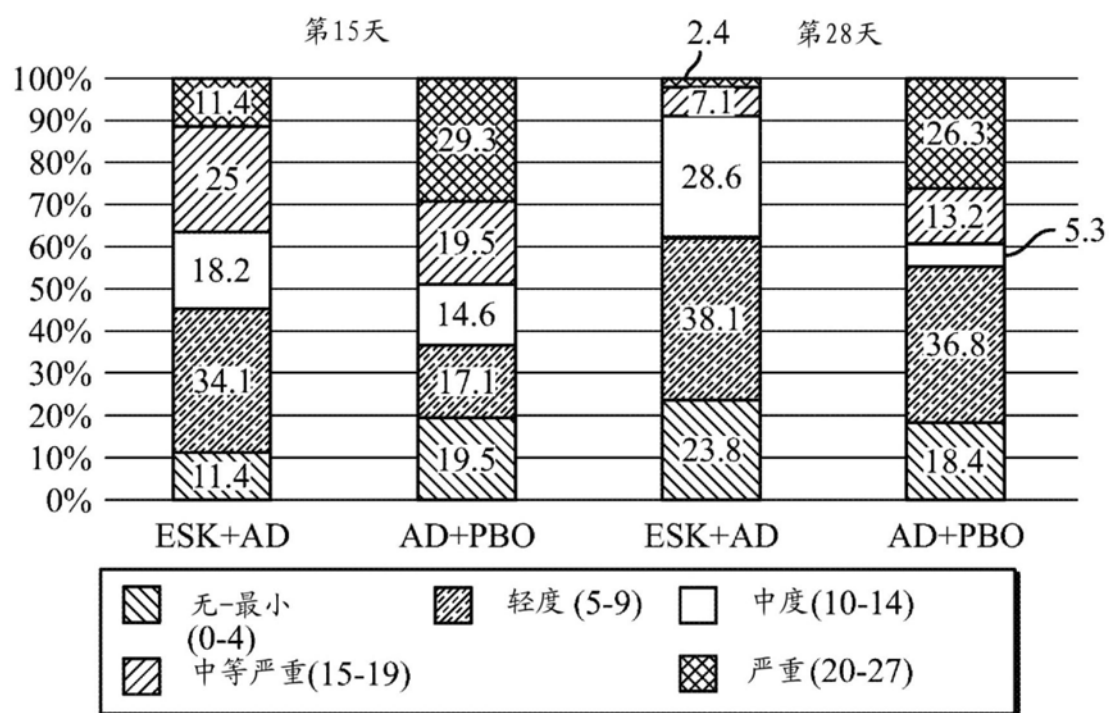


图16

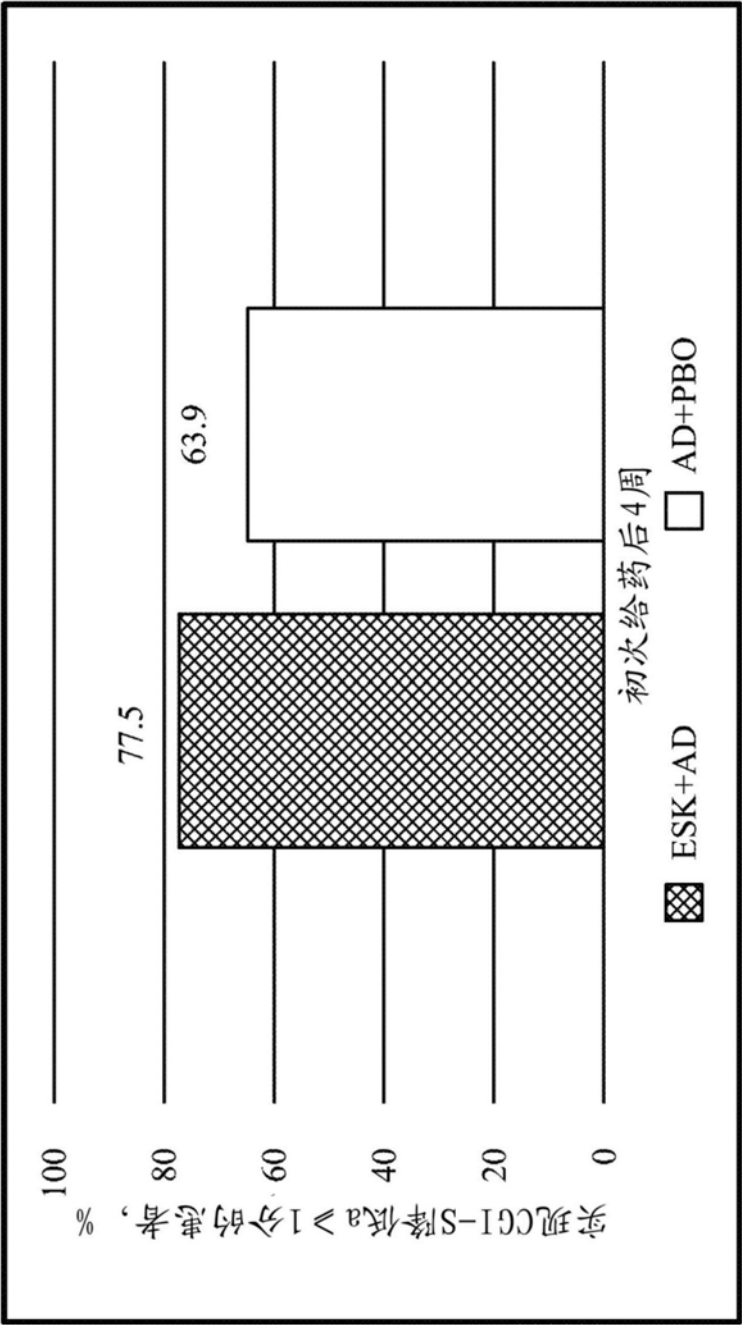


图17

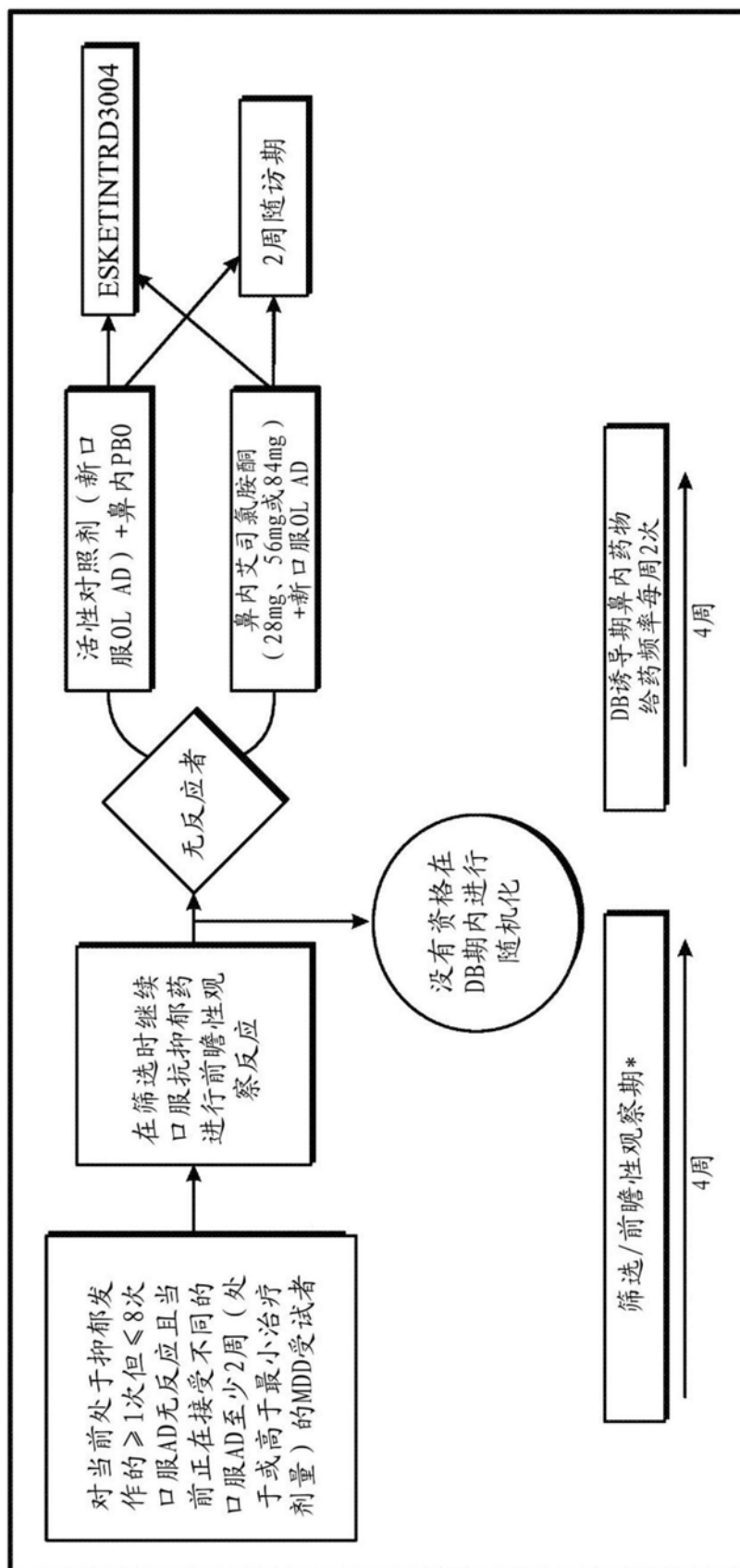


图18

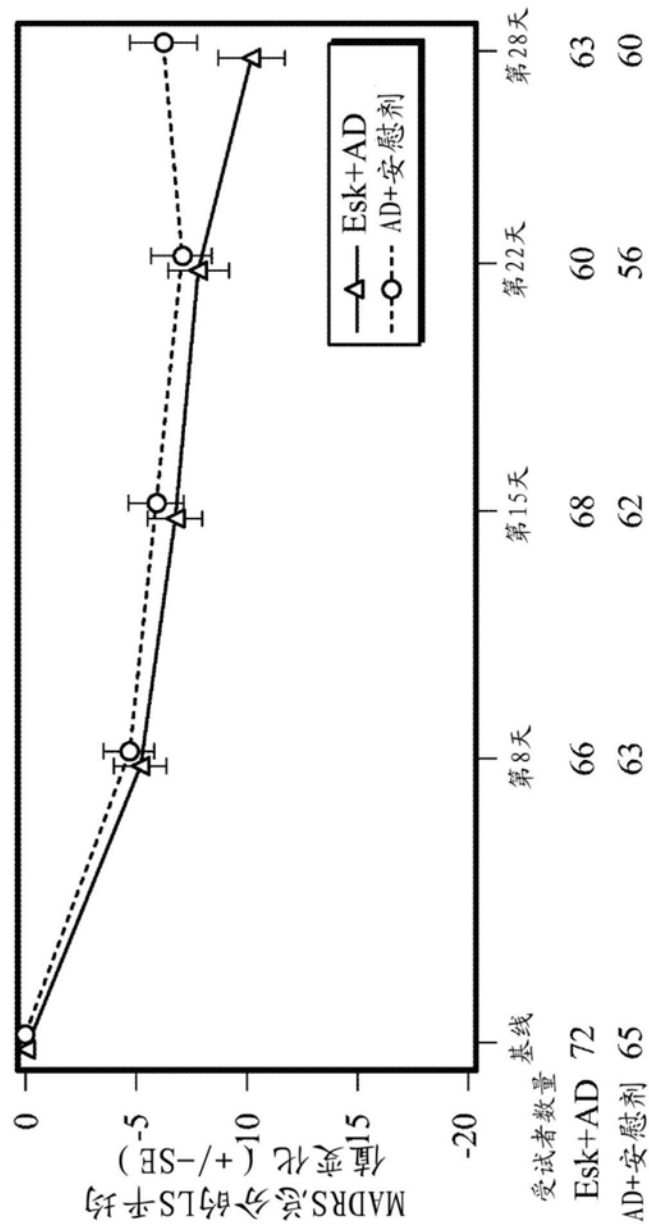


图19

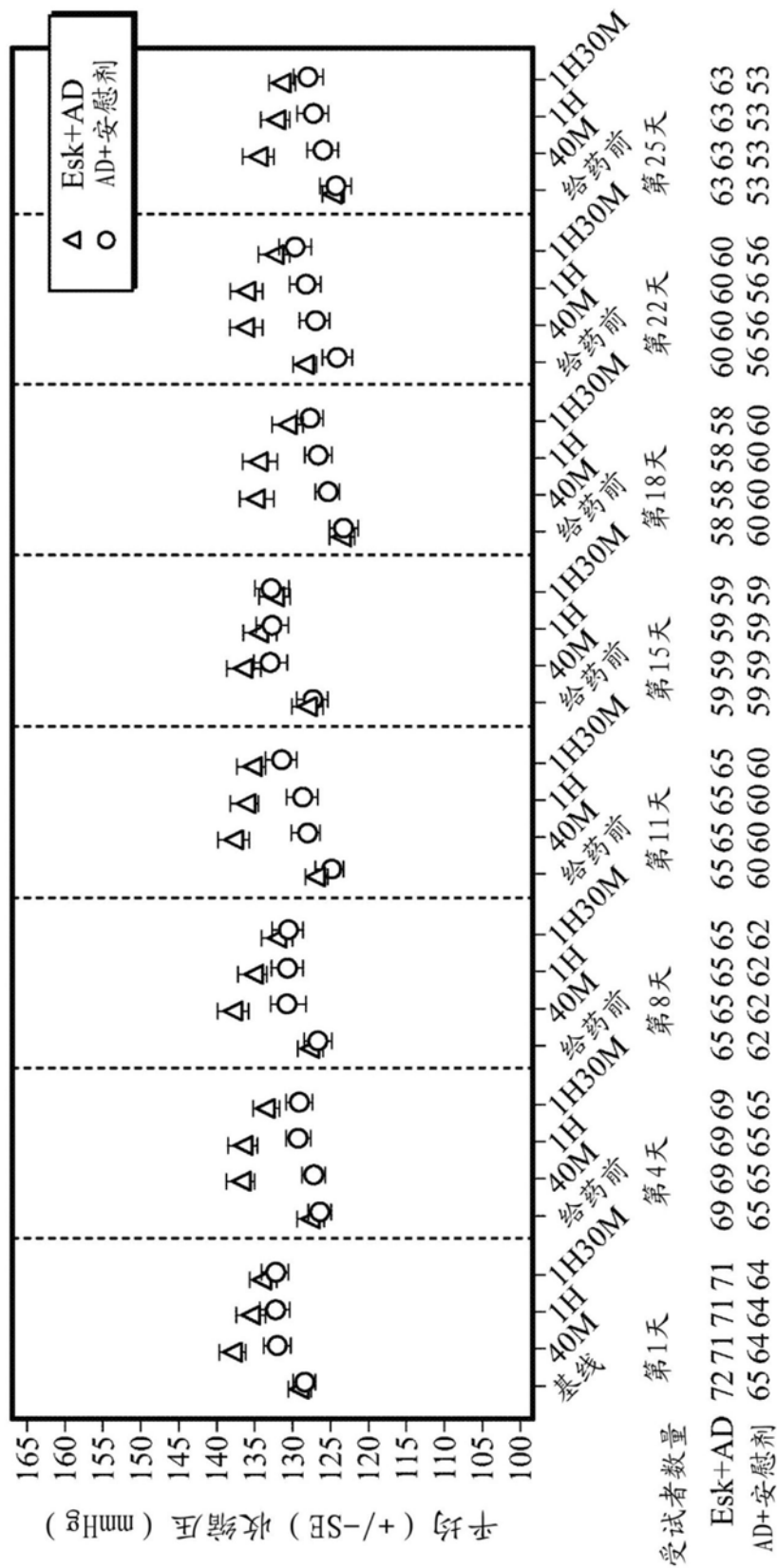


图20

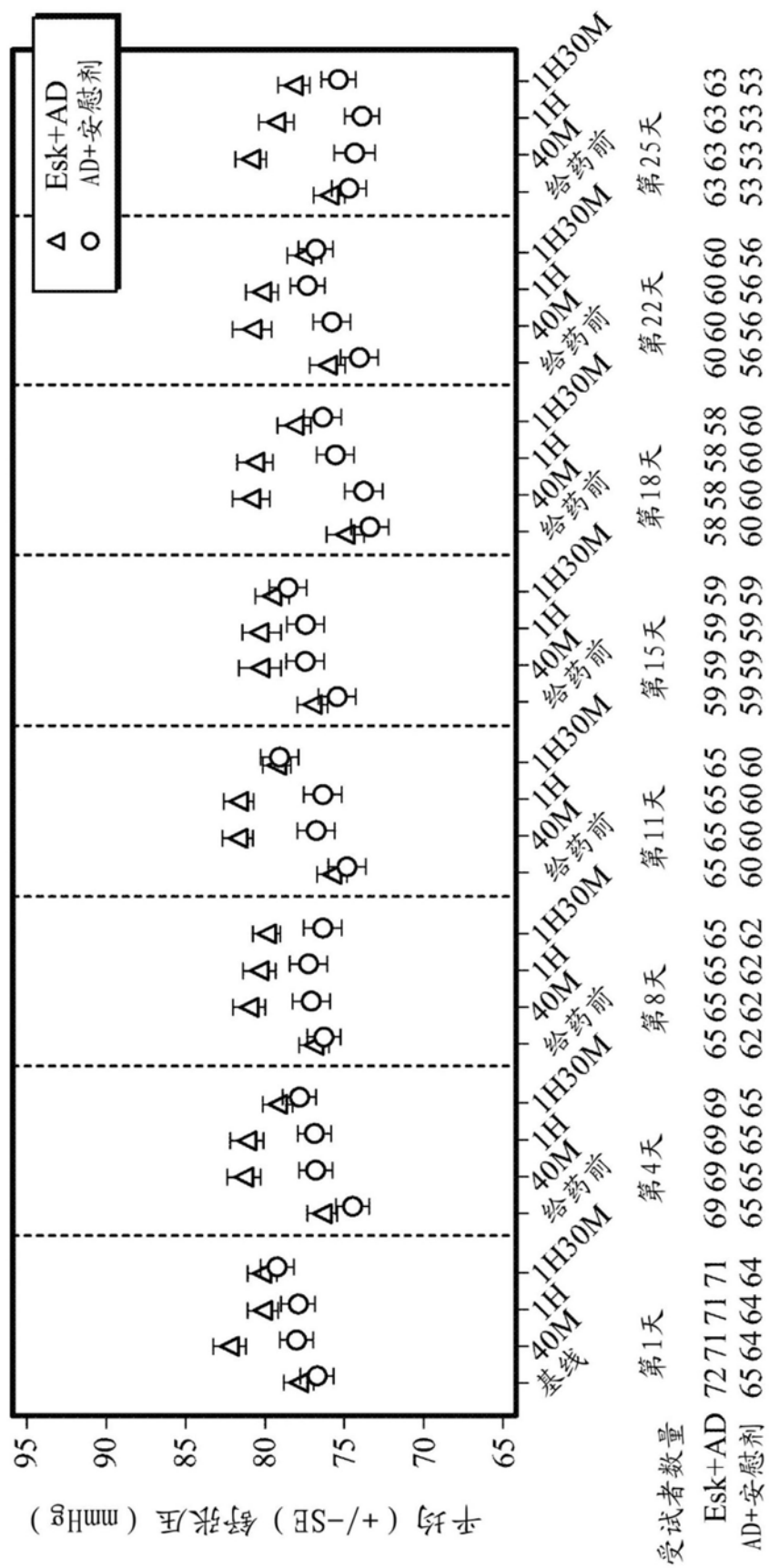


图21

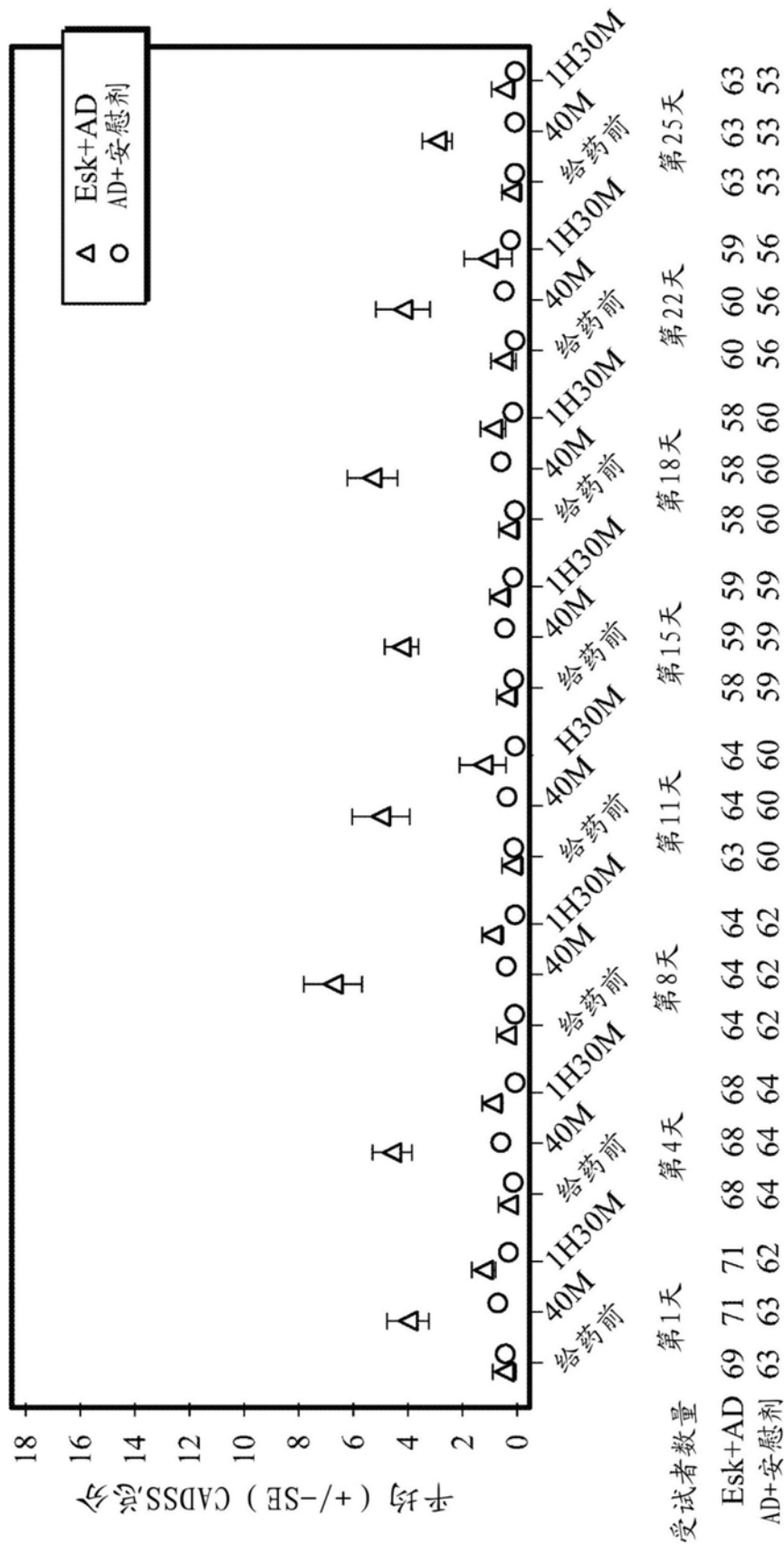


图22

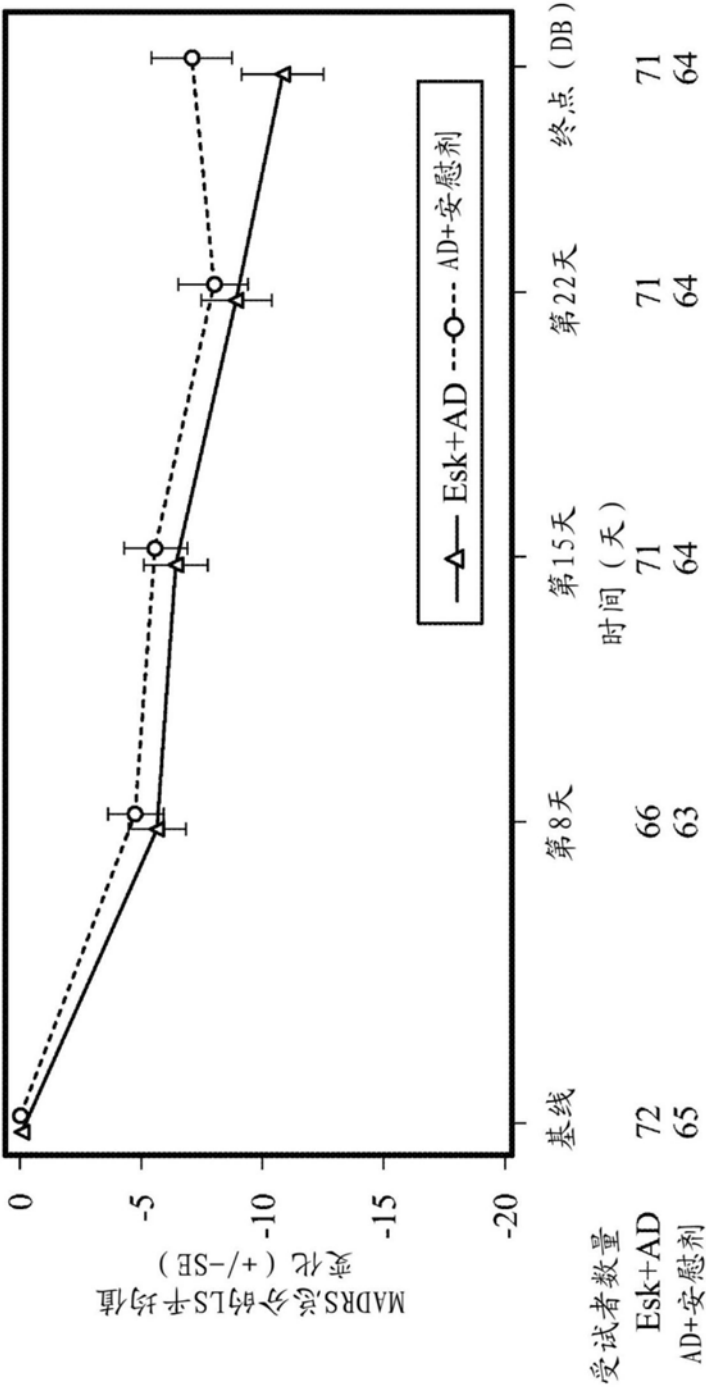


图23

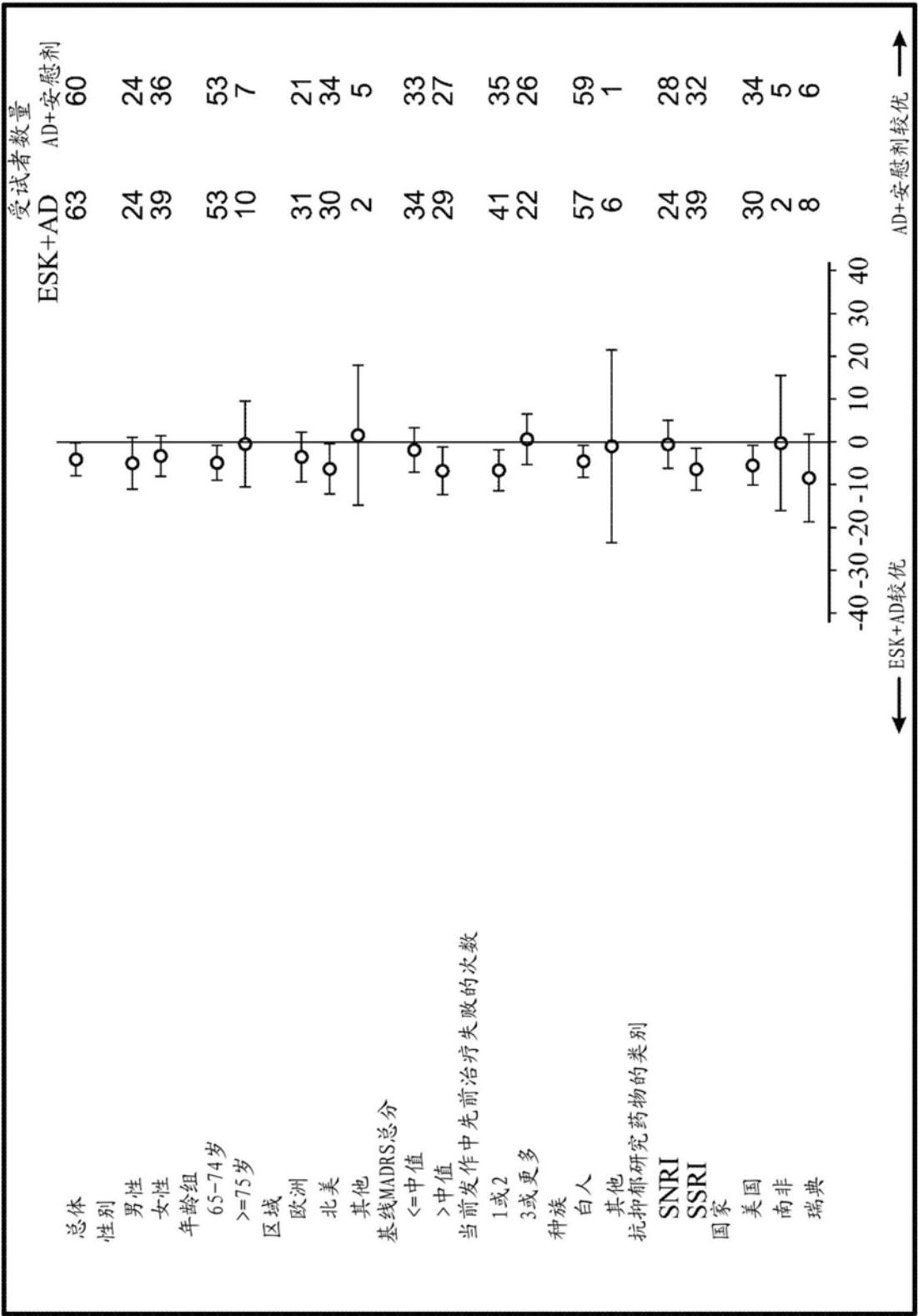


图24

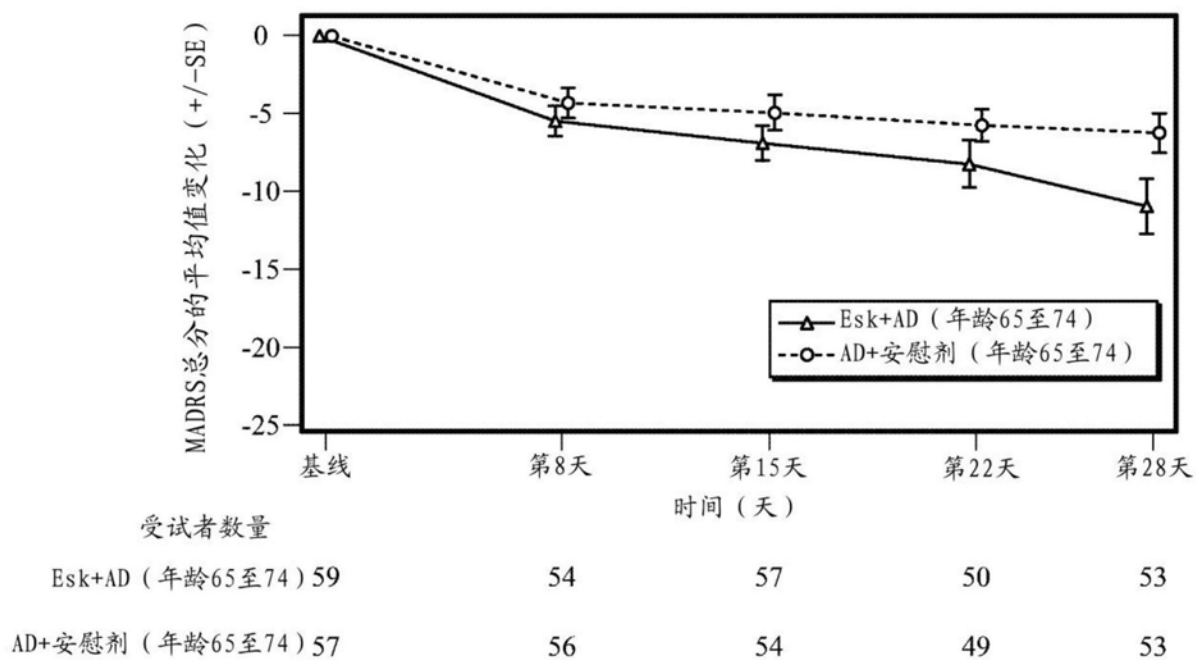


图25

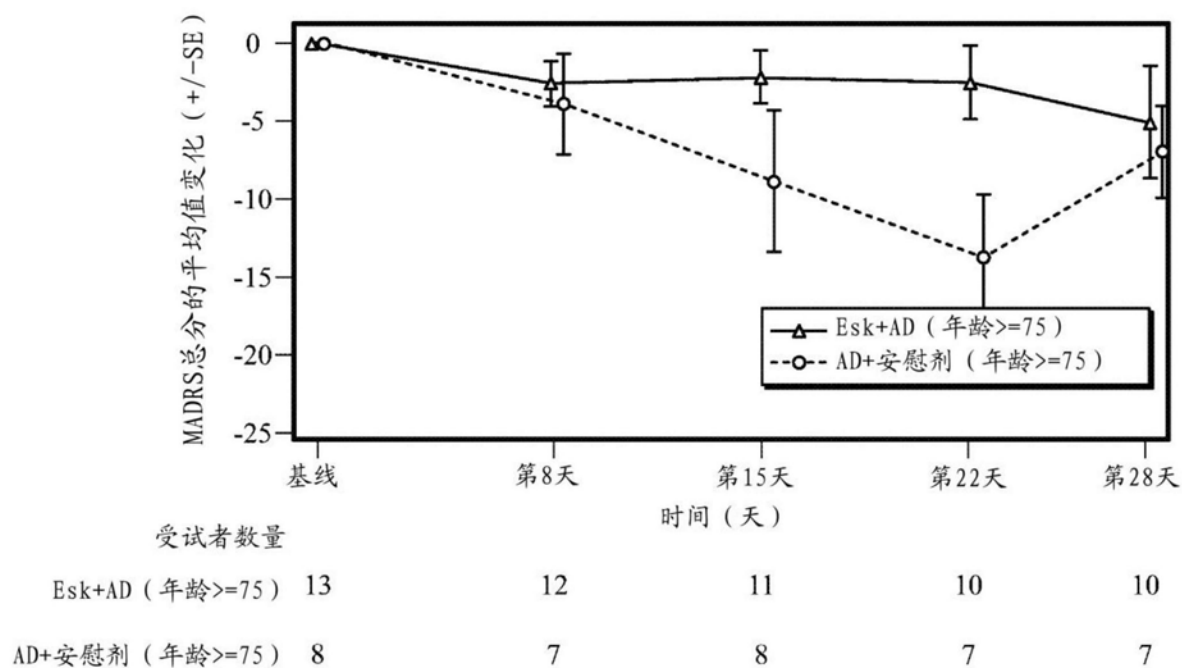


图26

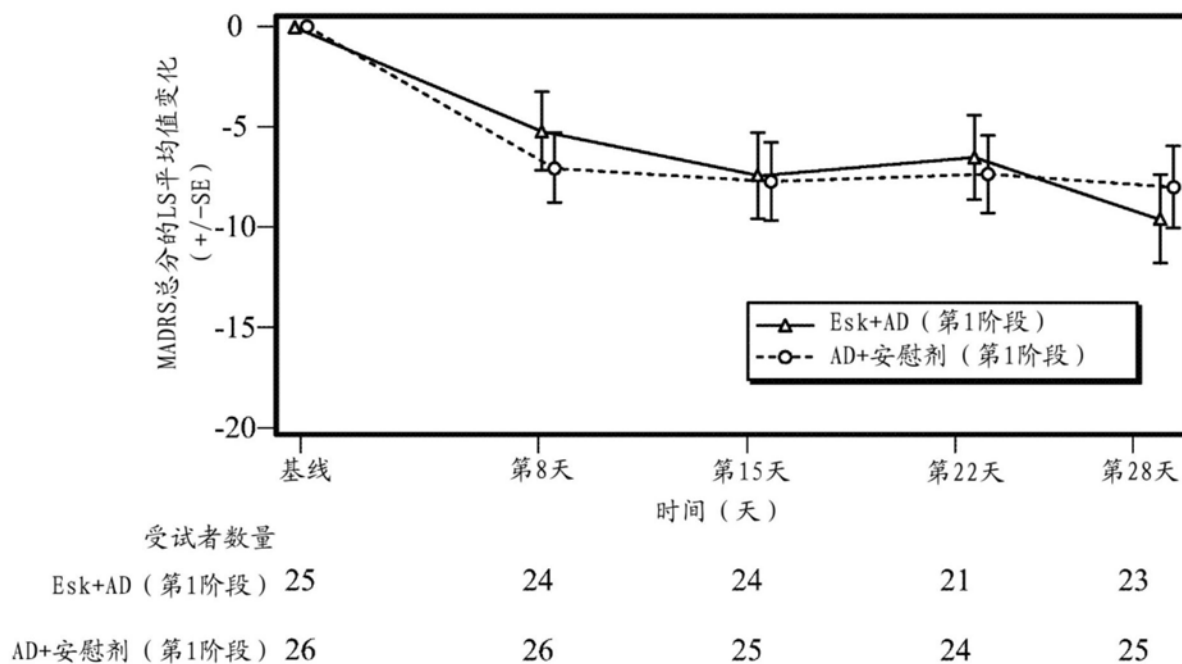


图27

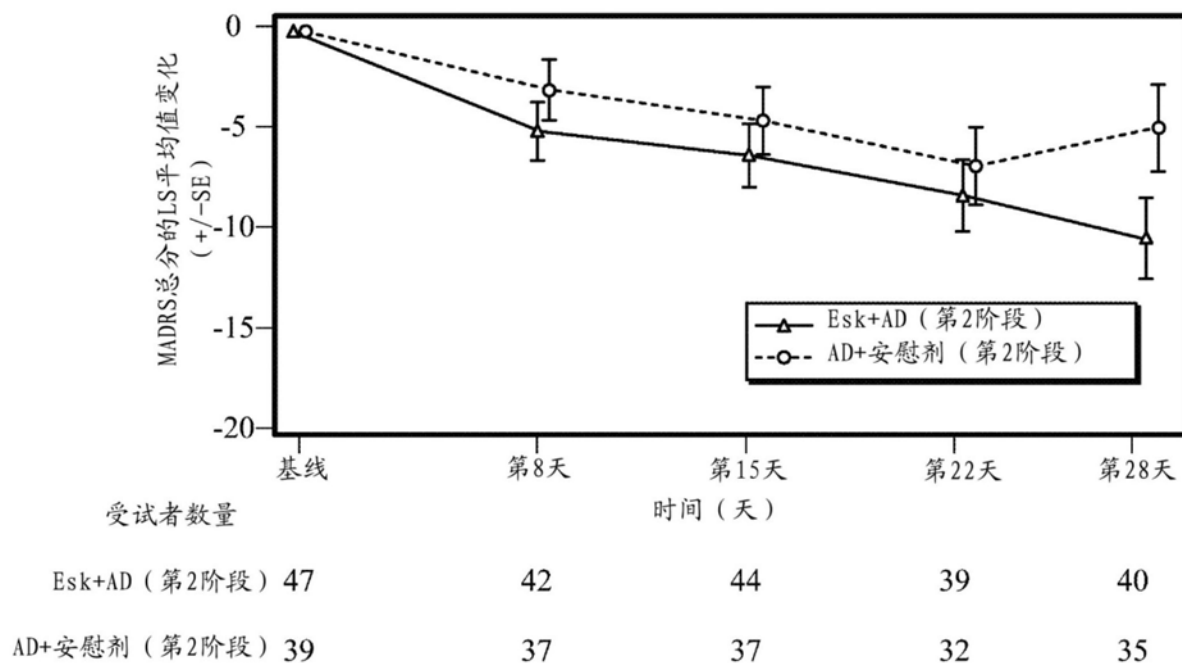
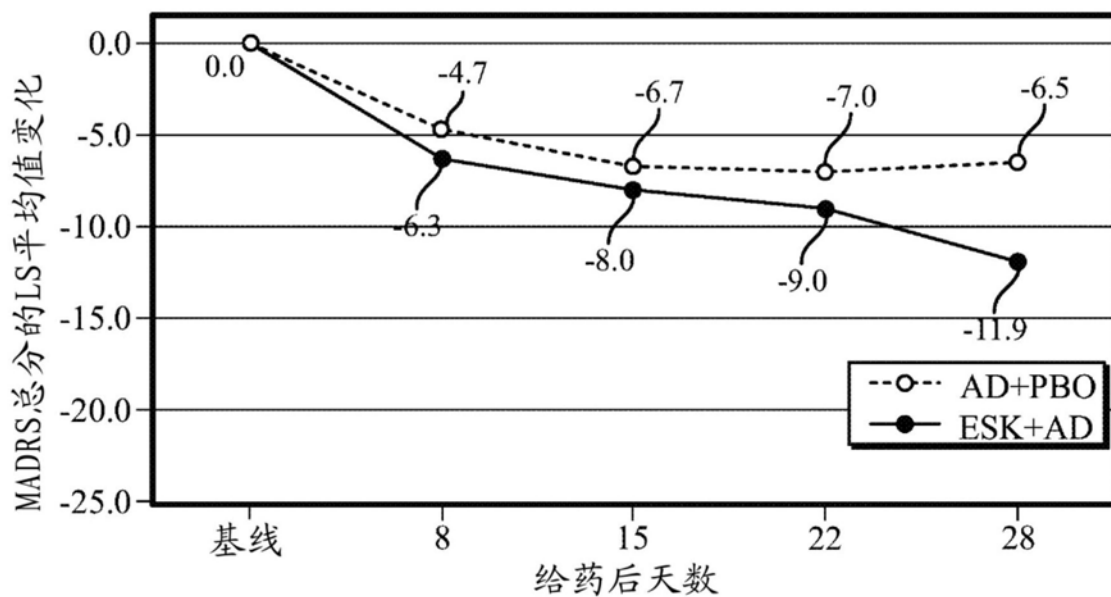


图28



患者, n	第8天	第15天	第22天	第28天
ESK+AD	32	31	26	30
AD+PBO	35	34	32	34

图29

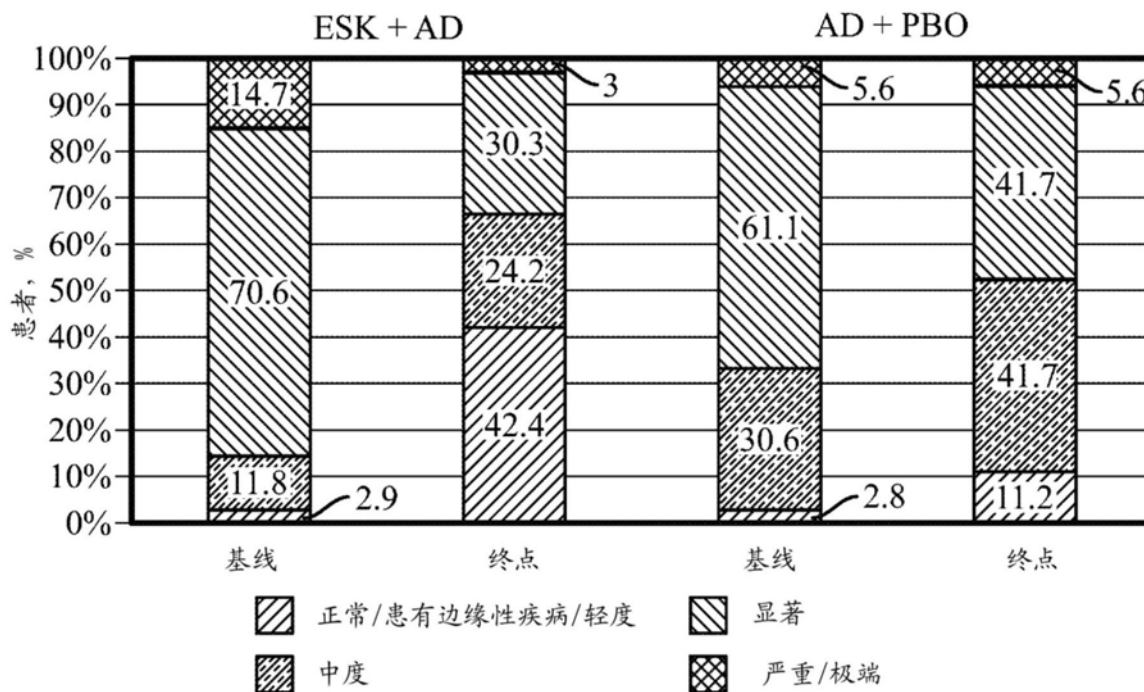


图30

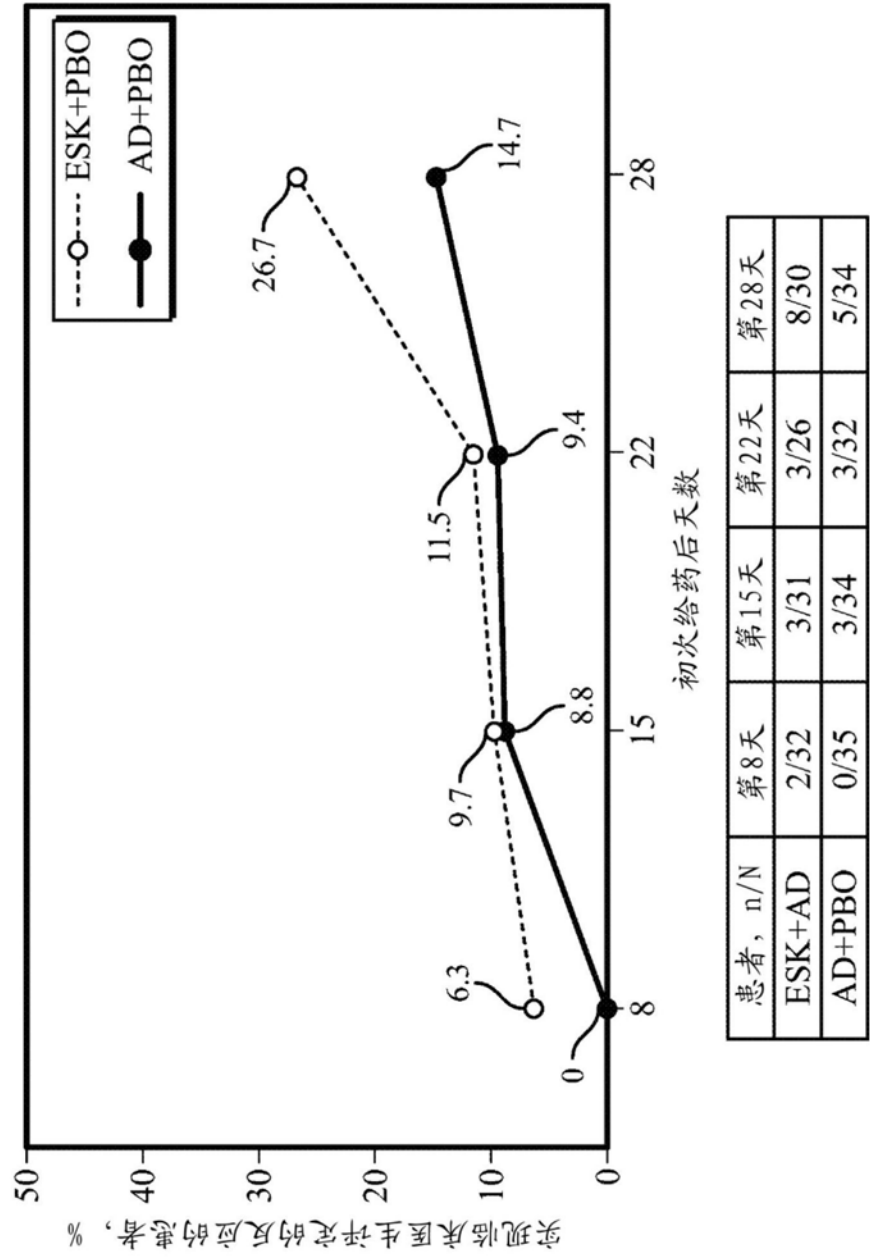


图31

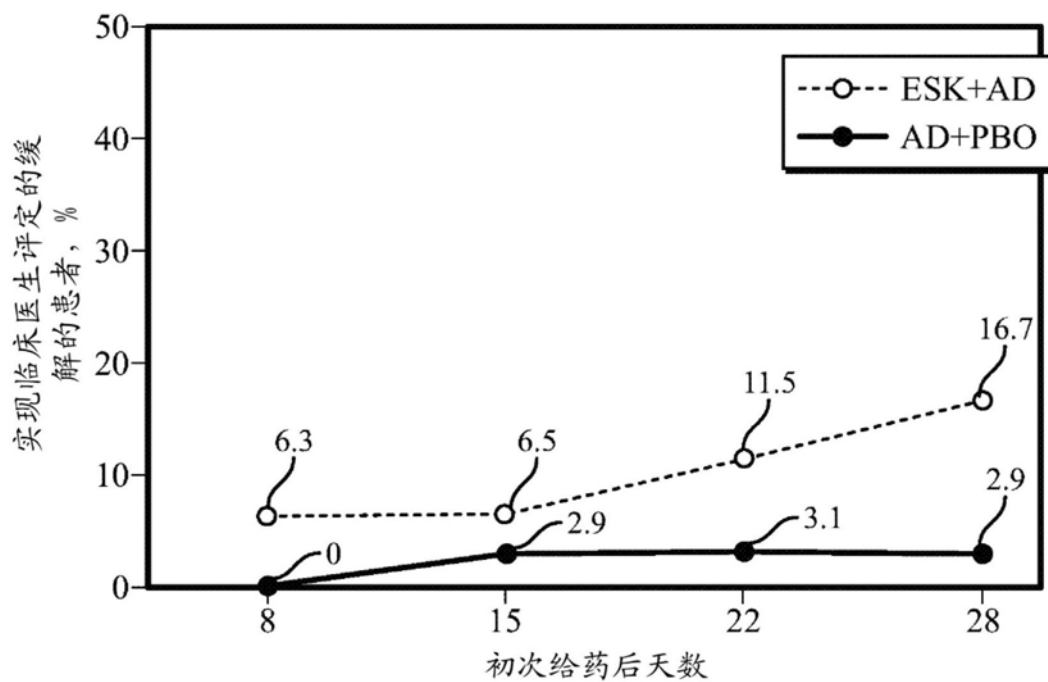


图32

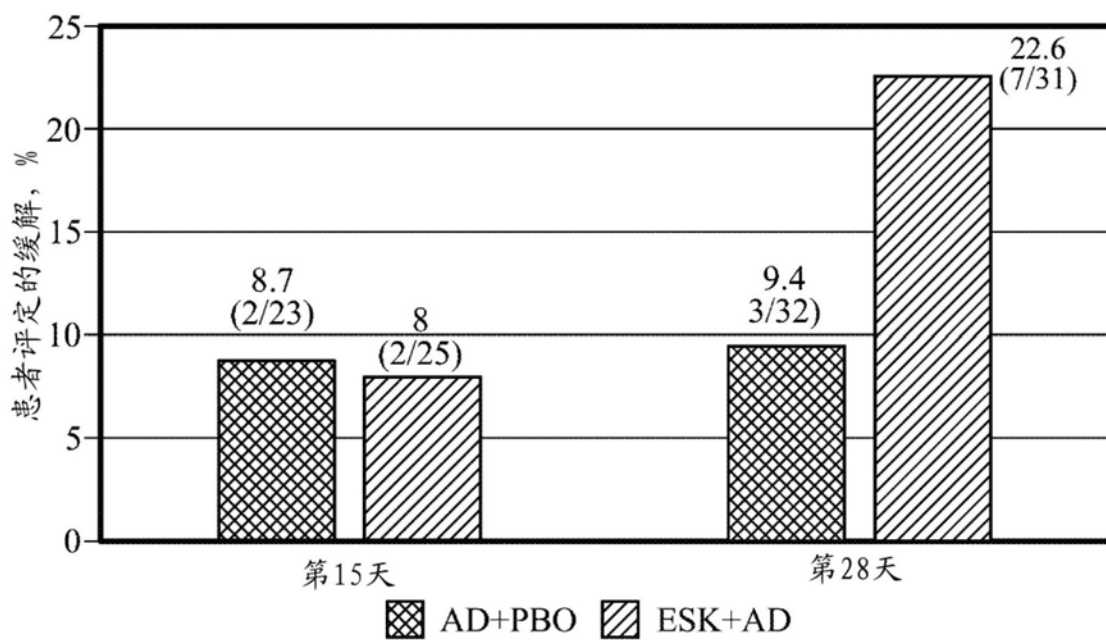
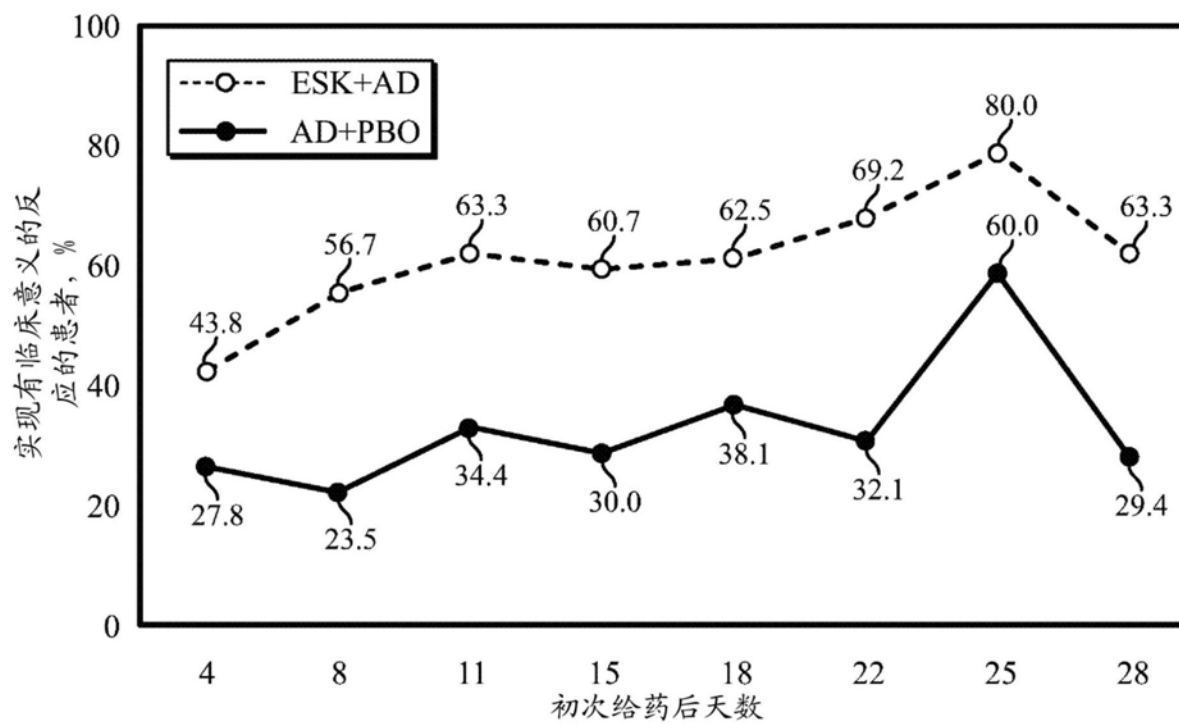


图33



患者, n/N	第4天	第8天	第11天	第15天	第18天	第22天	第25天	第28天
ESK+AD	14/32	17/30	19/30	17/28	10/16	18/26	12/15	19/30
AD+PBO	10/36	8/34	11/32	9/30	8/21	9/28	9/15	10/34

图34

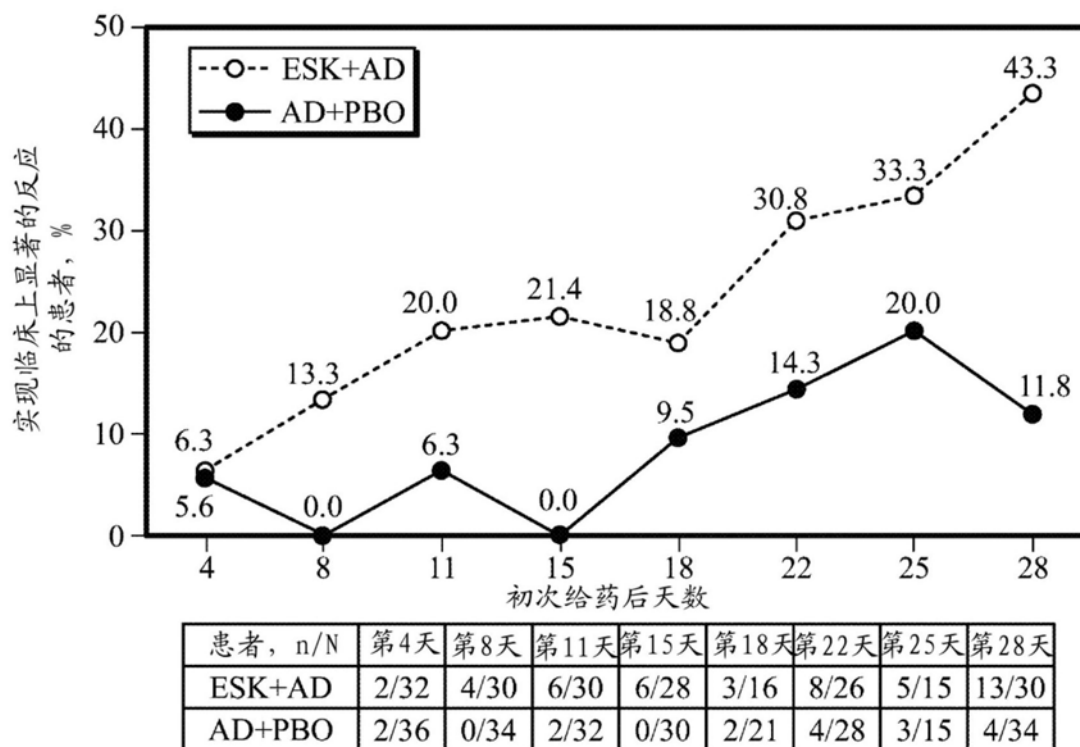
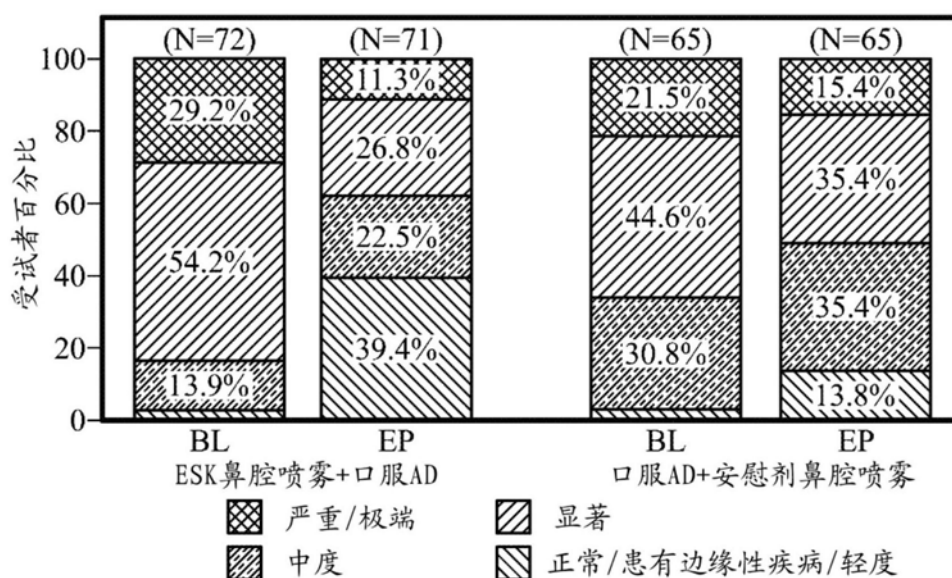


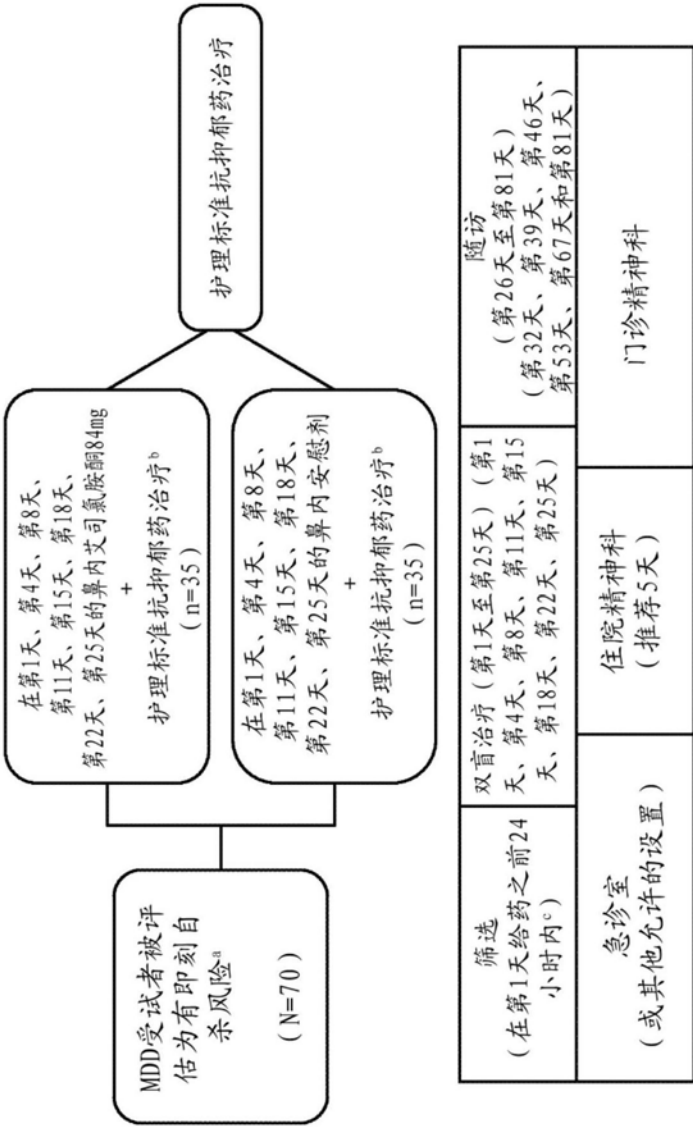
图35



AD=抗抑郁药, BL=基线, EP=终点, ESK=艾司氯胺酮。

- 在ESK+AD组中, 中值CGI-S评分从基线到终点有所改善。自基线的中值(范围)变化为-1.0 (-4, 1)。AD+PBO组中从基线到终点的中值(范围)变化为0 (-4, 3)
- 改善的CGI-S评分的几率比为5.3, 表明用ESK+AD治疗的患者与用AD+PBO治疗的患者相比, 在双盲诱导期结束时具有改善的CGI-S评分的可能性为其5.3倍

图36



^a随机化将通过医生对在第1天随机化之前受试者对护理标准抗抑郁药治疗（抗抑郁药单一疗法或抗抑郁药+增强疗法）的需求的评估进行分层。

^b护理标准抗抑郁药治疗将在第1天开始或优化。

^c在咨询申办方的医疗监督员后，筛选期可延长到第1天鼻内给药之前至多48小时。

图37

380

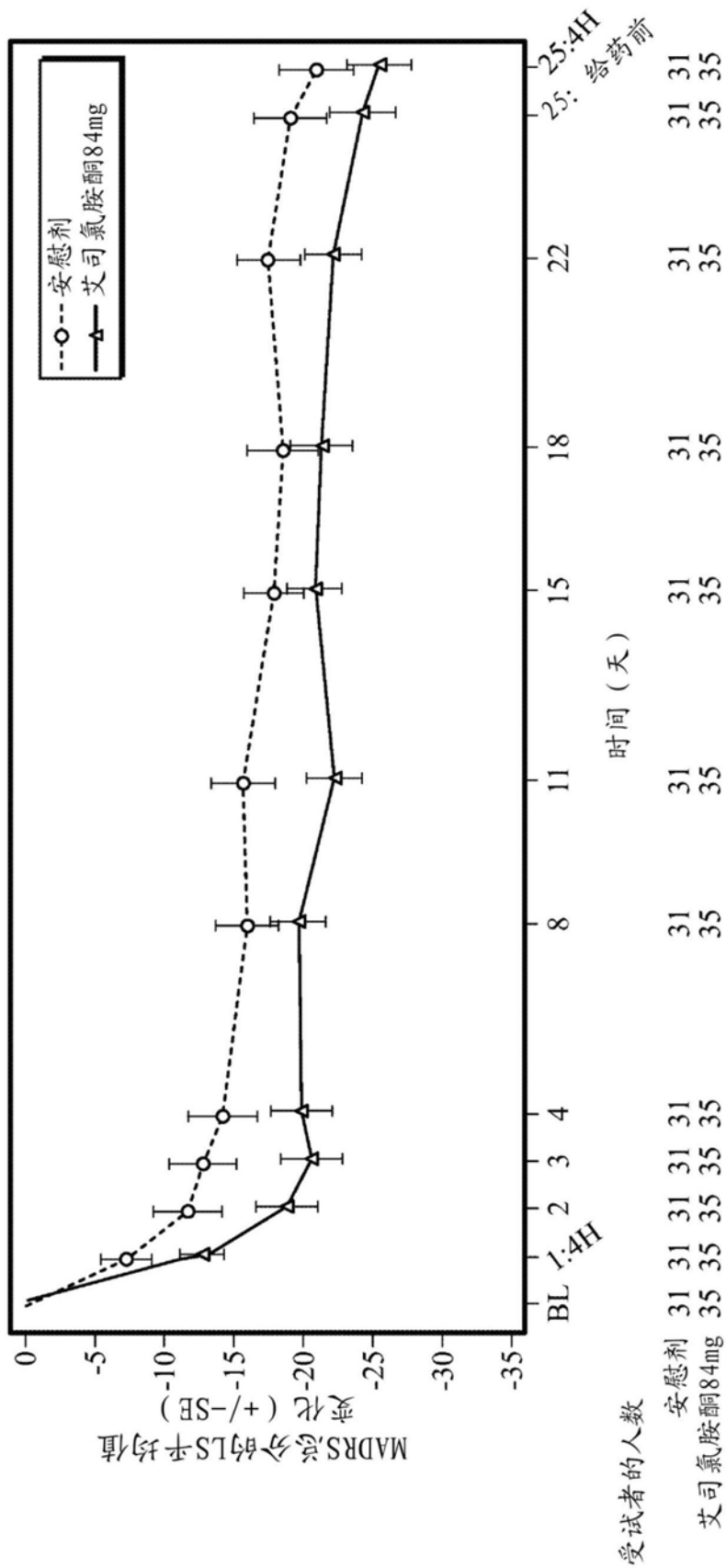


图38

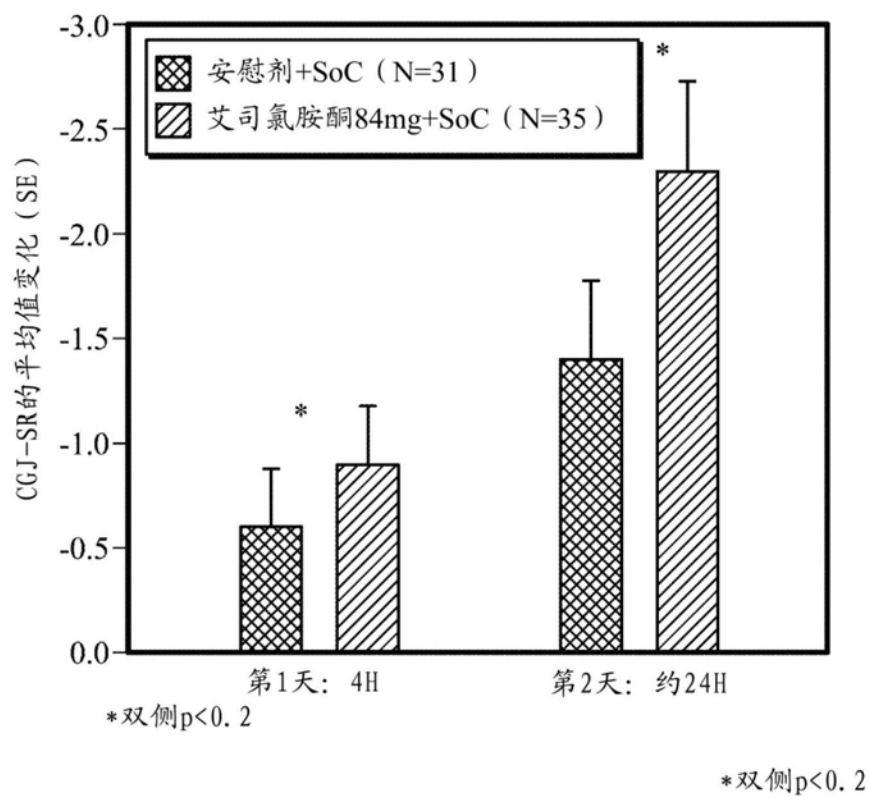


图39

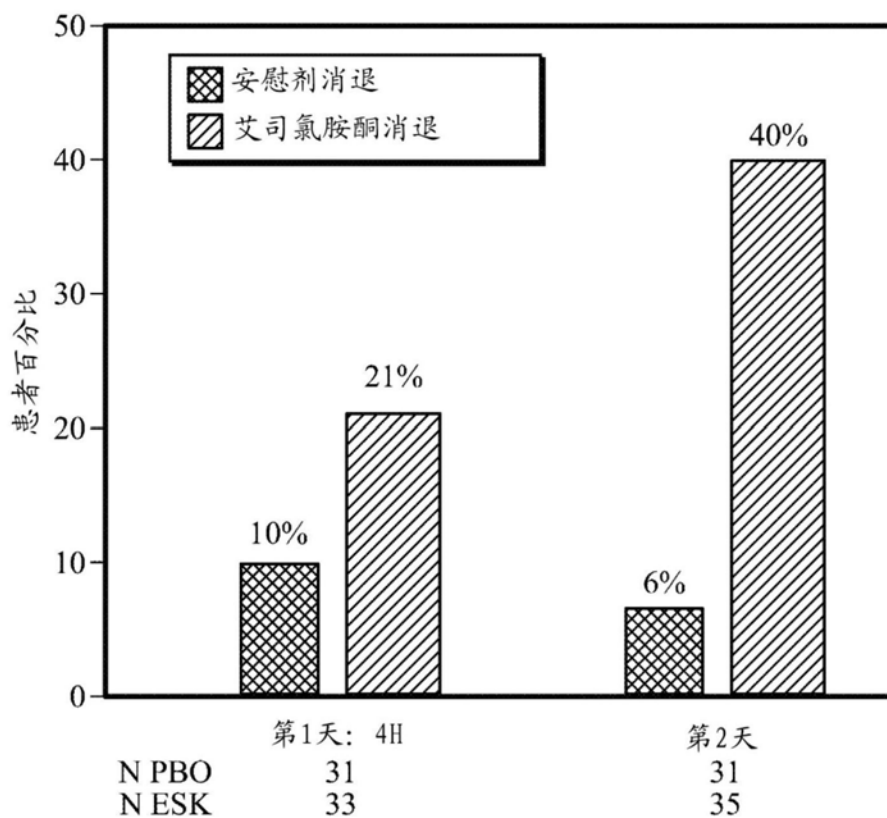


图40

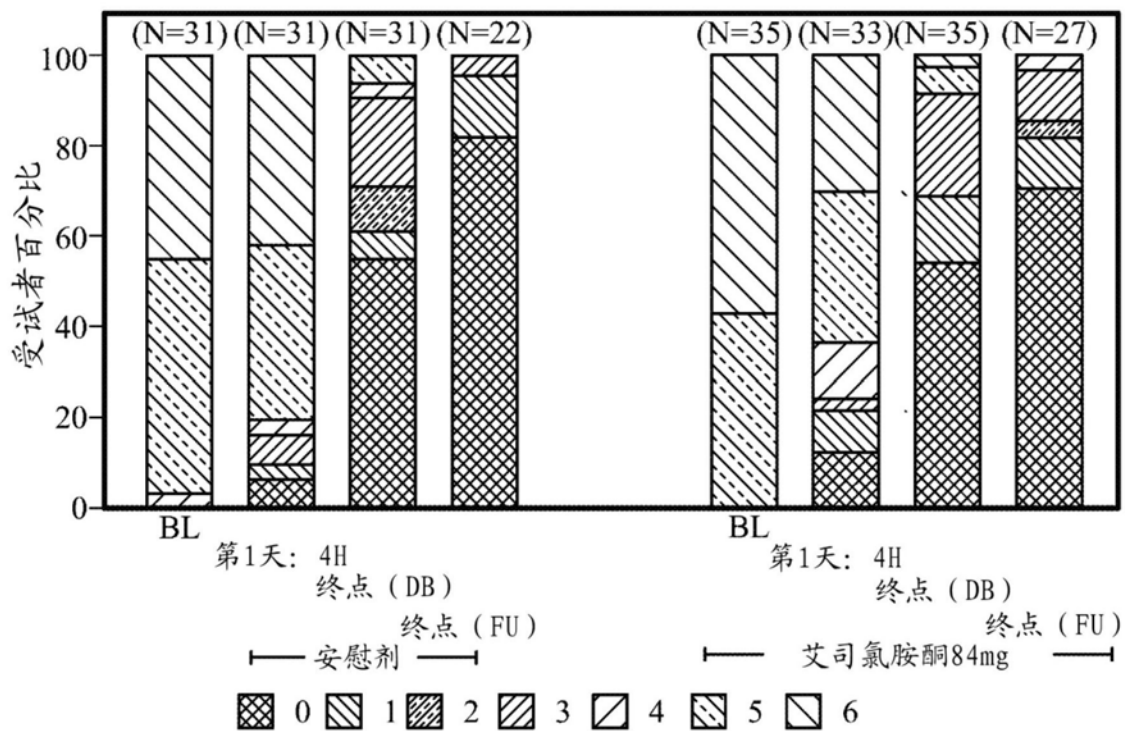


图41

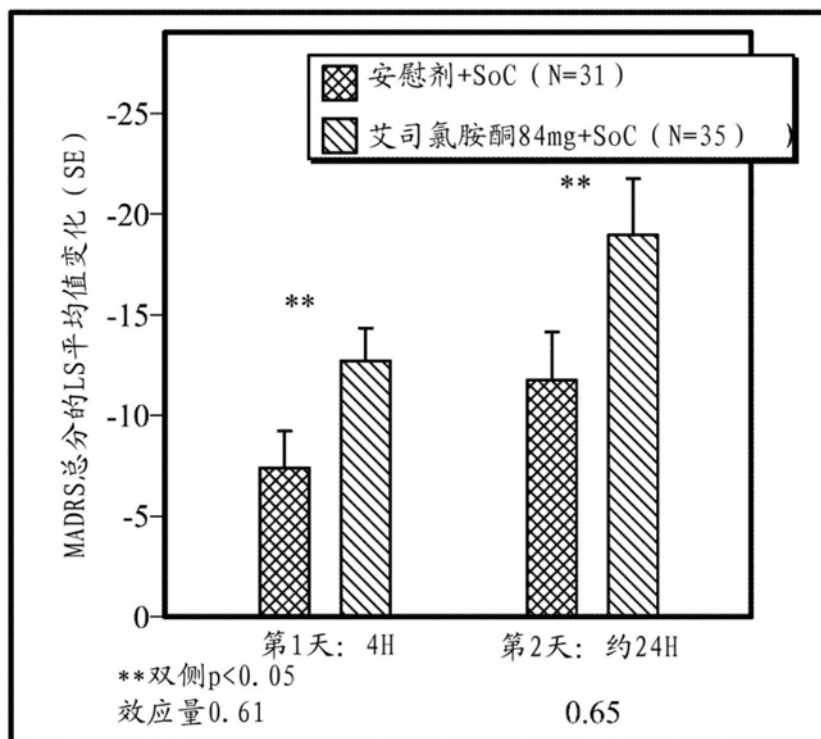


图42

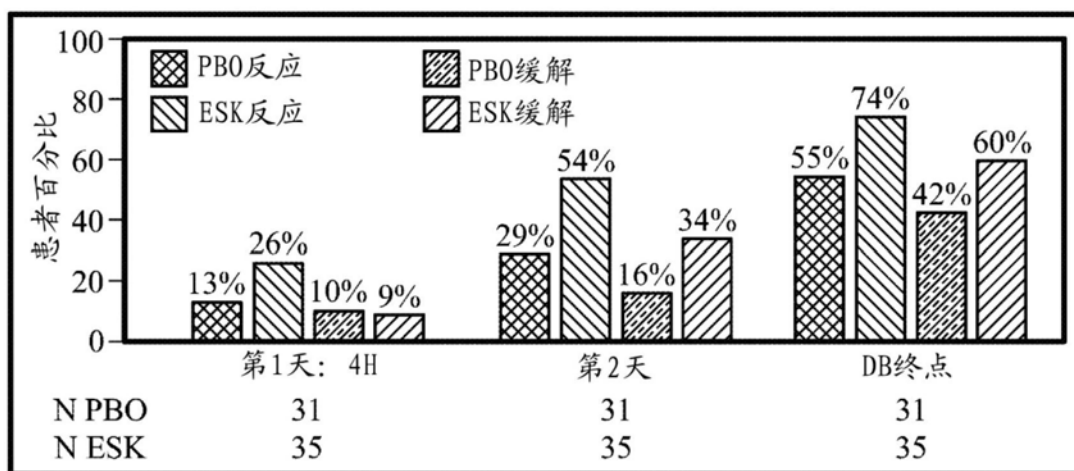


图43

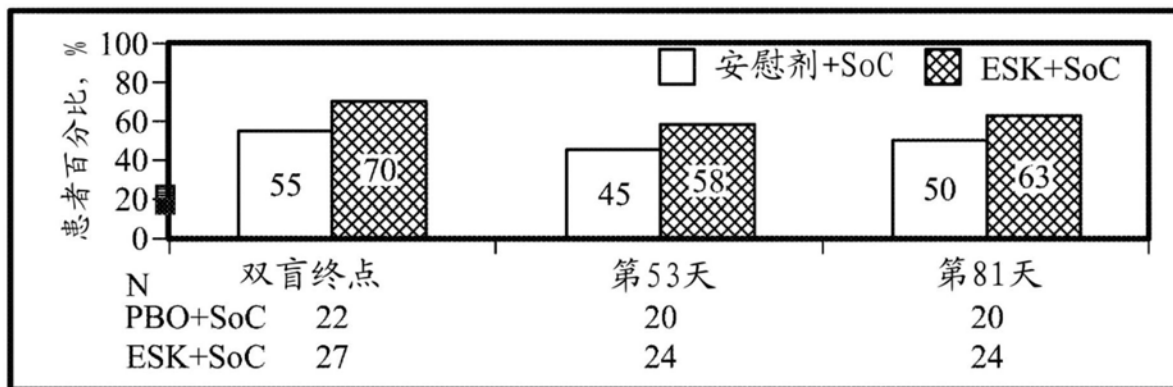


图44

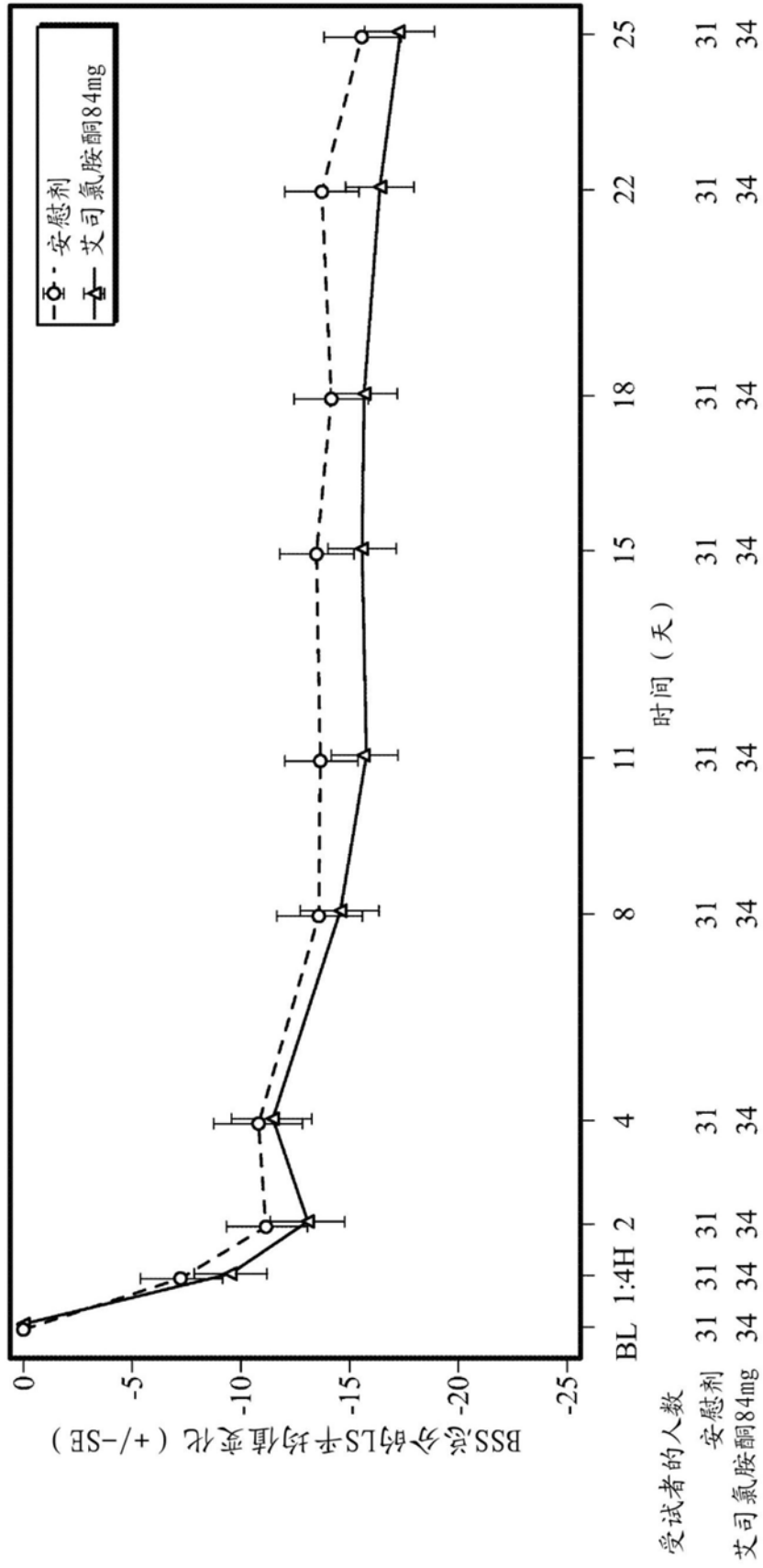


图45

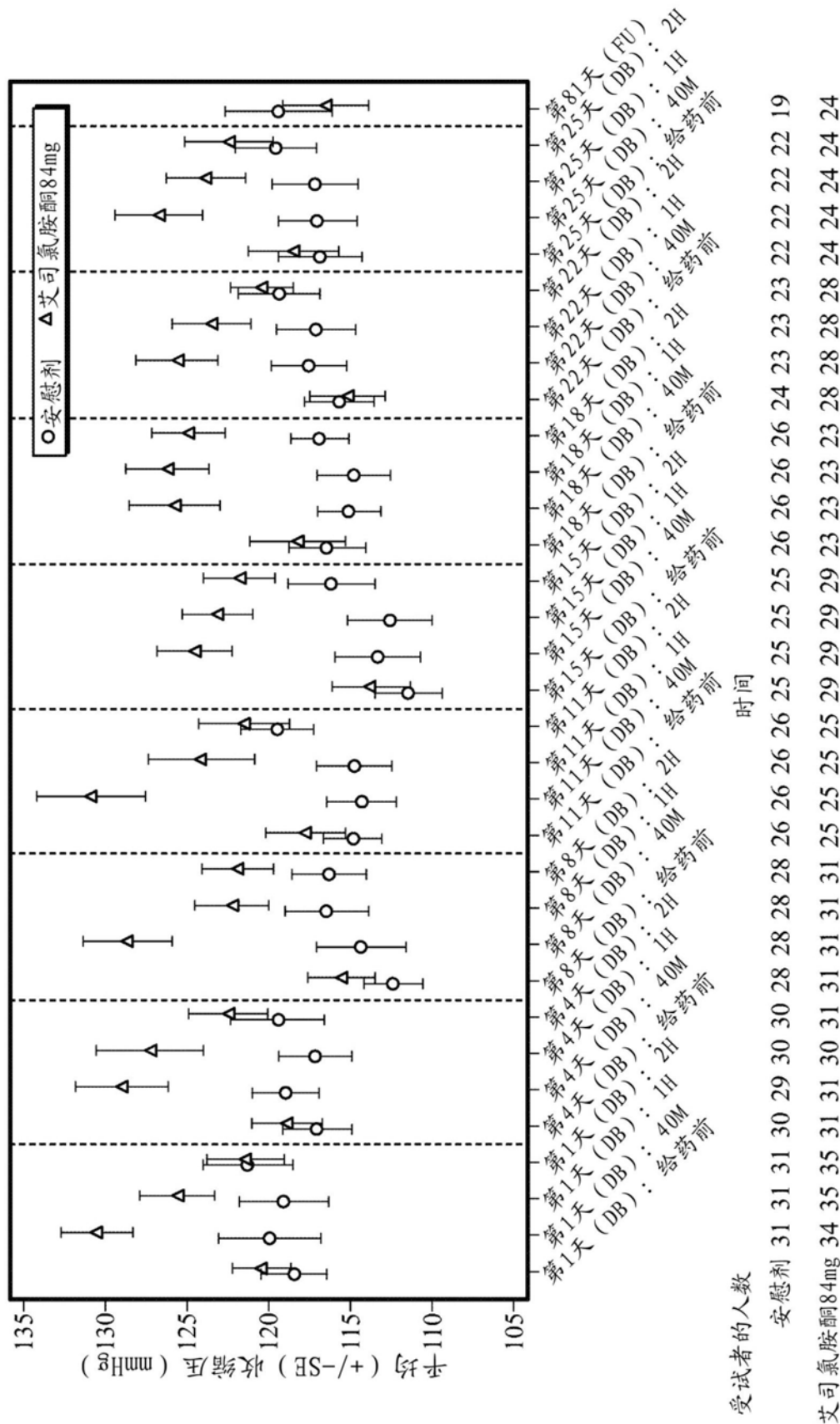


图46

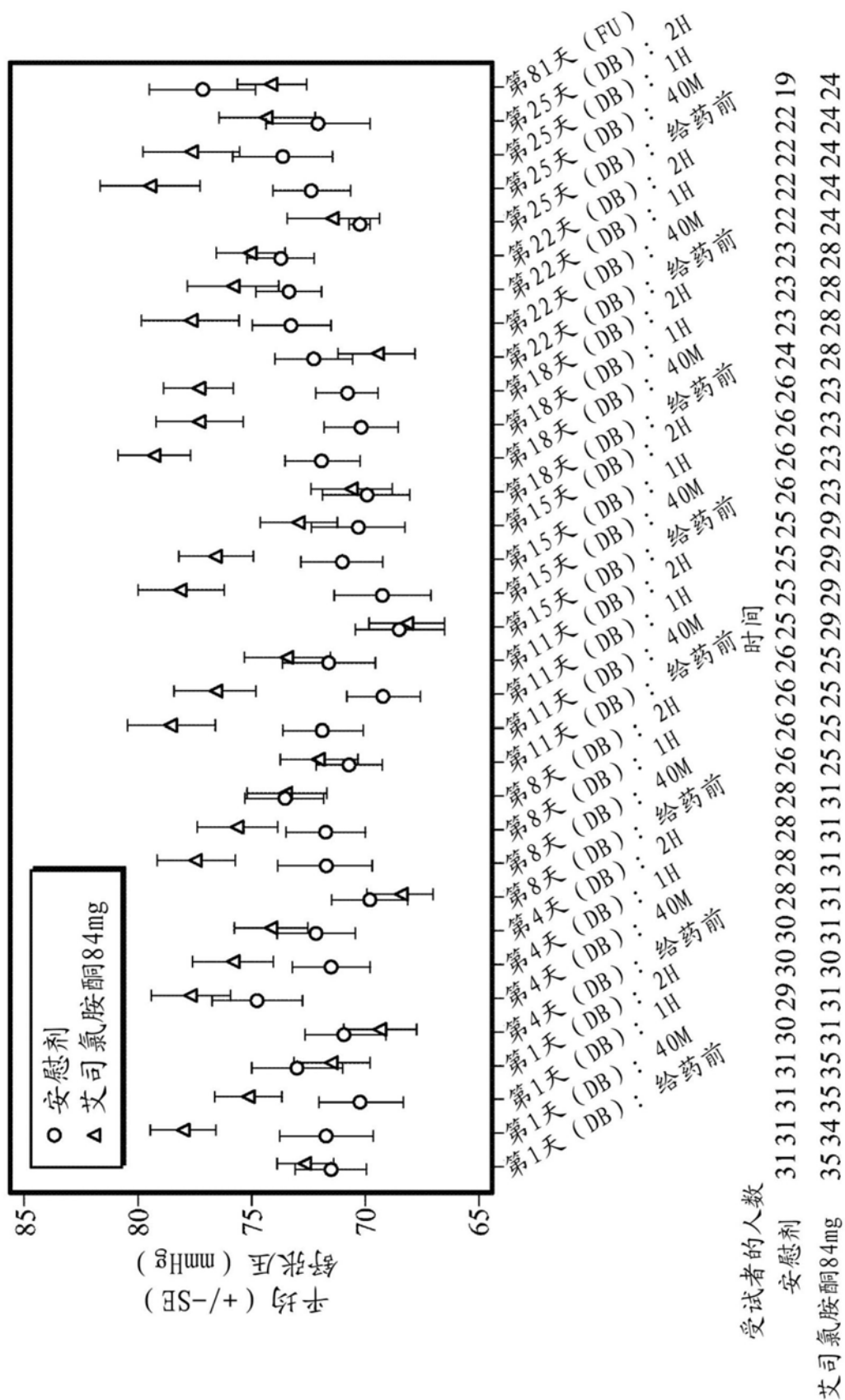


图47

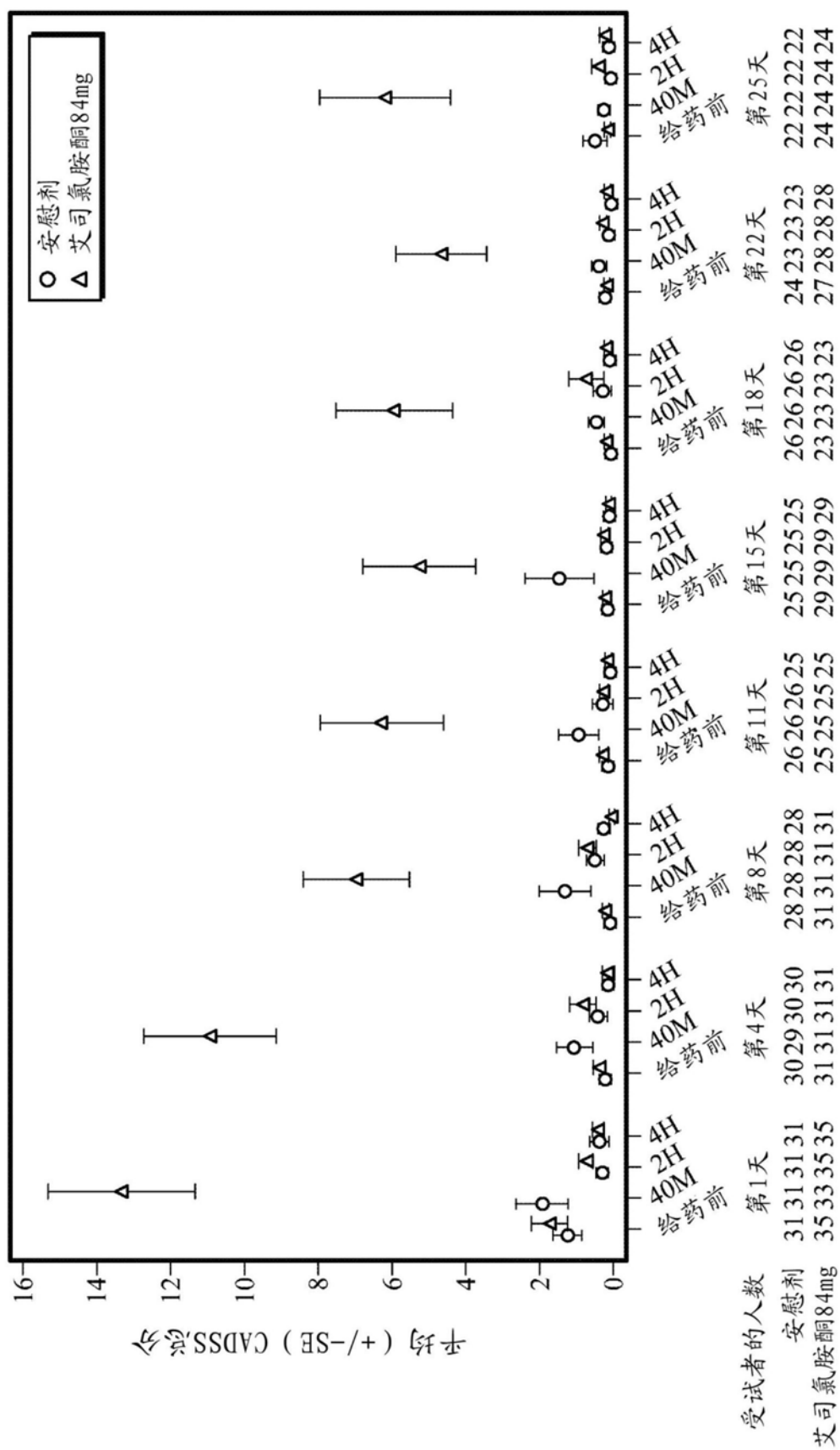


图48

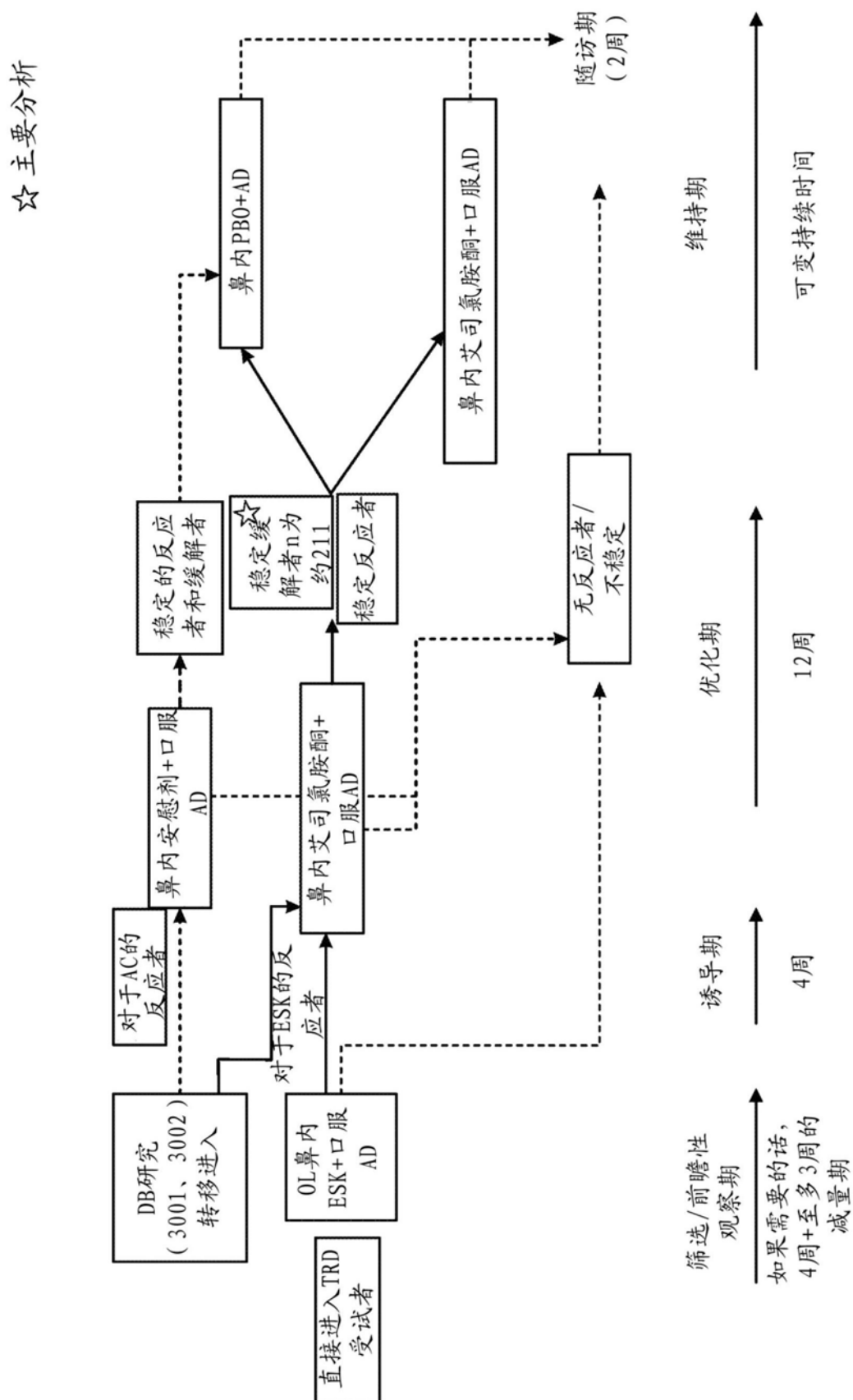


图49

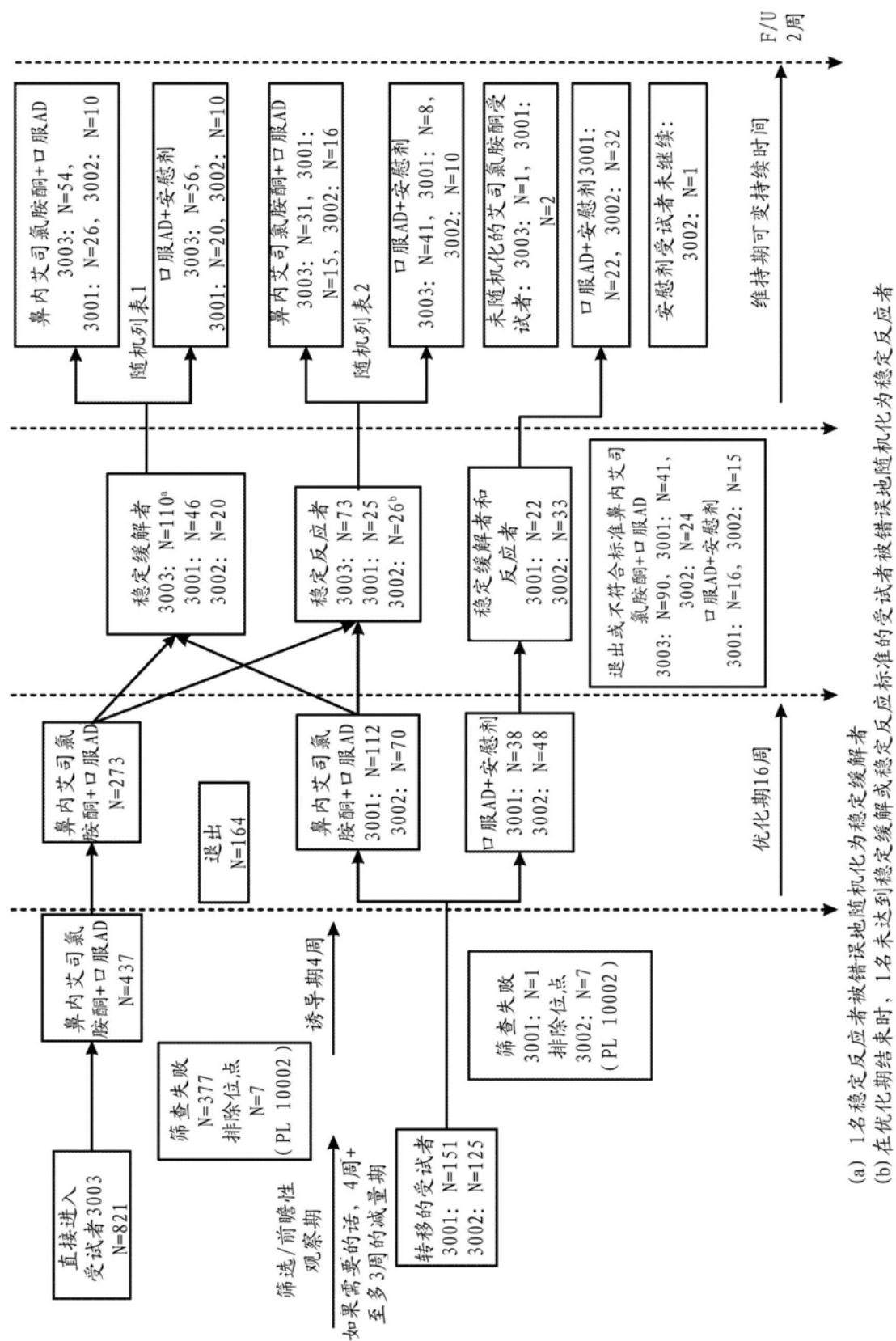


图50

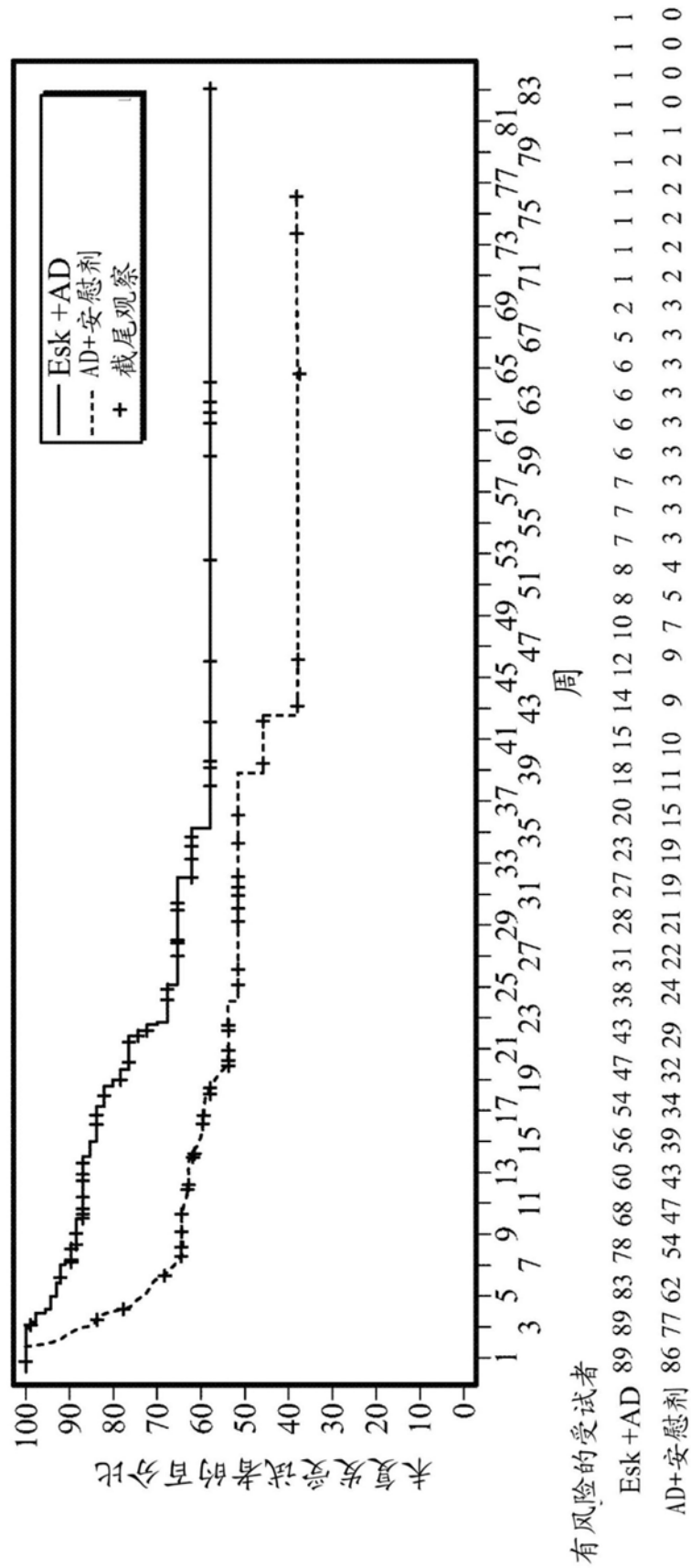


图51

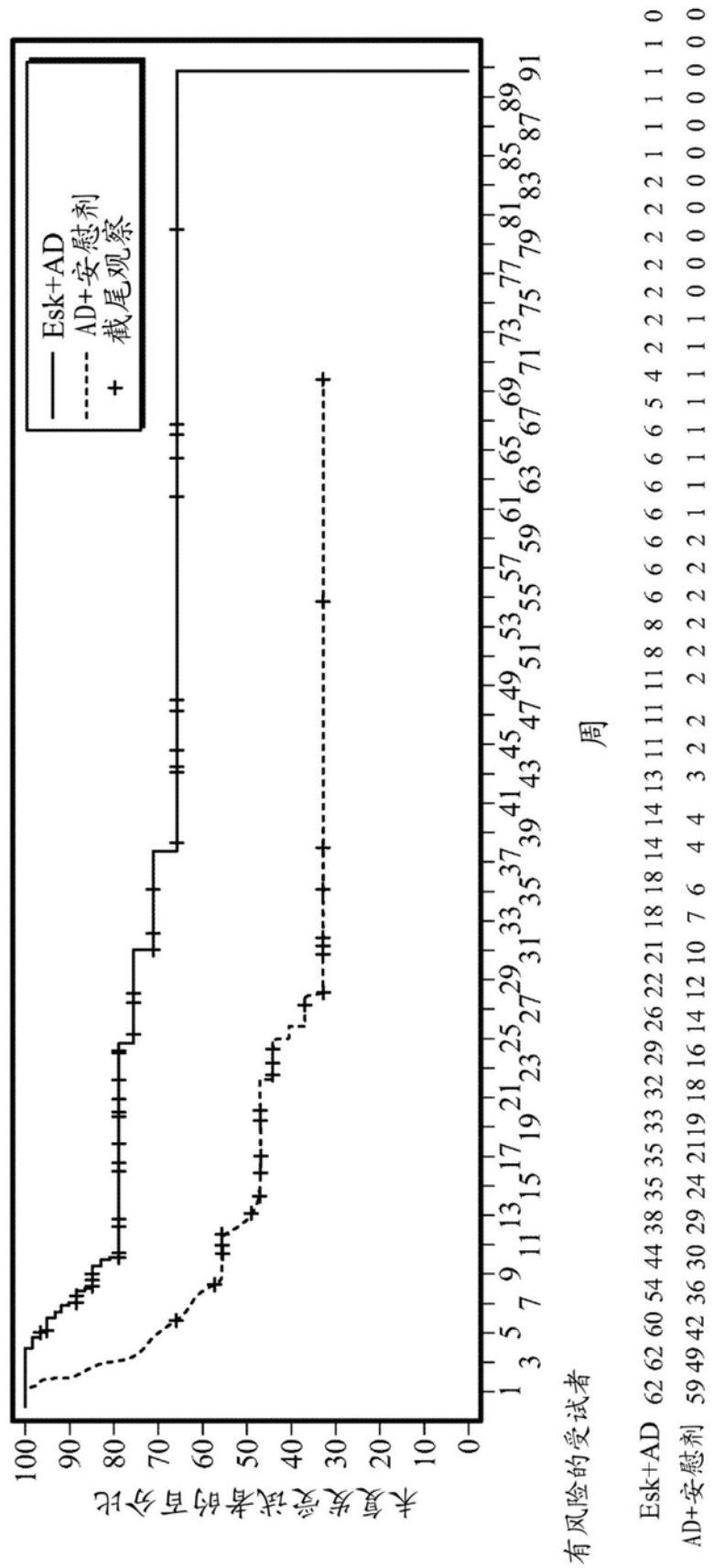


图52

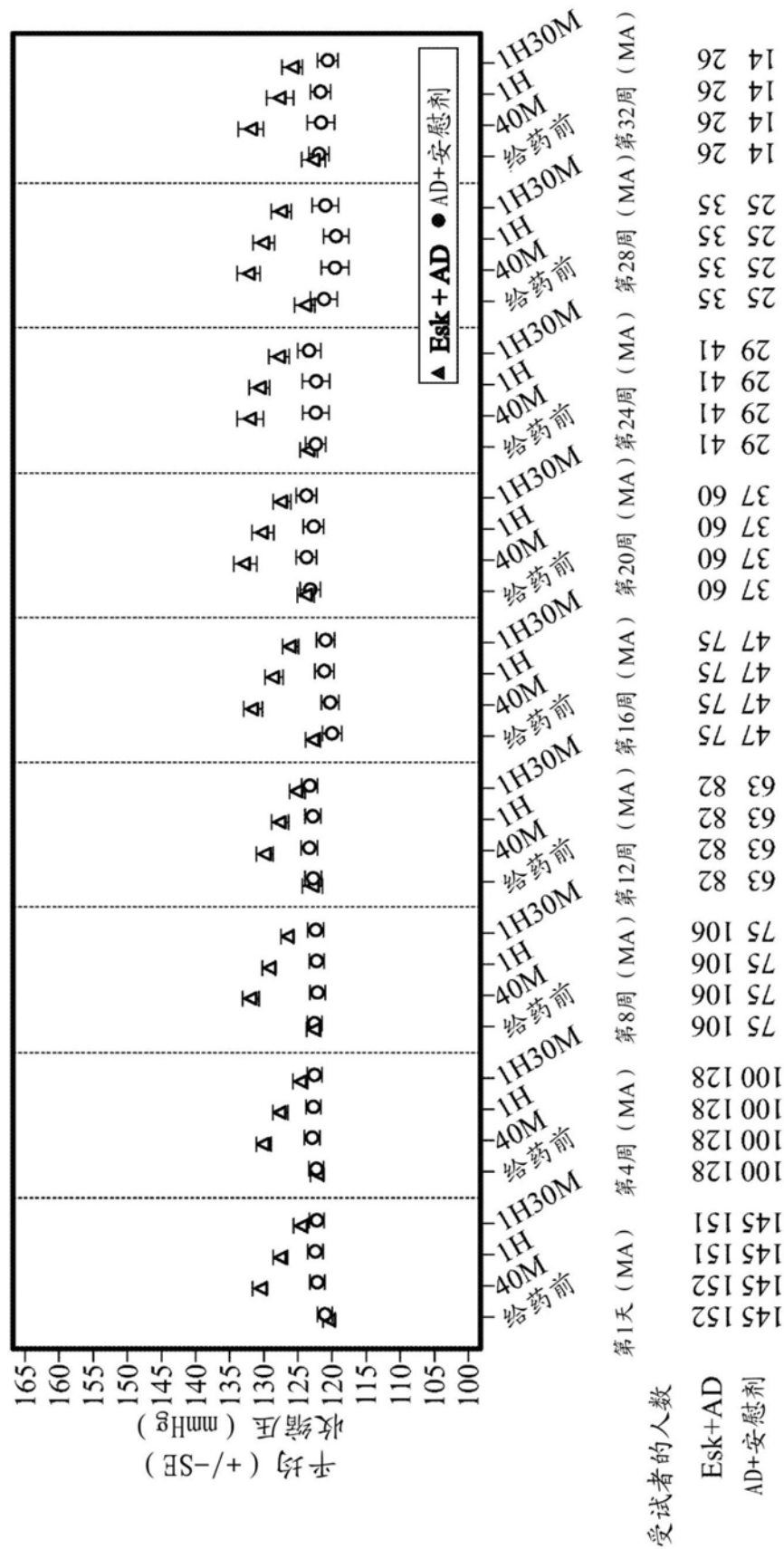


图53

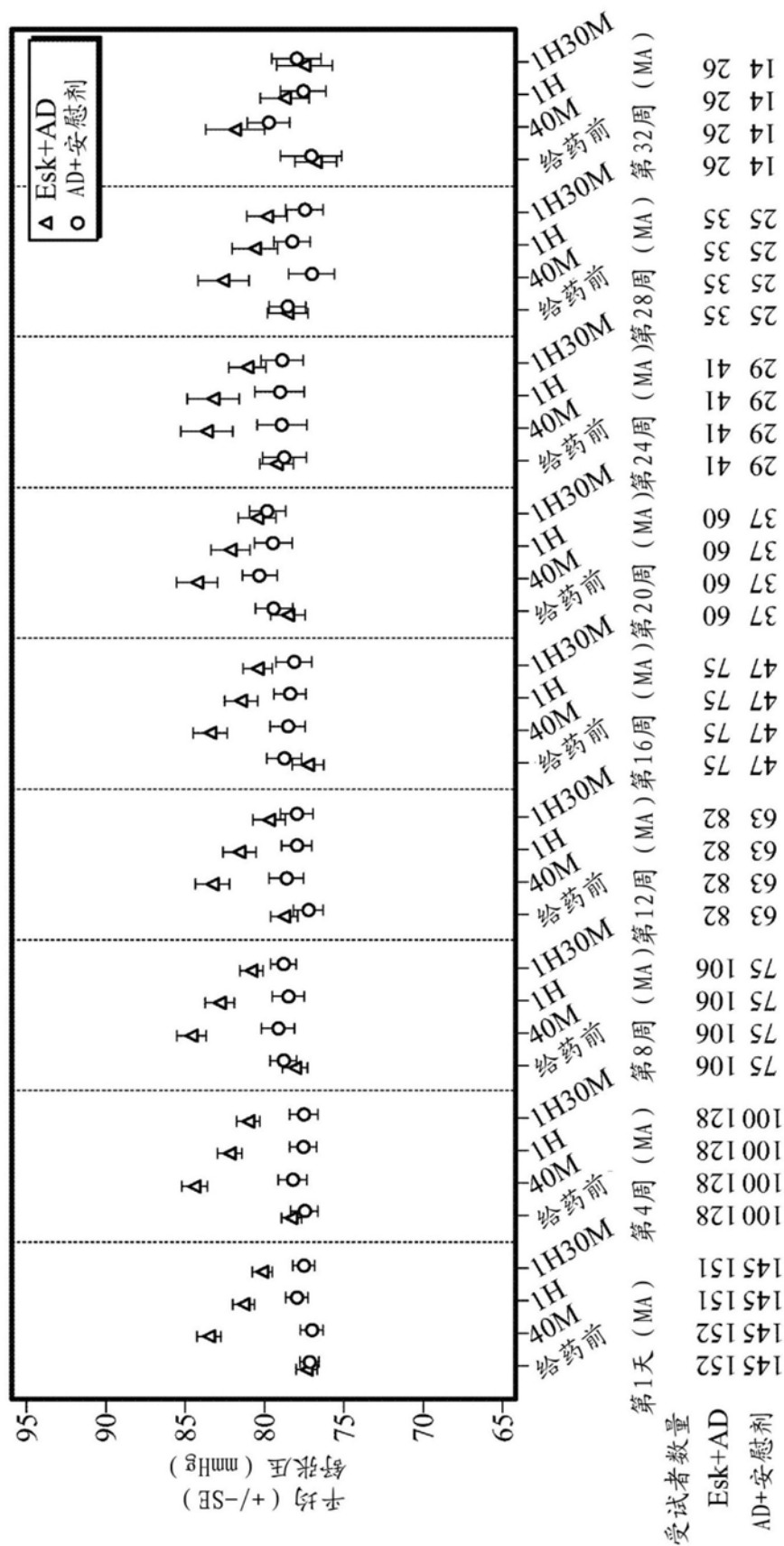


图54

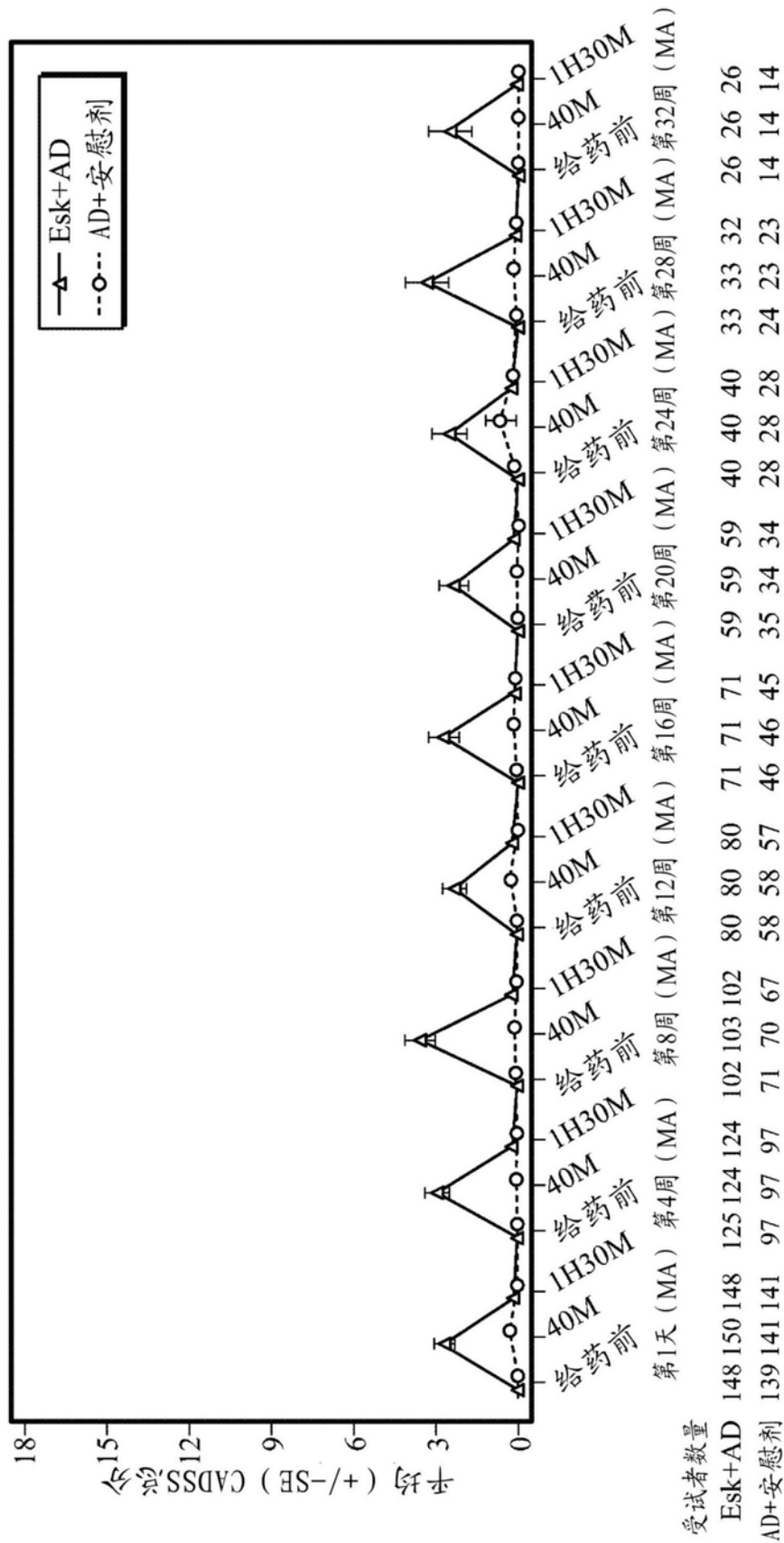


图55

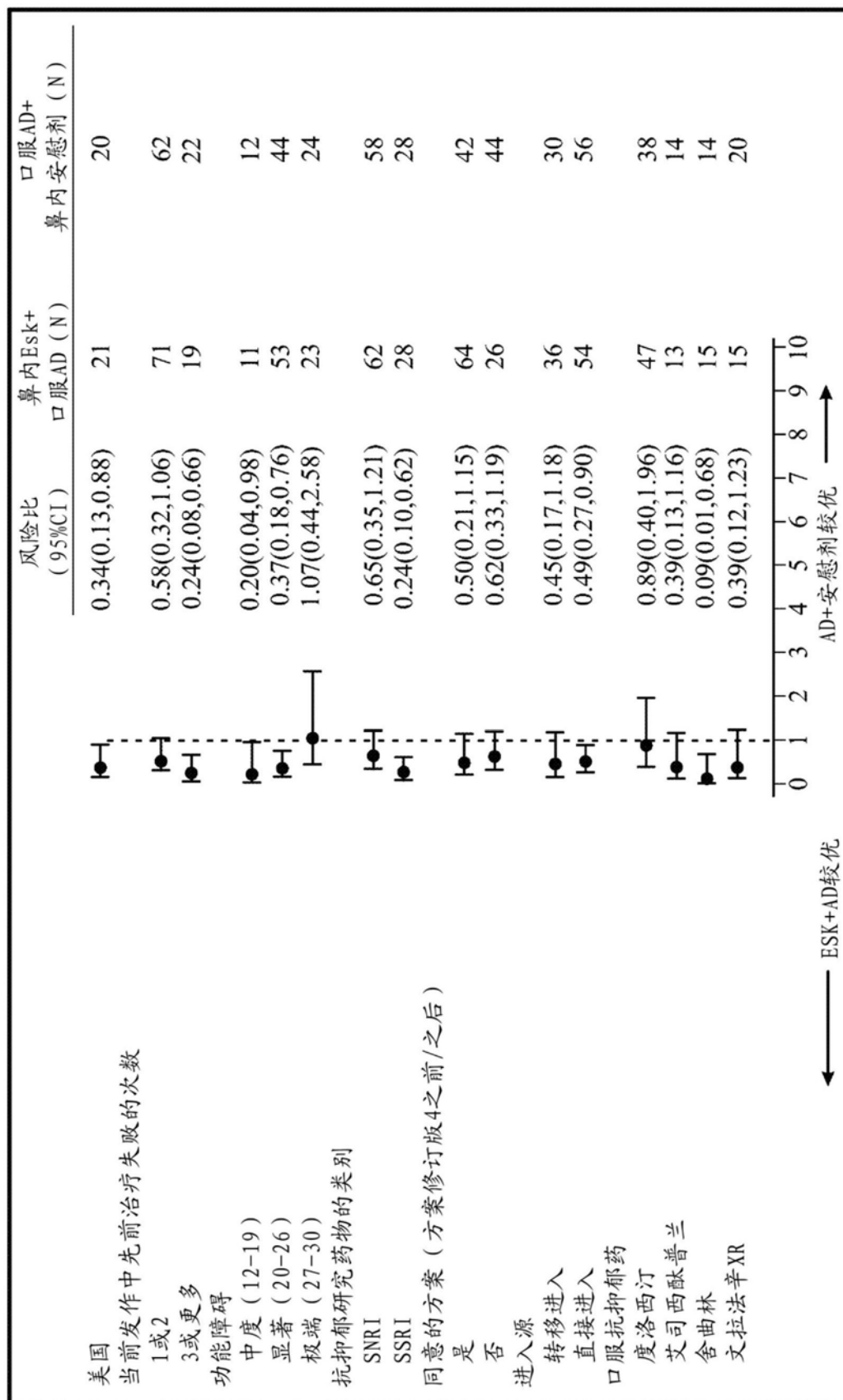


图56

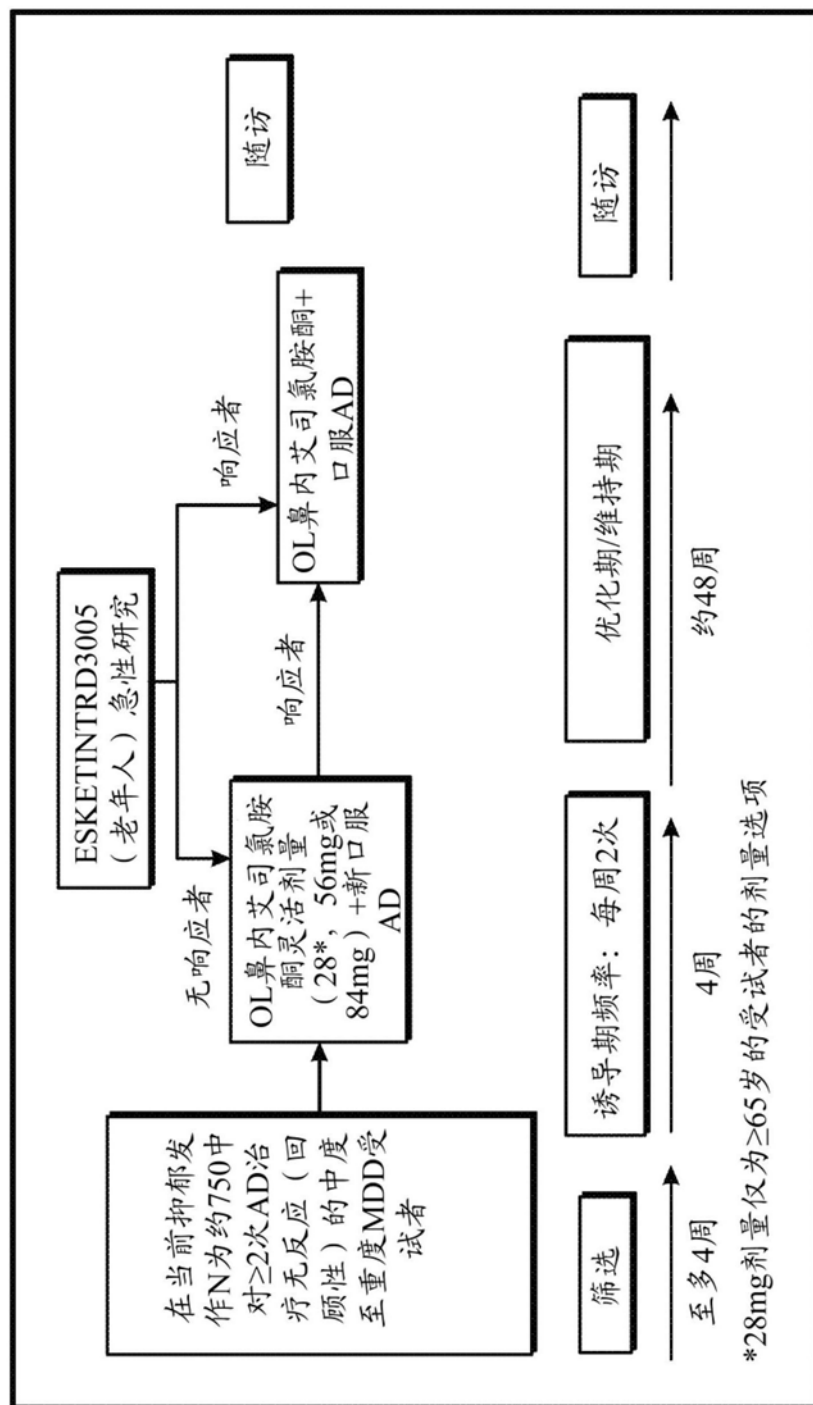


图57

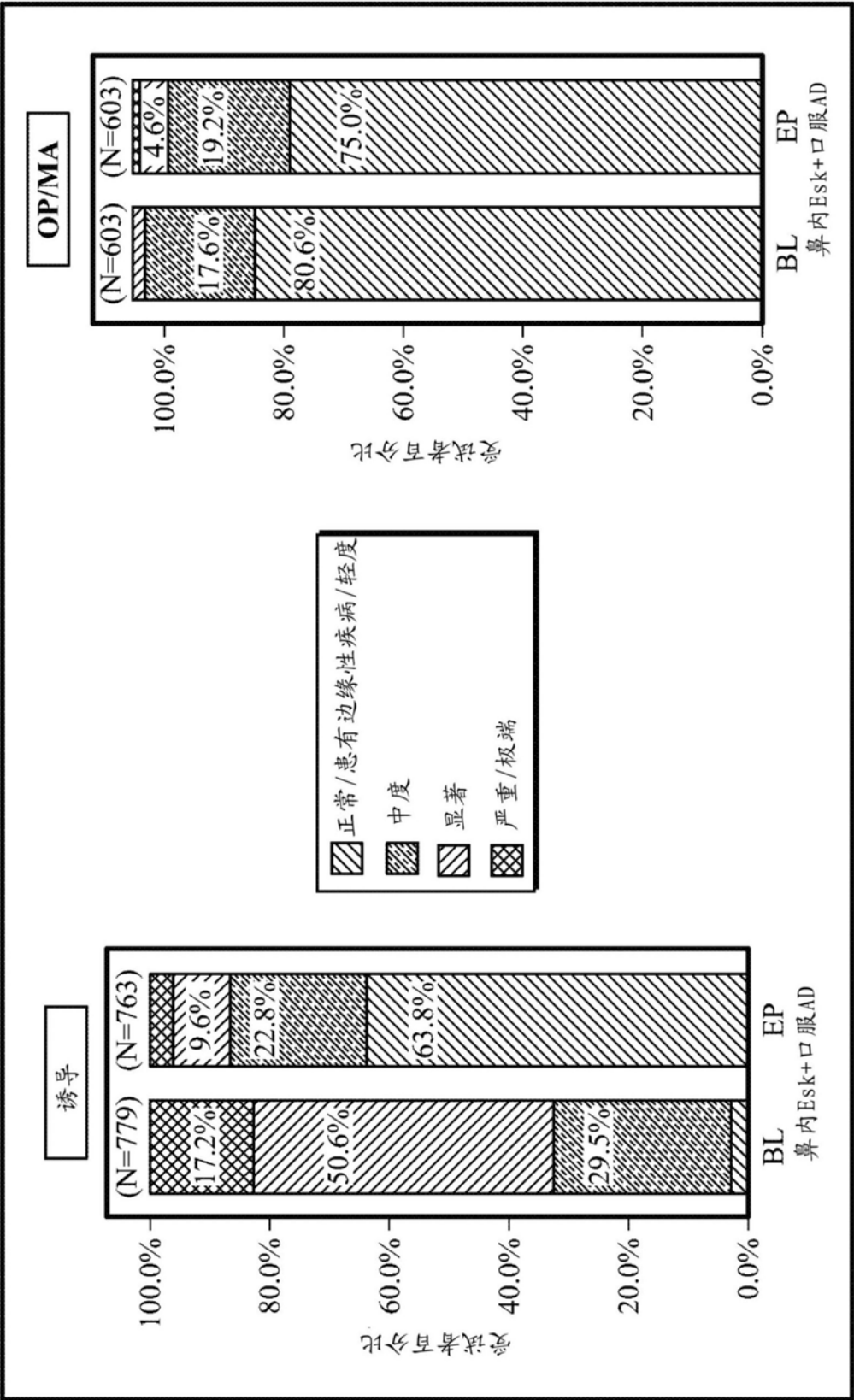


图58

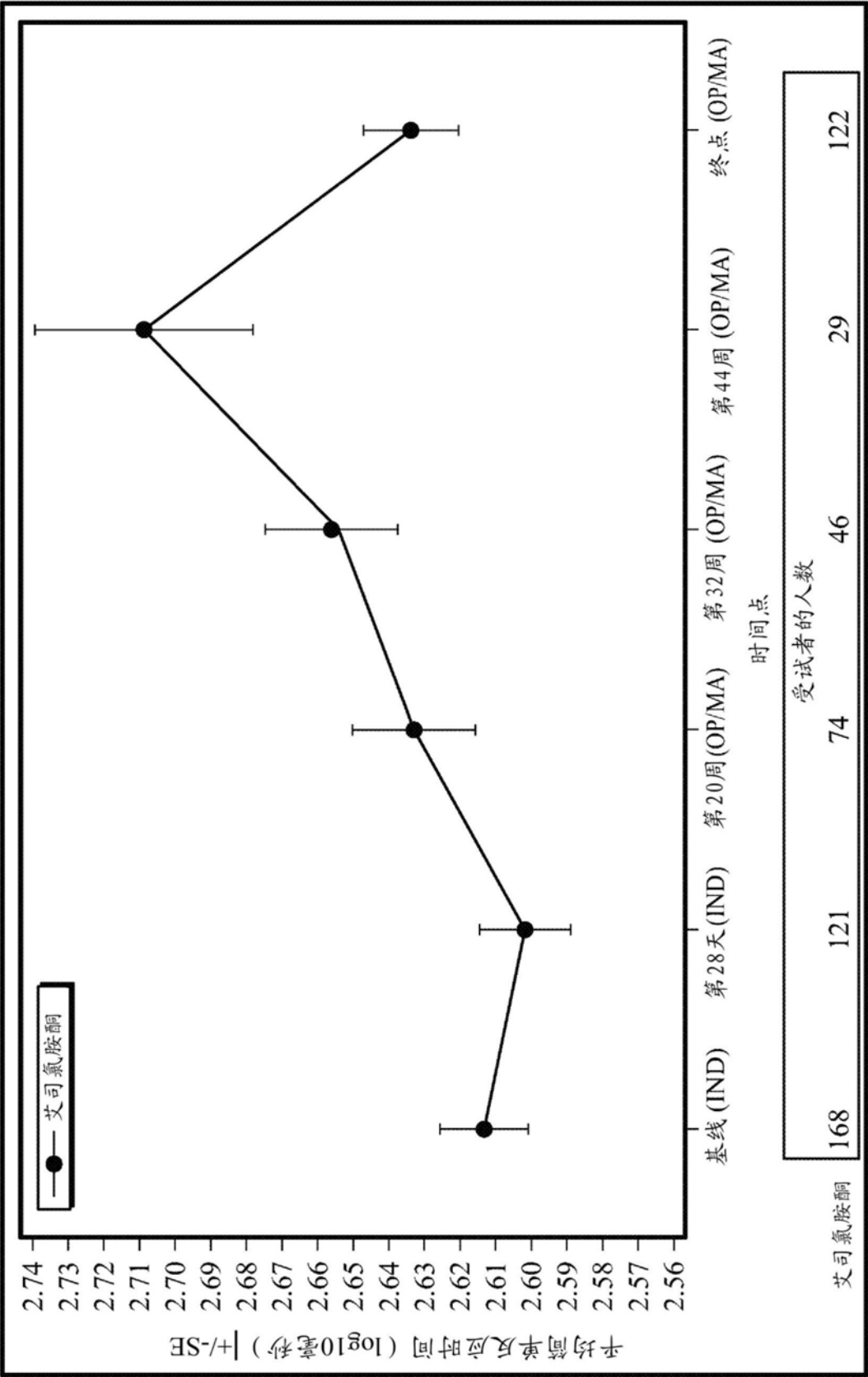
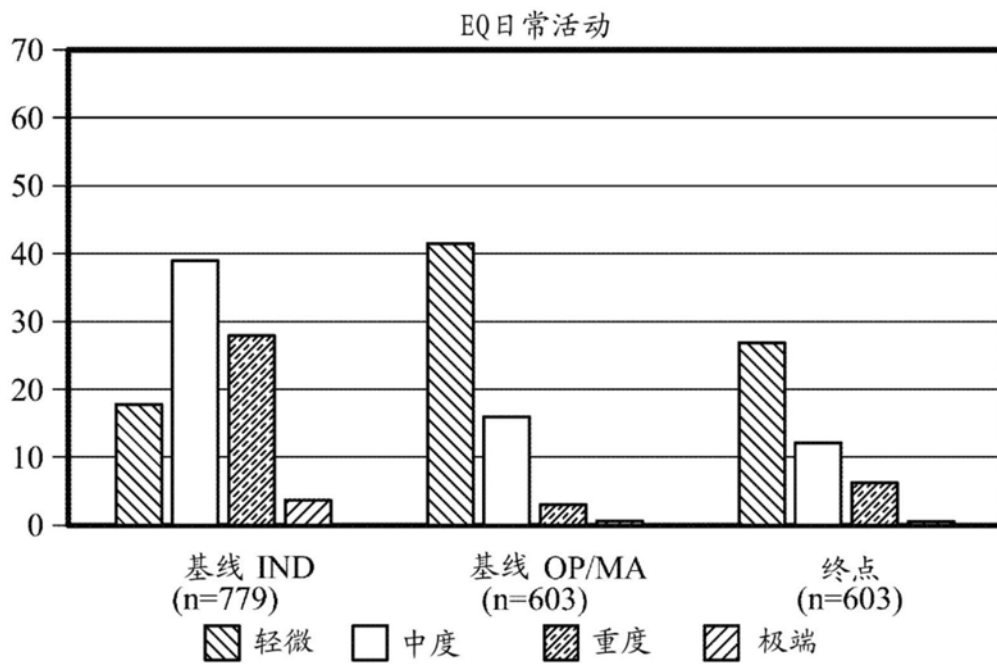
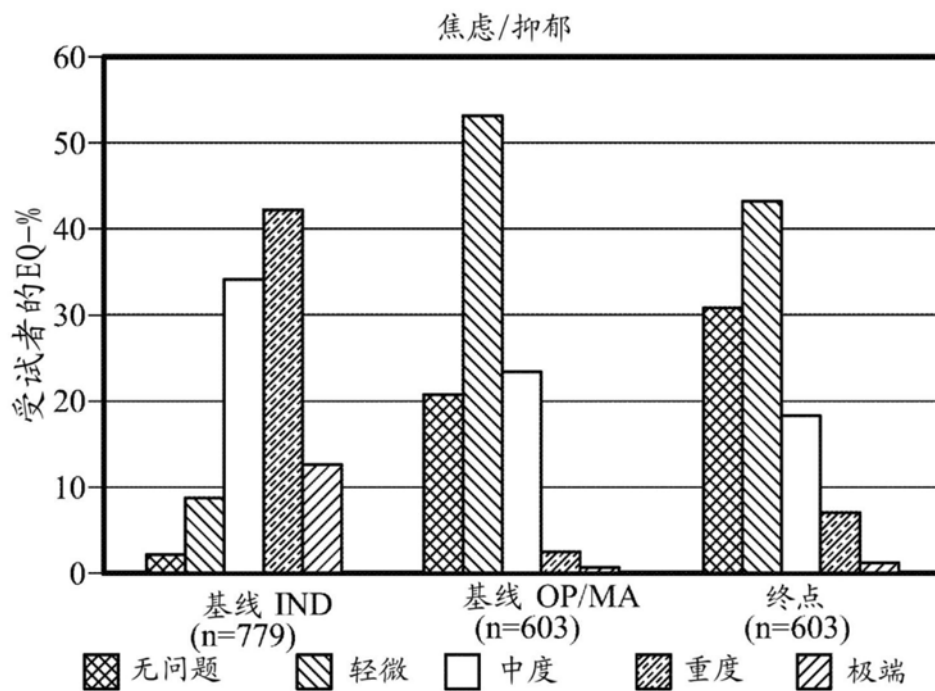


图59



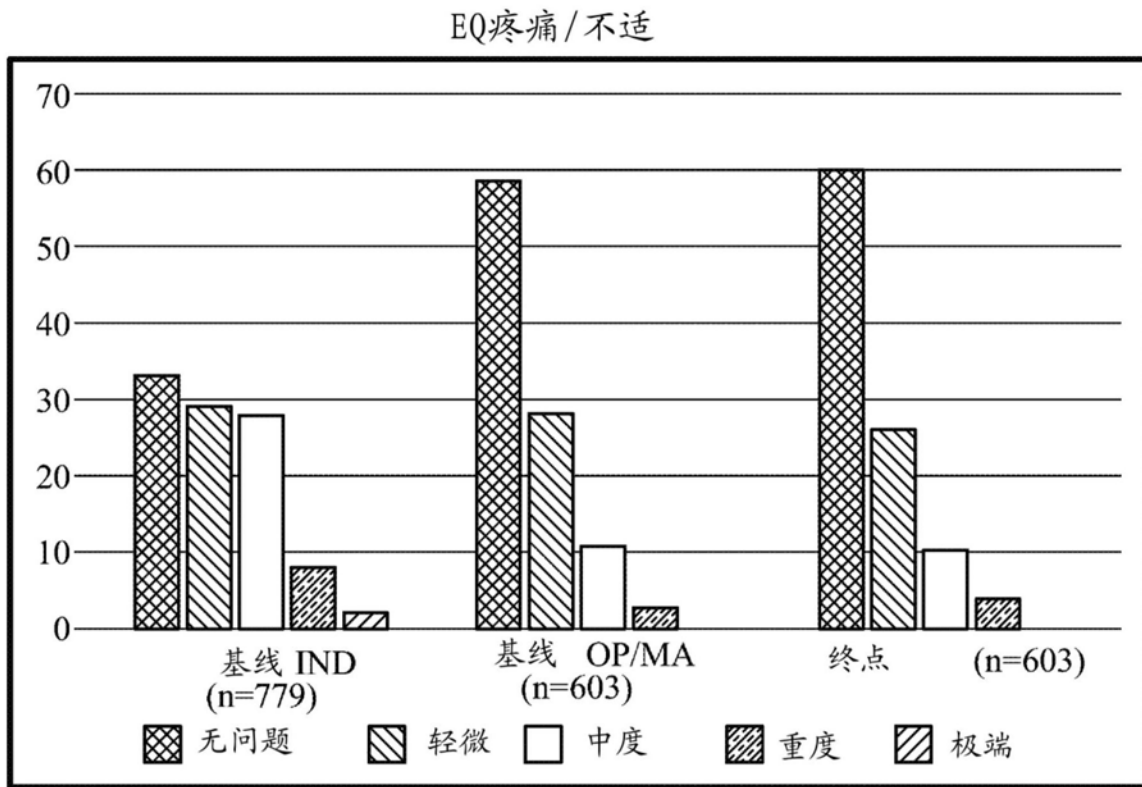


图62

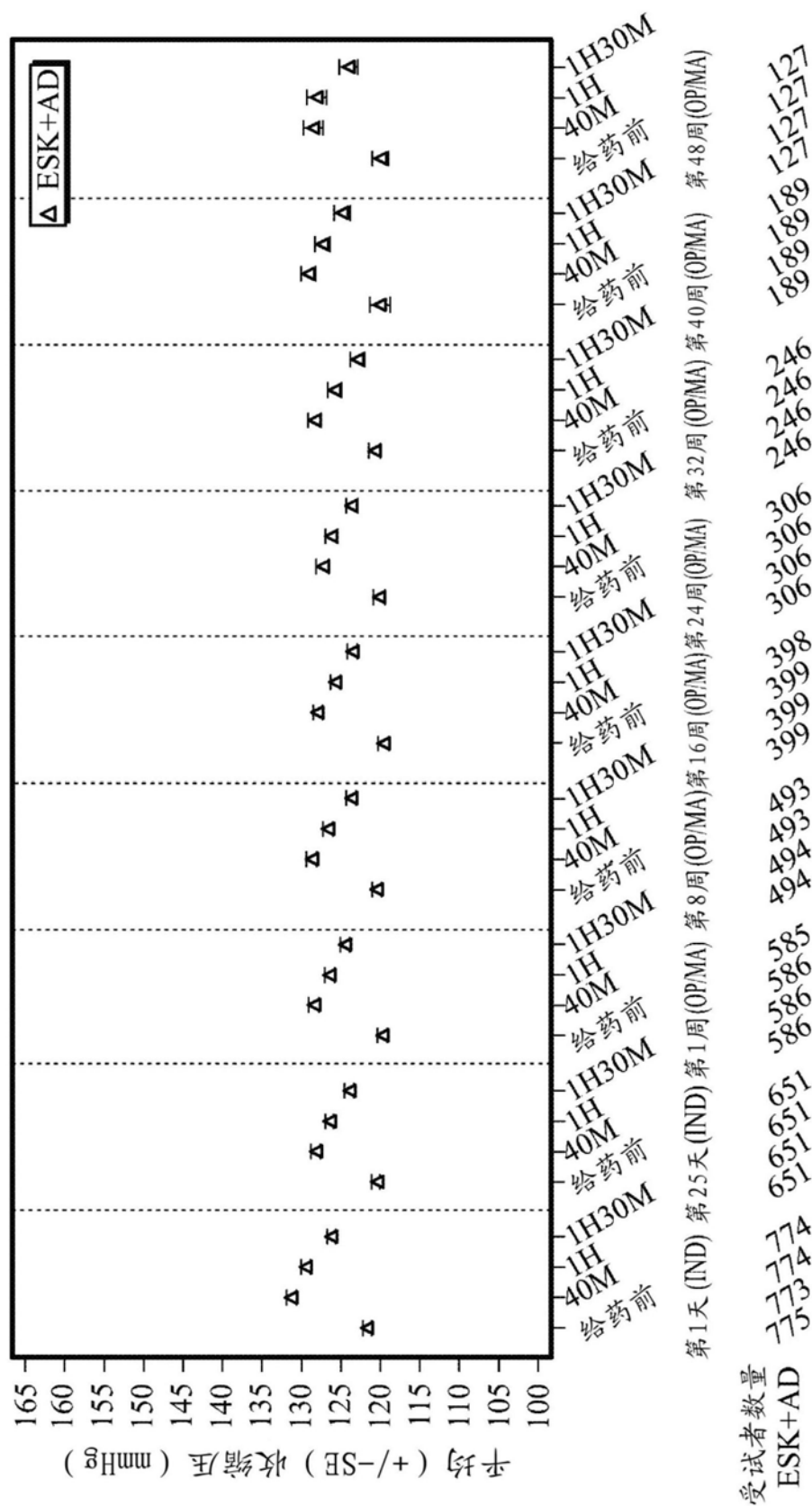


图63

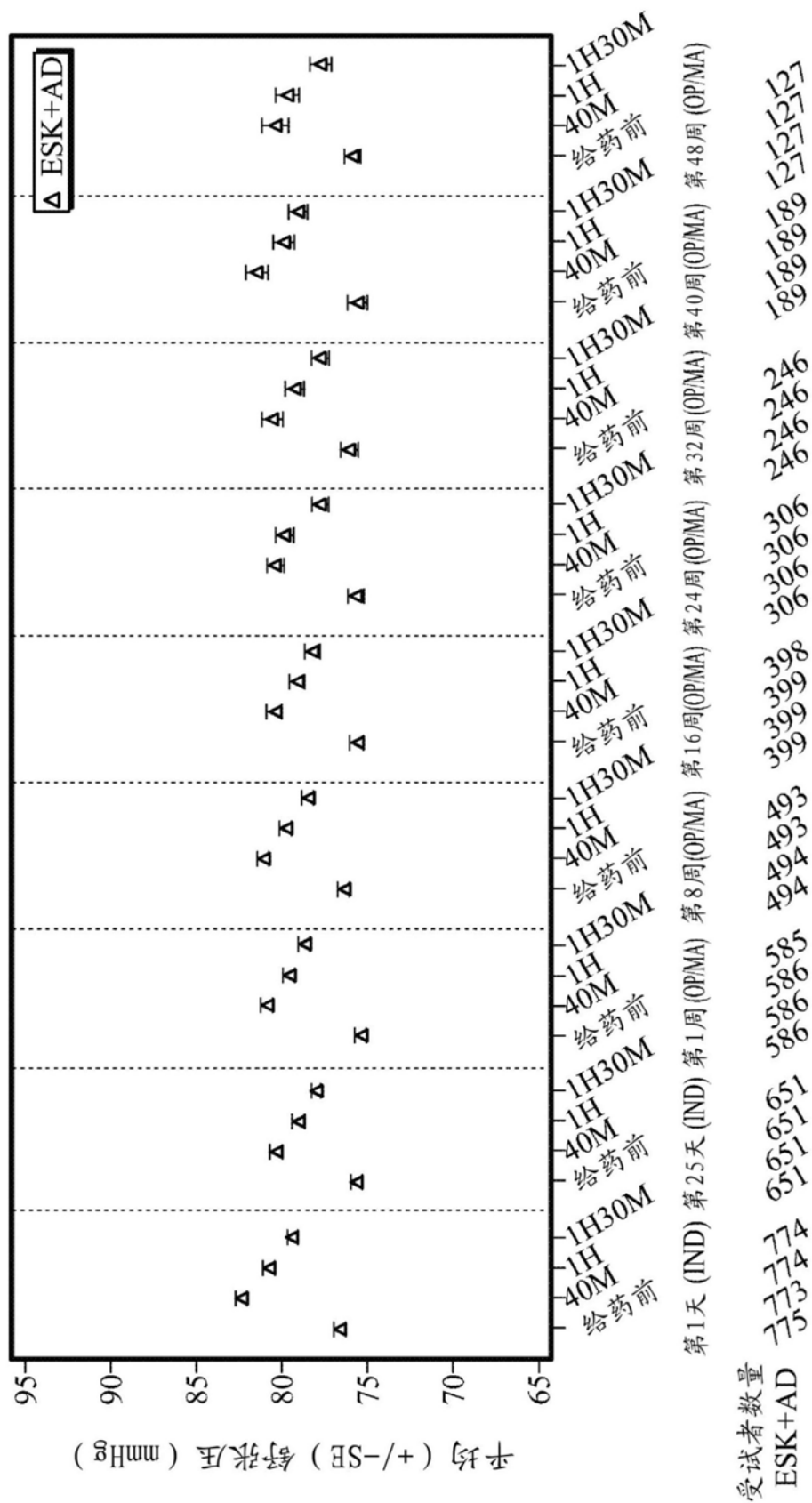


图64

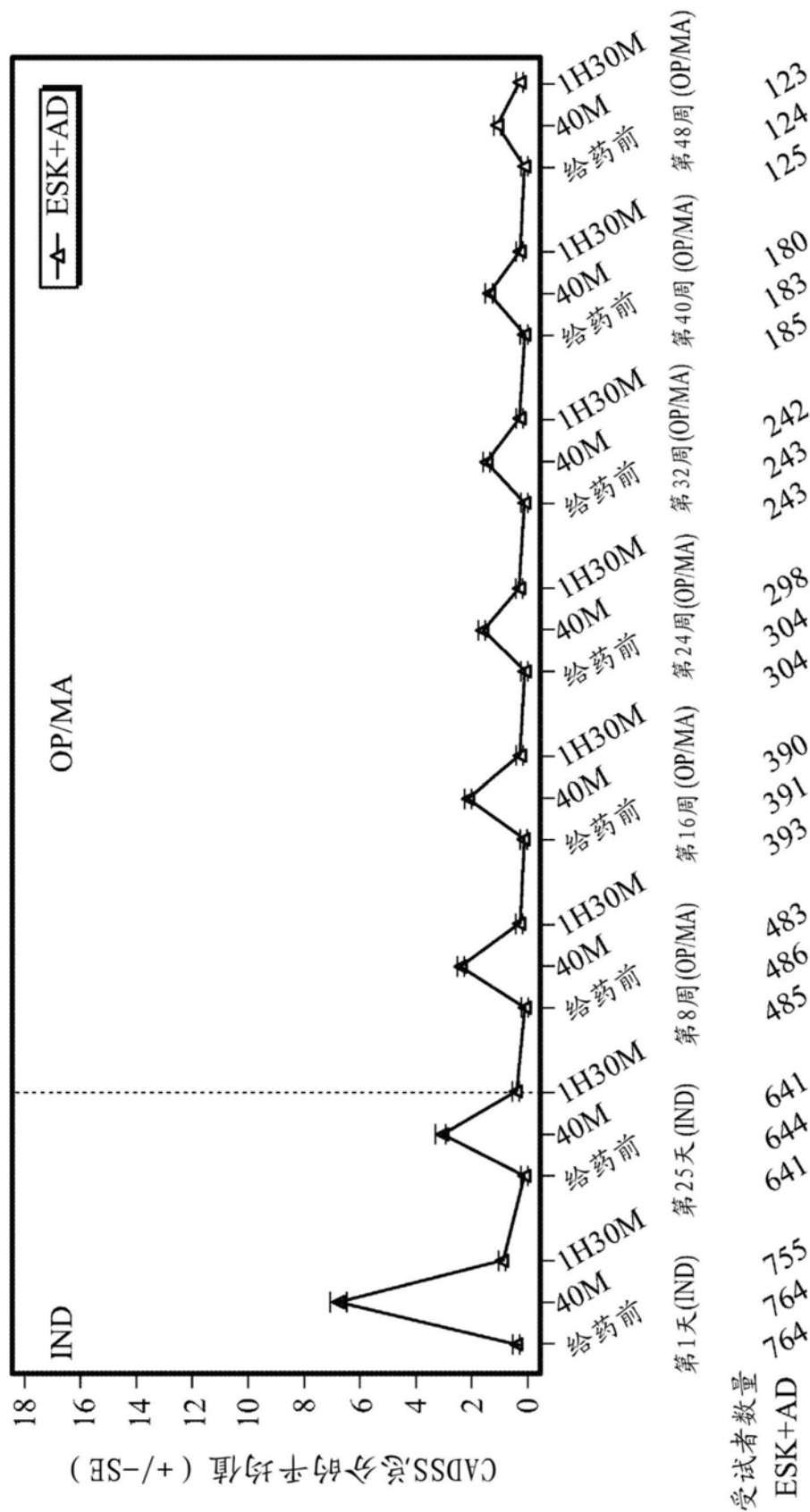


图65

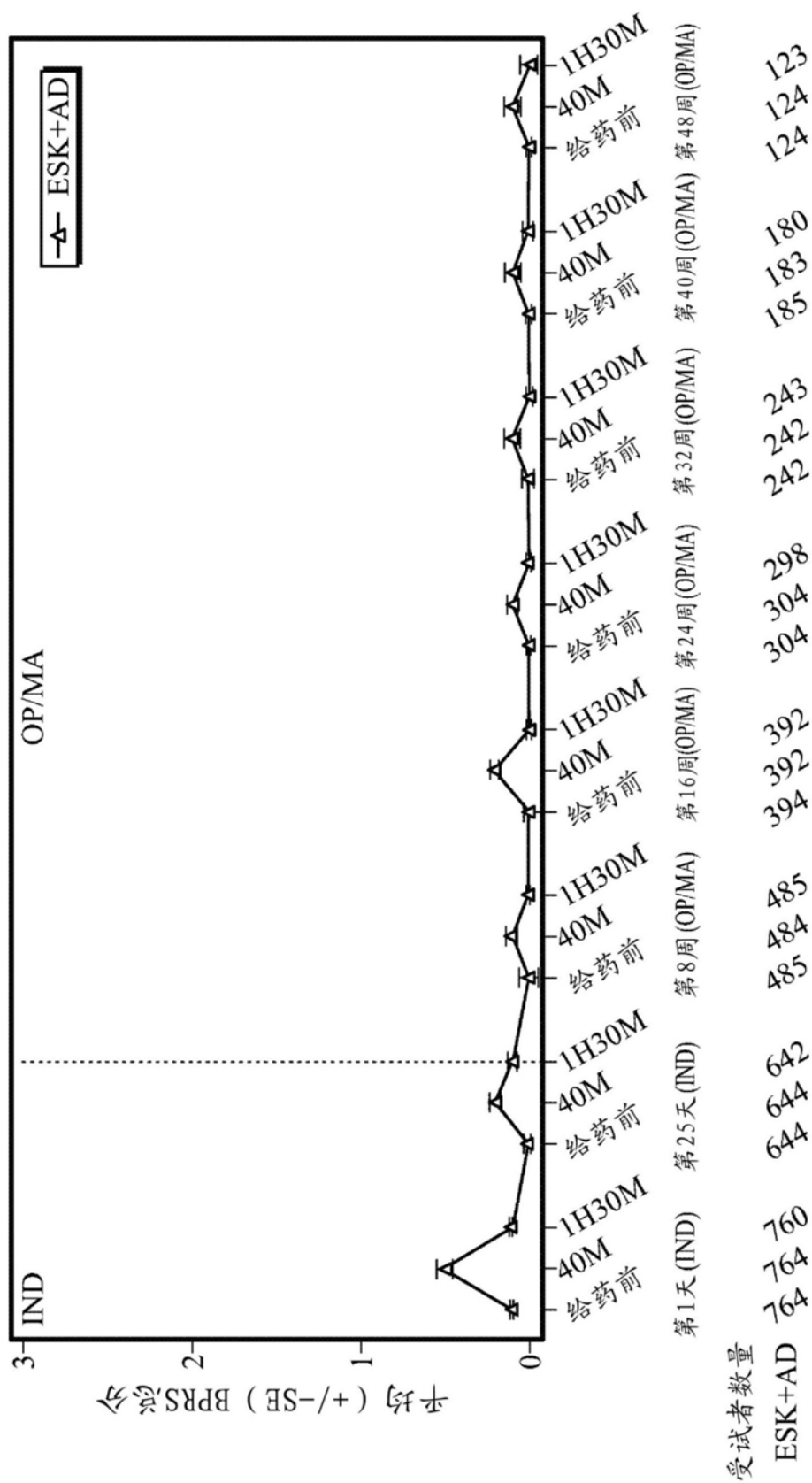


图66

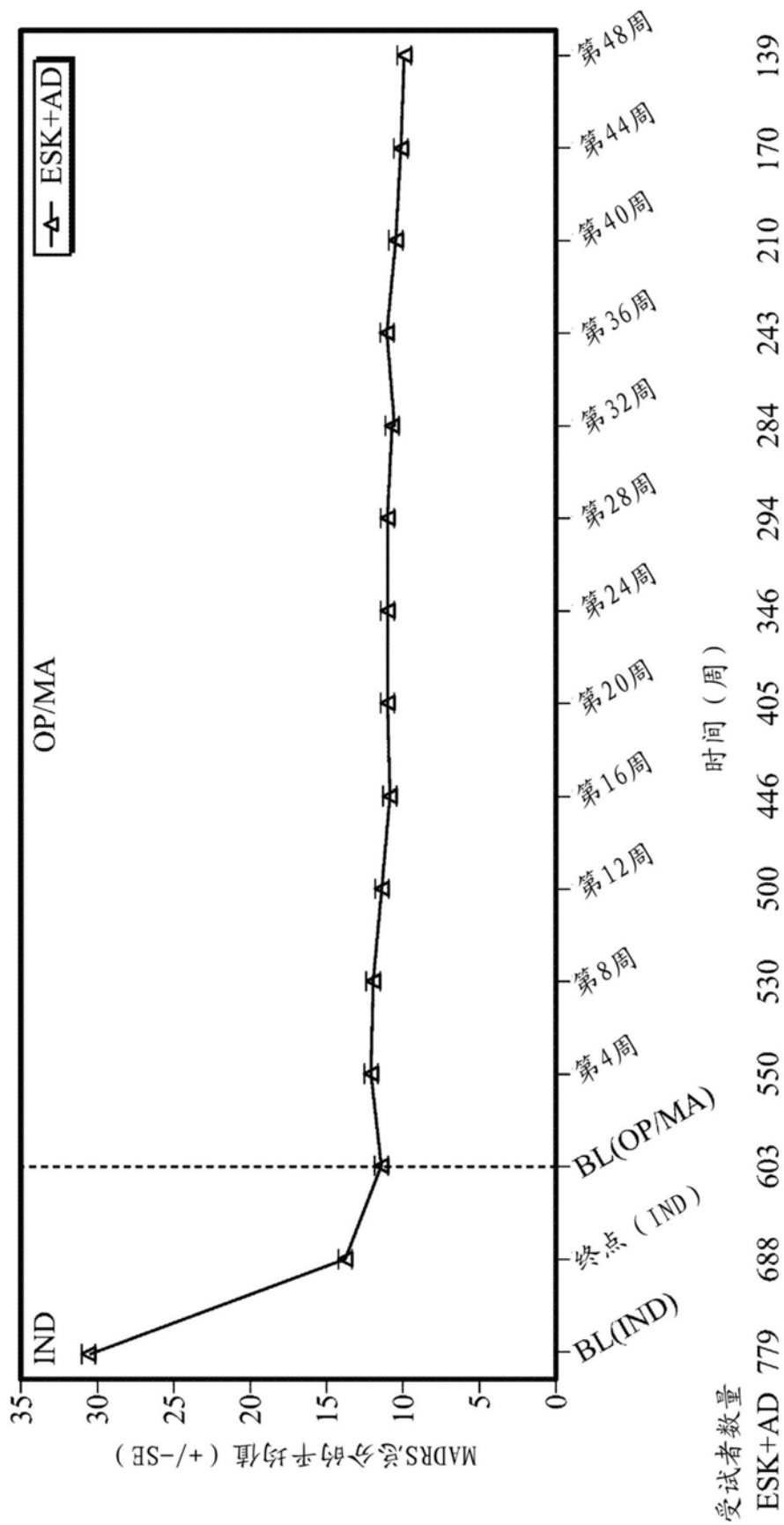


图67

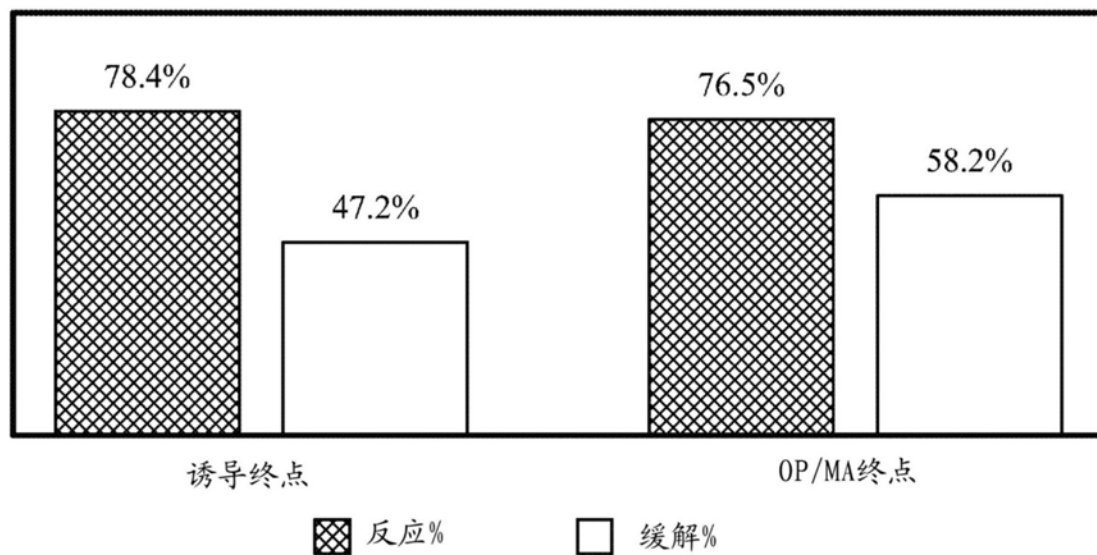
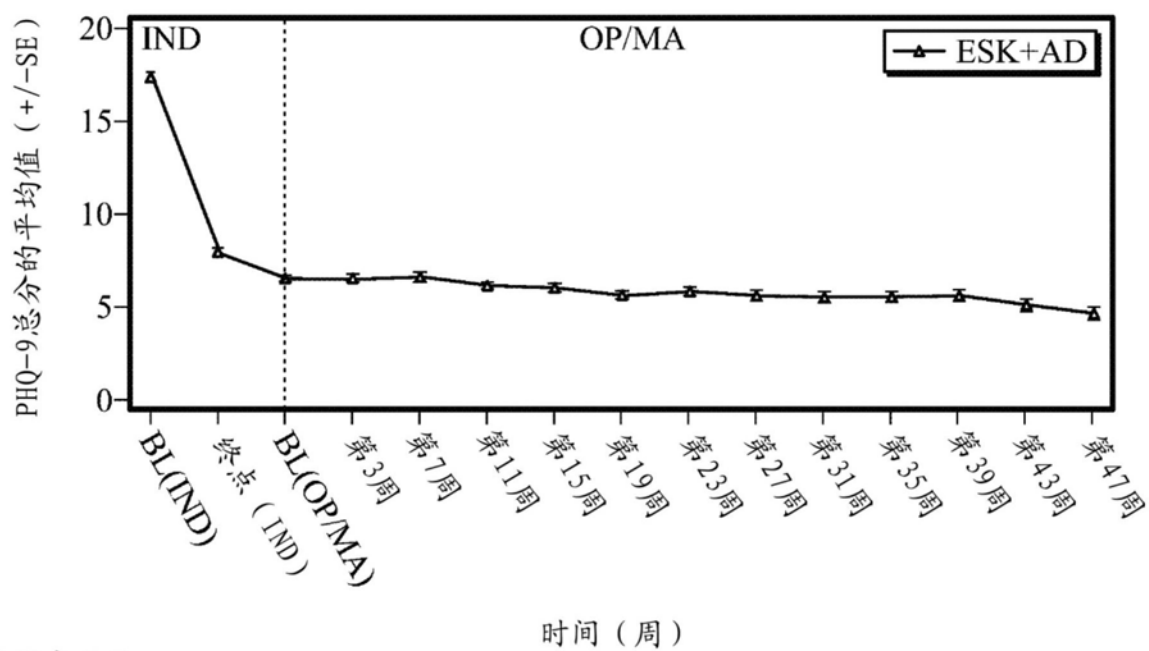


图68



受试者数量

ESK+AD 779 685 603 570 520 487 448 405 354 318 279 251 211 179 160

图69

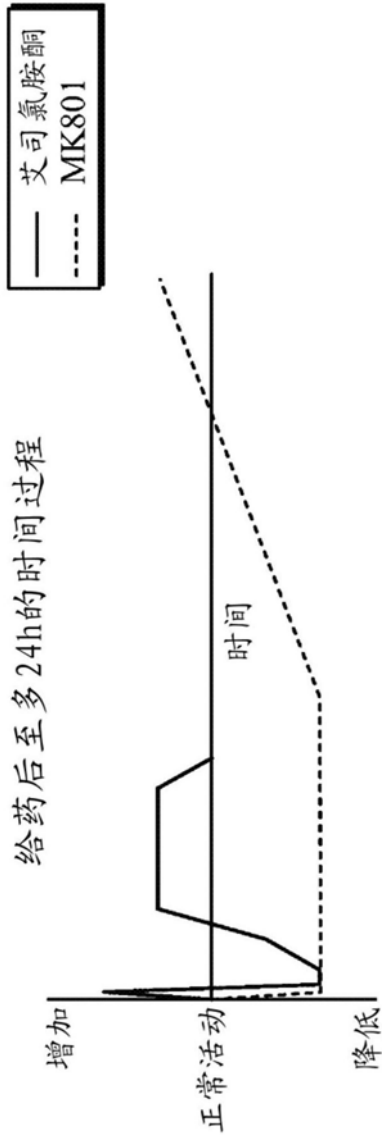


图70

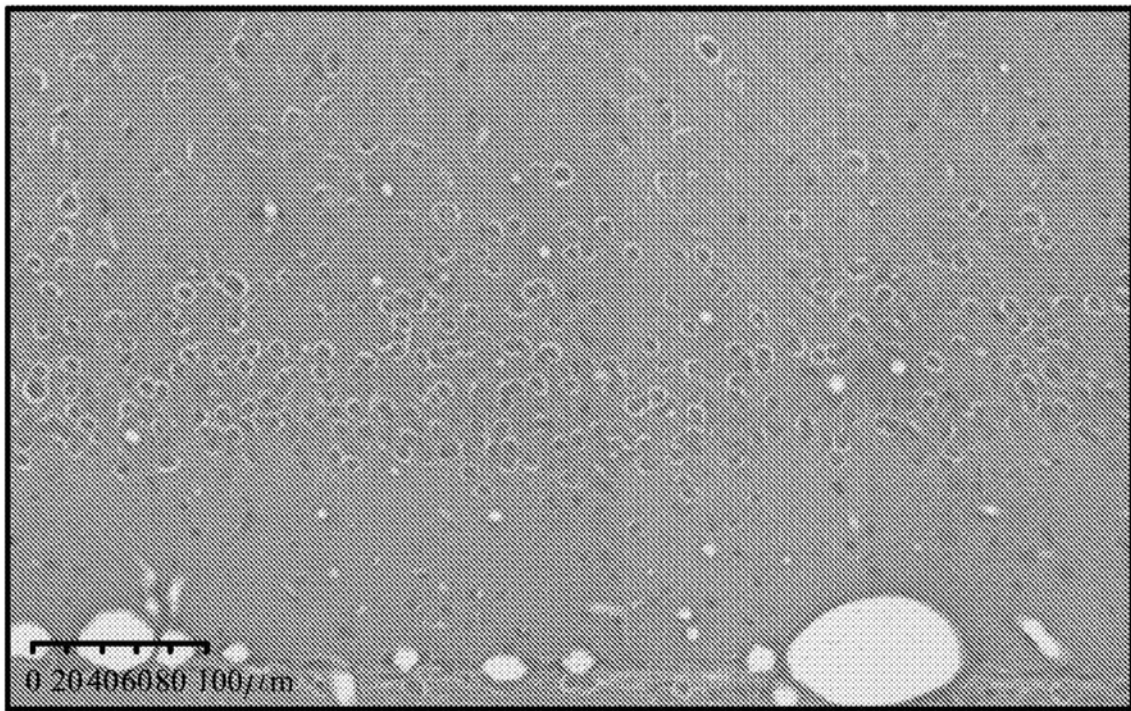


图71A

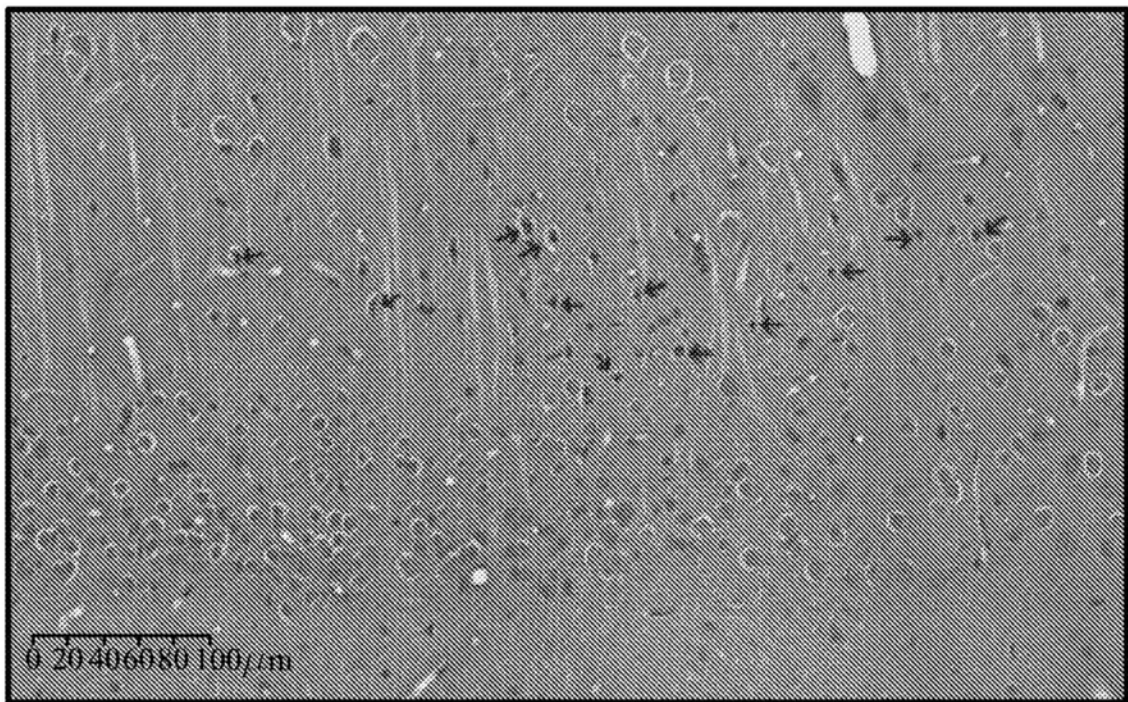


图71B

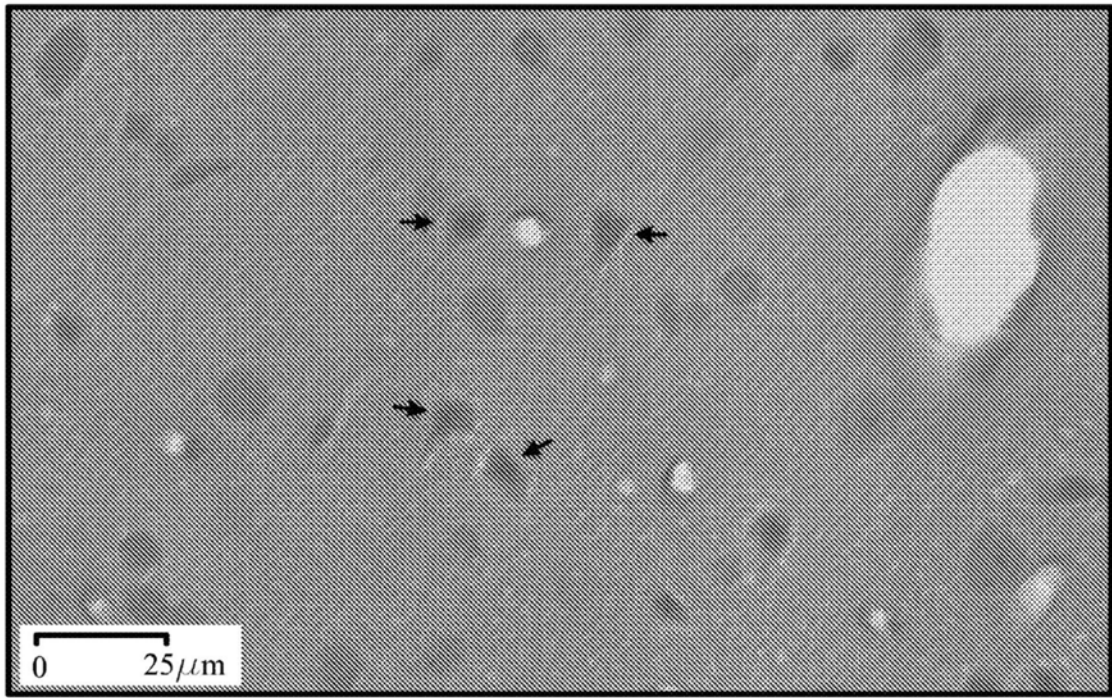


图71C

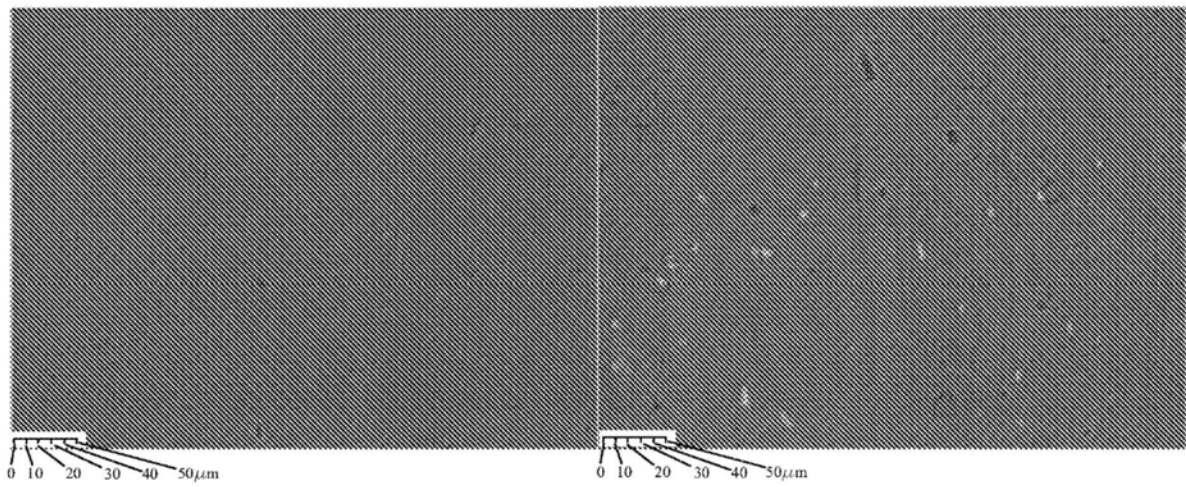
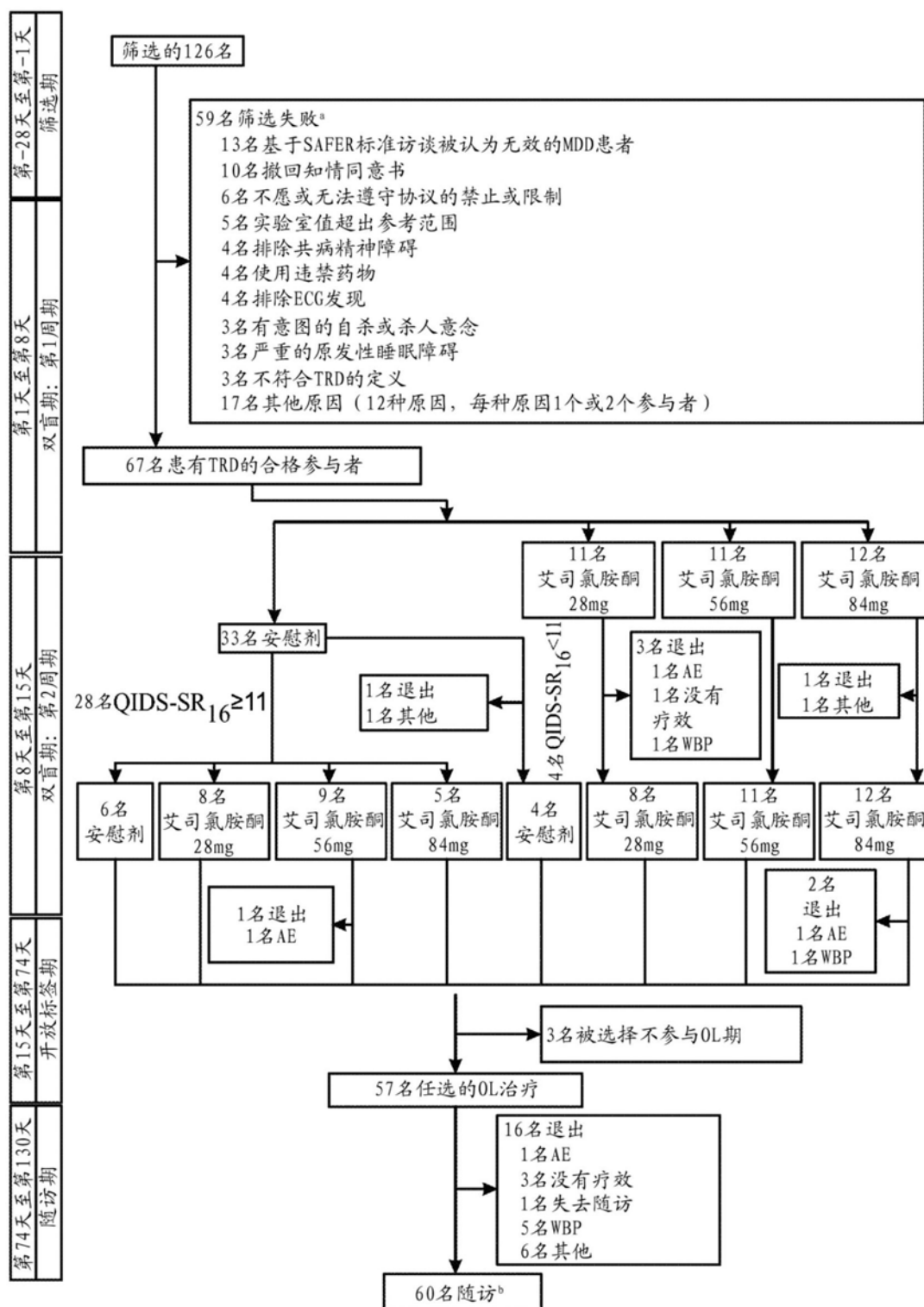


图72A

图72B



*如果参与者没有退出研究, 则他们将进入随访期。

¹患者可能有多种原因导致筛选失败。^a参与者可能有多种原因导致筛选失败。^b如果参与者没有选择退出研究, 则他们将进入随访期。

图73

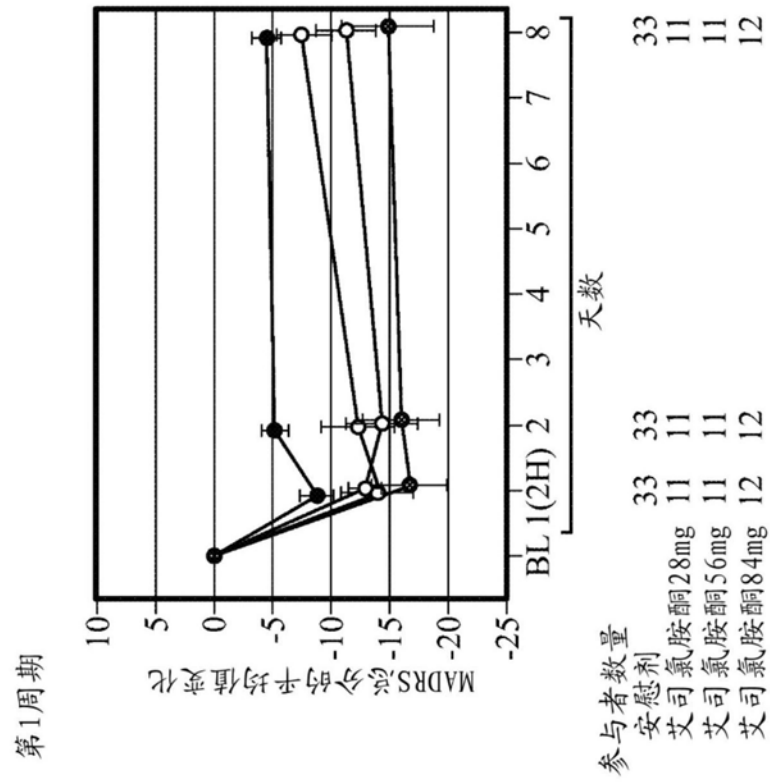


图74A

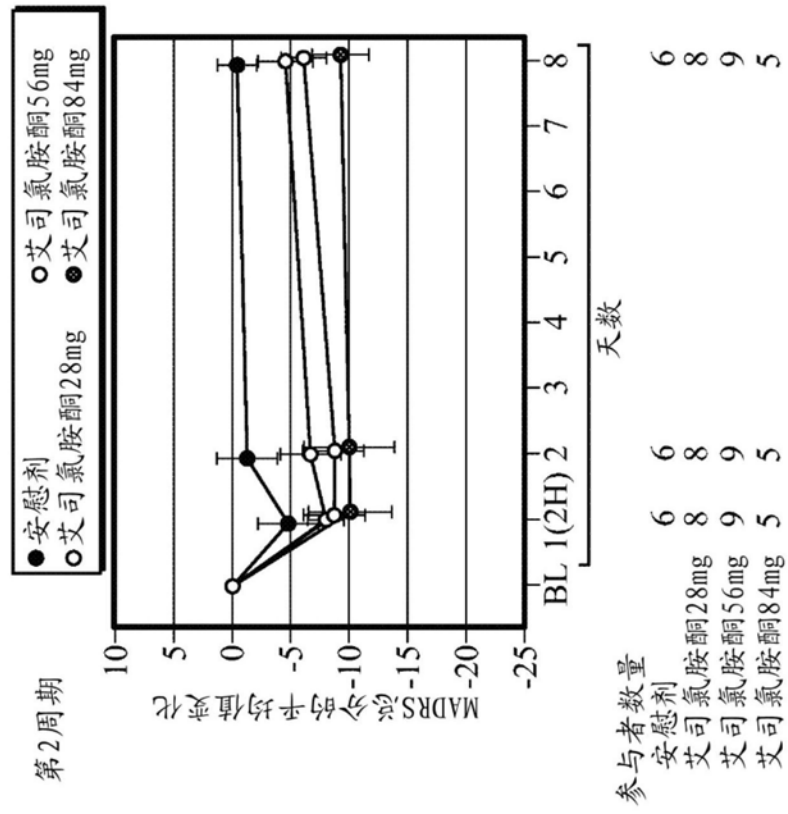


图74B

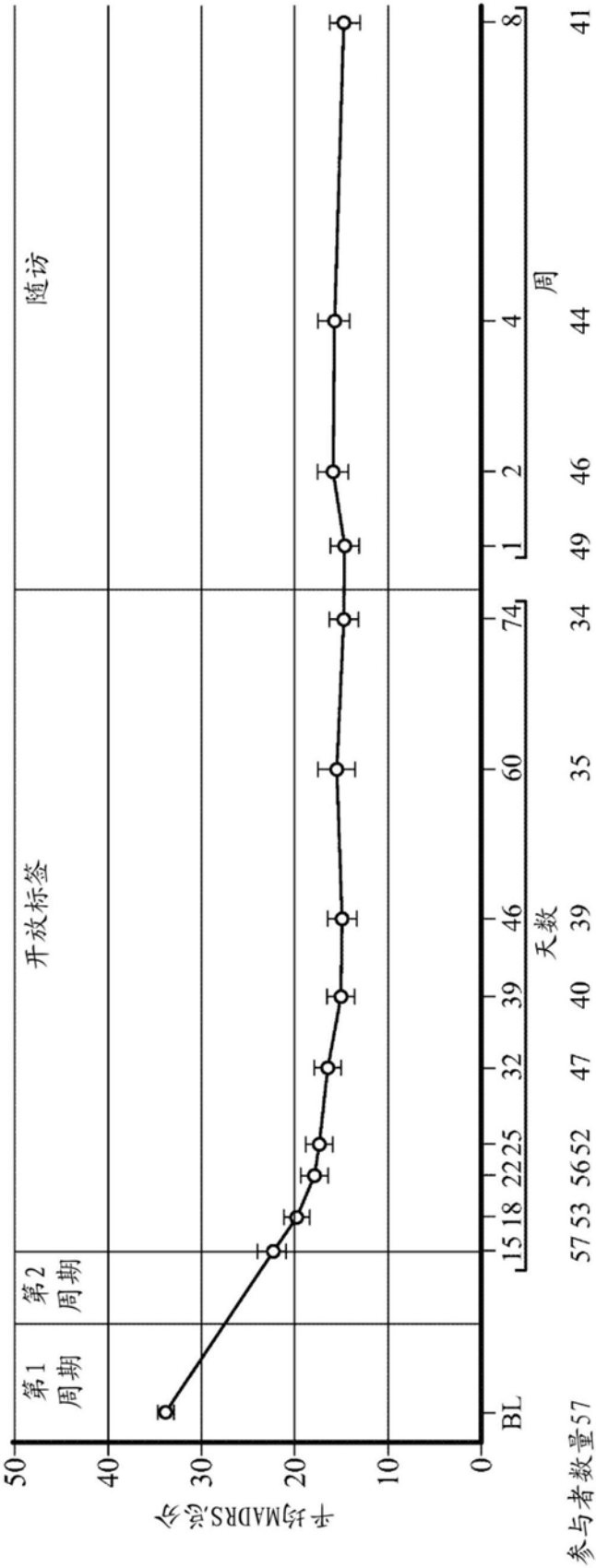


图75

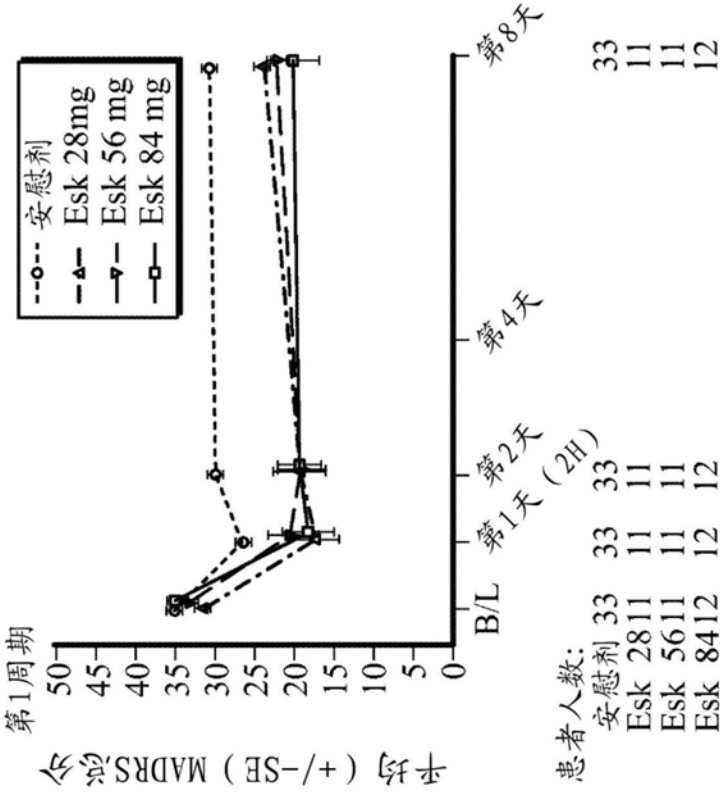


图76A

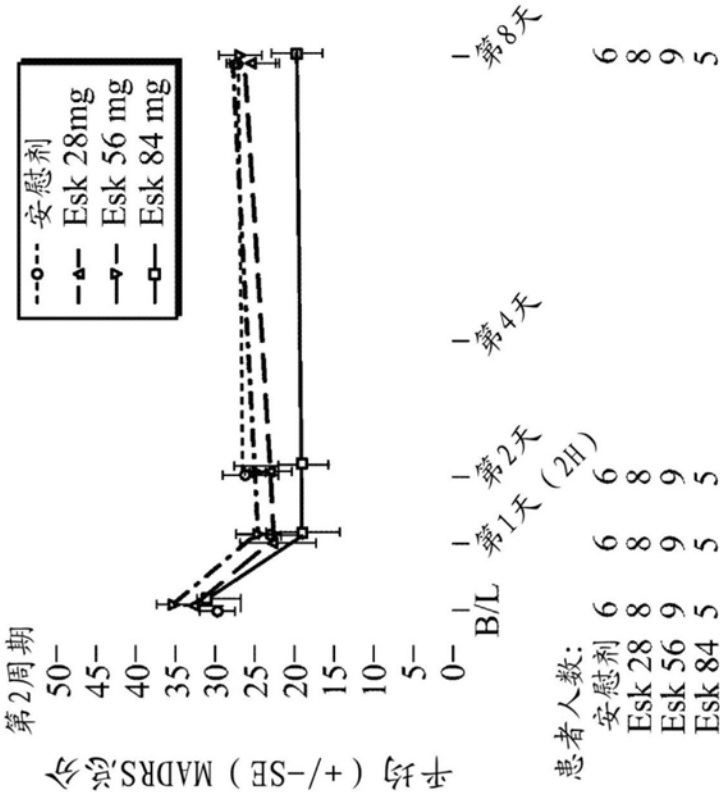


图76B

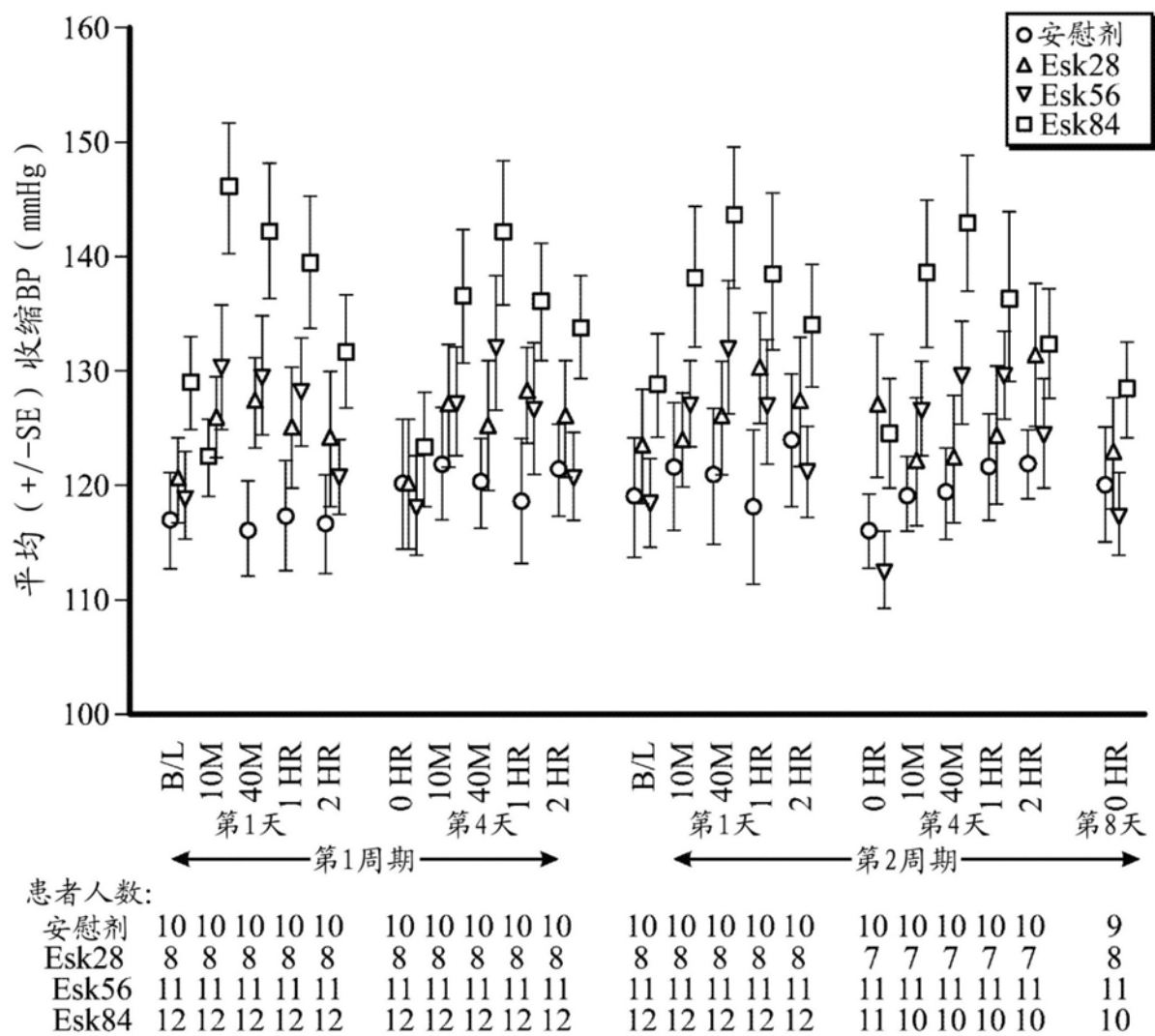


图77

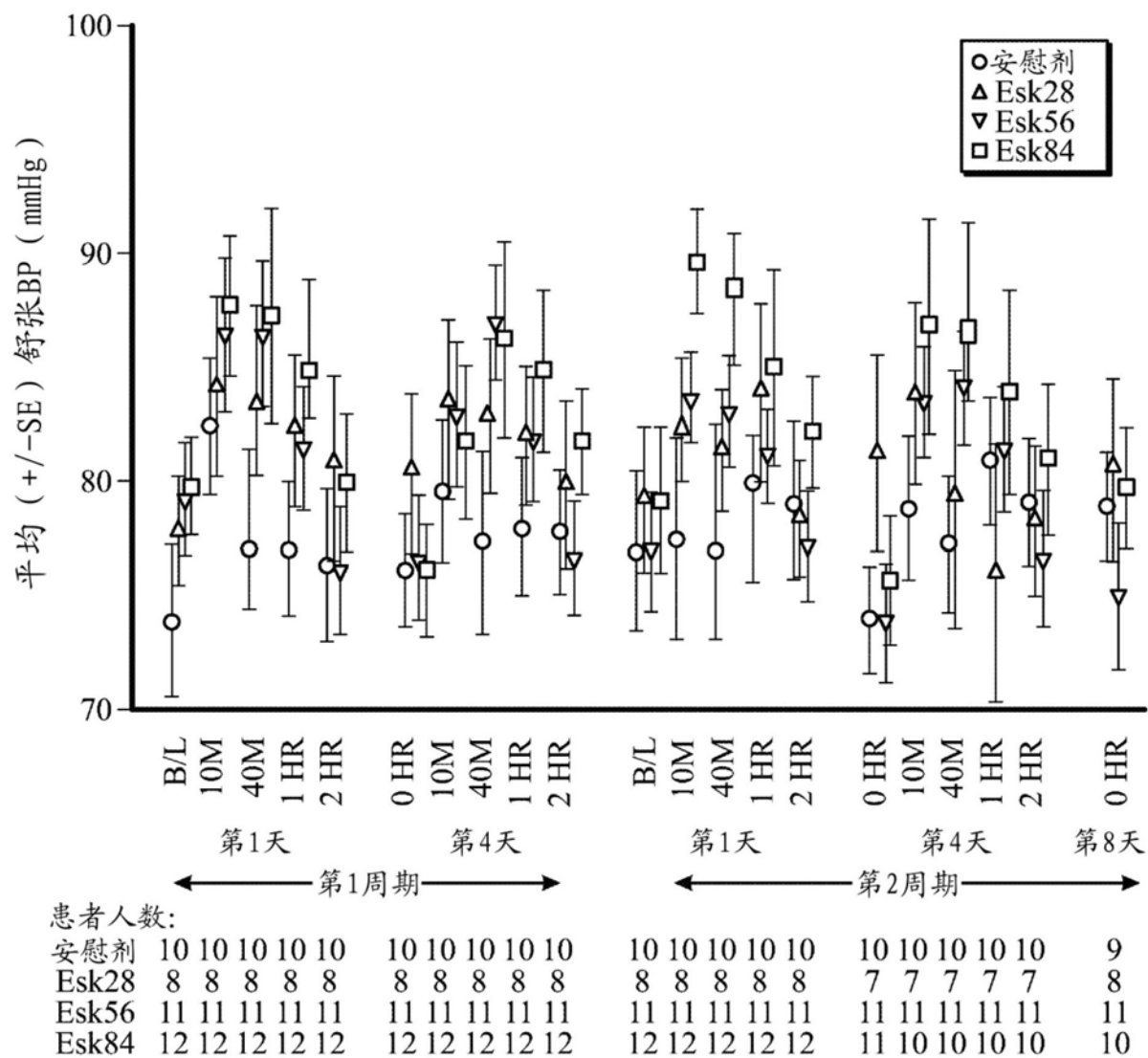


图78

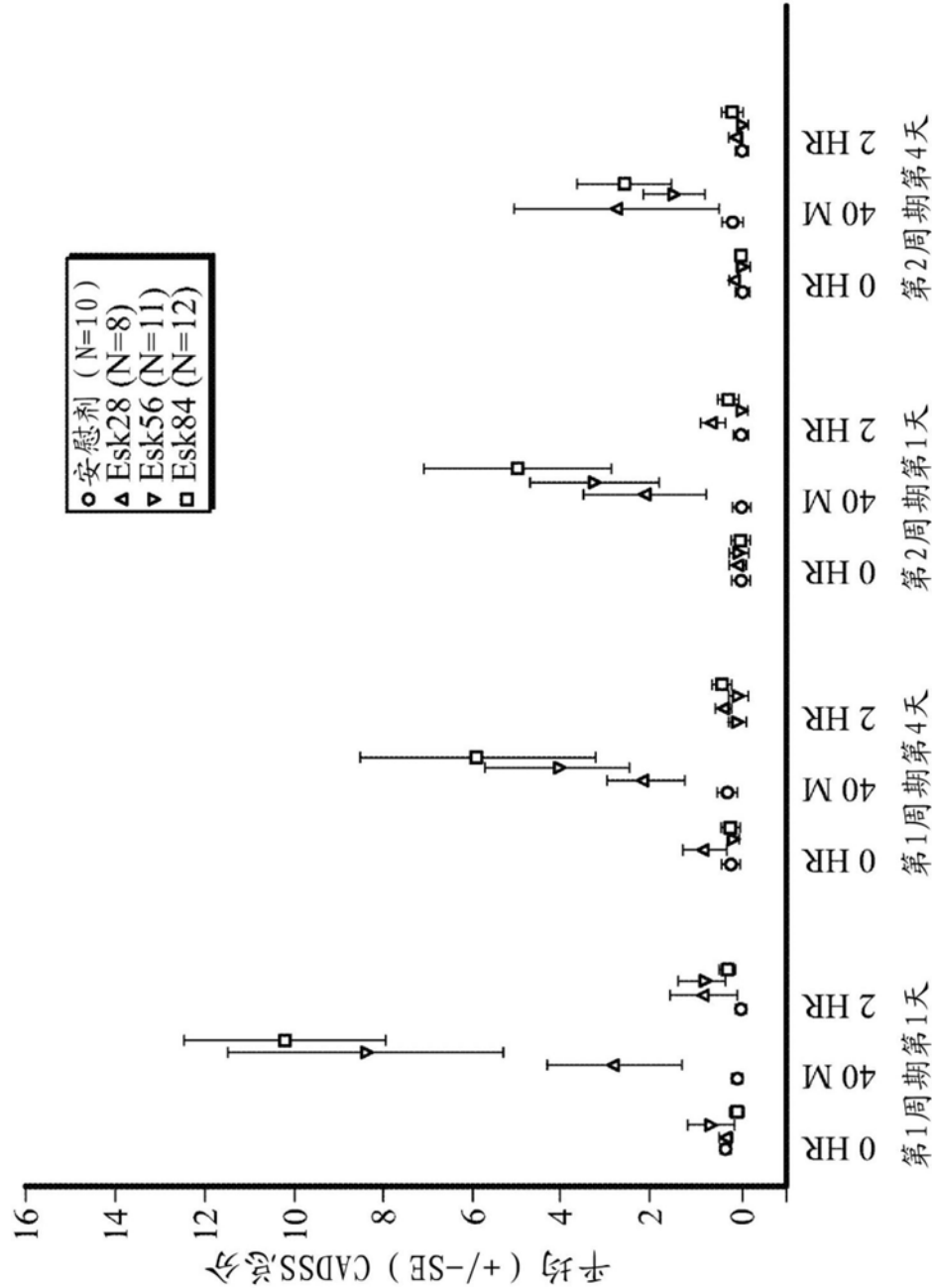


图79

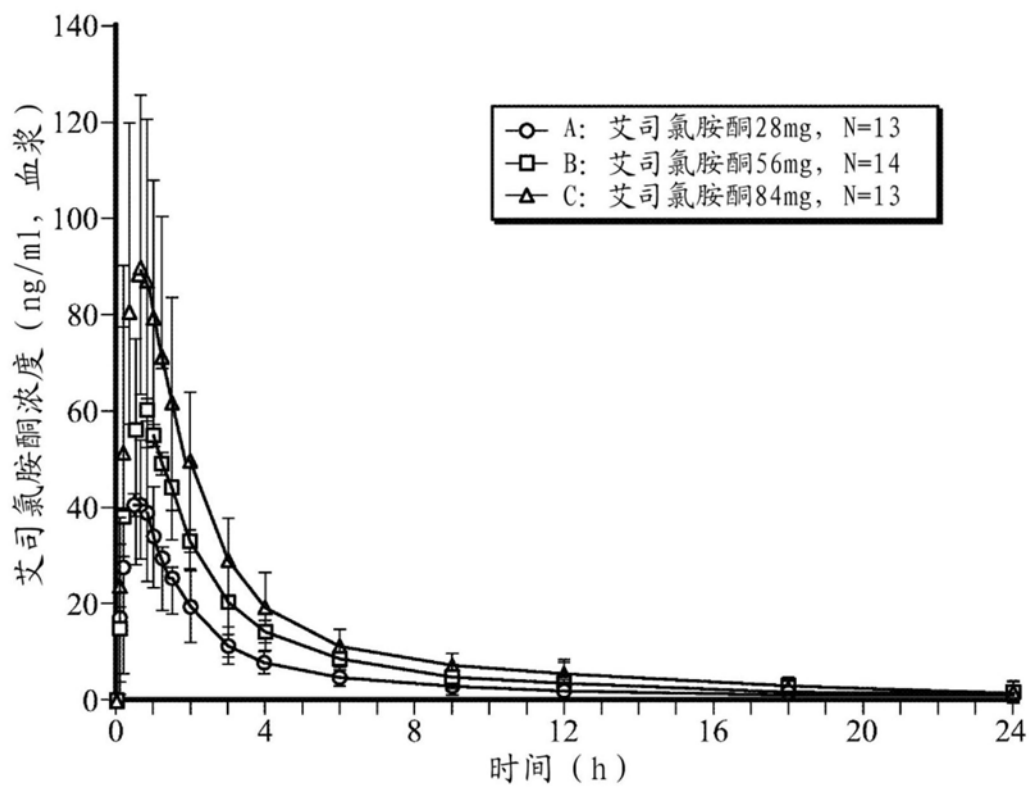


图80

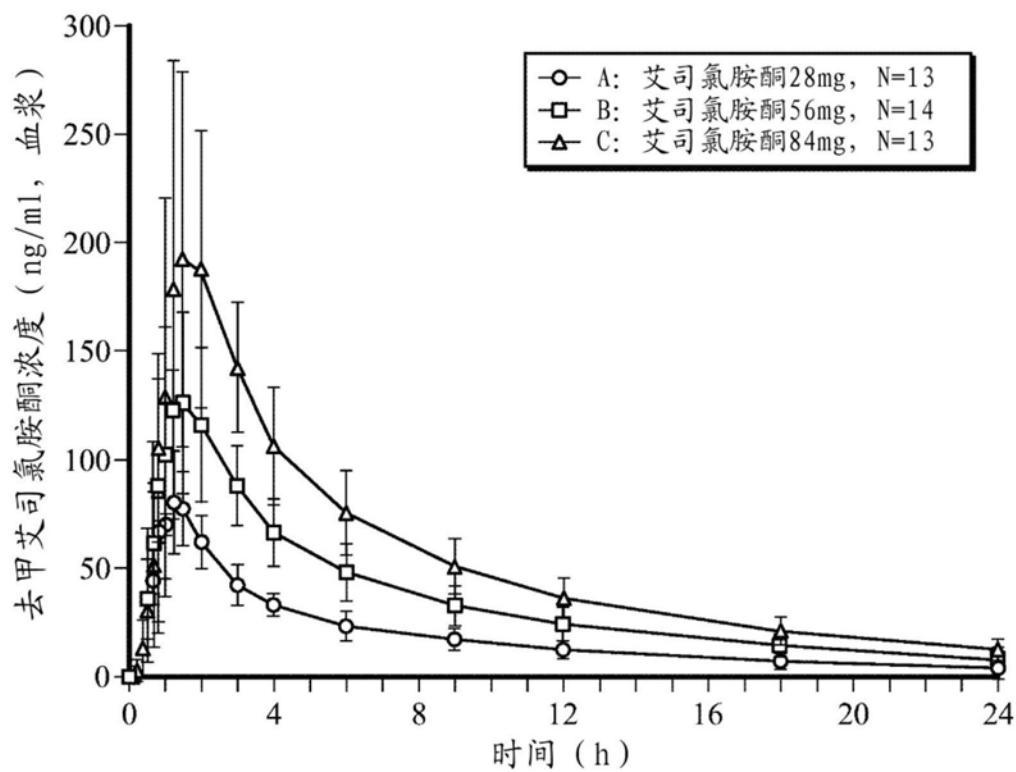


图81

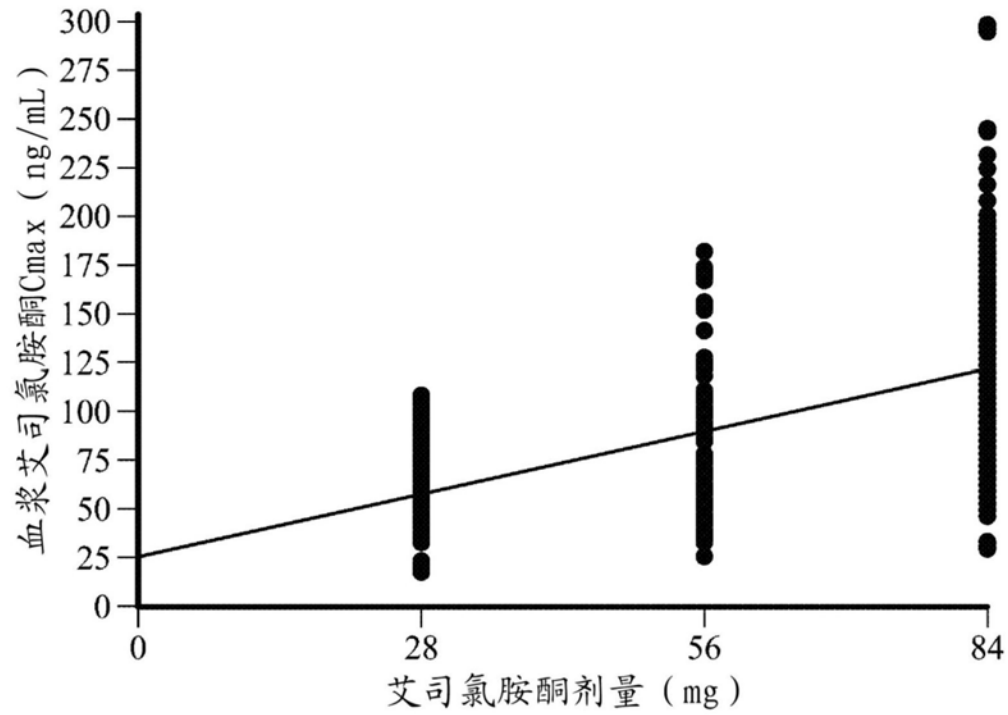


图82A

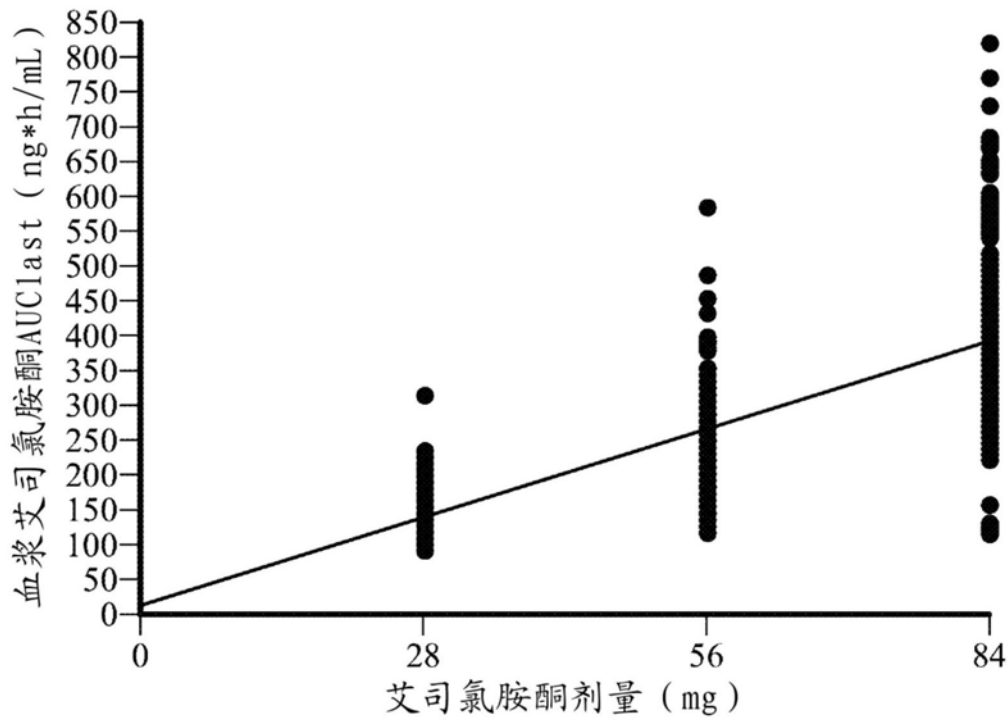
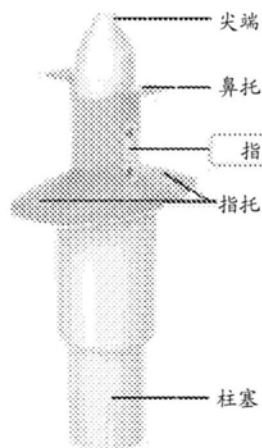


图82B

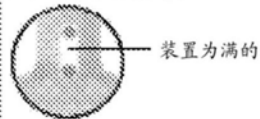
重要

该装置旨在由患者在医疗保健专业人员的监督下施用。在培训和监督患者之前完整阅读该使用说明。

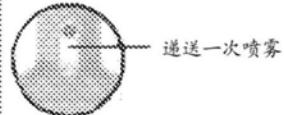
鼻腔喷雾装置**指示器**

一个装置包含2次喷雾。
(每个鼻孔进行1次喷雾)

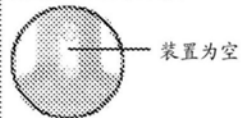
2个绿点 (递送0mg)



1个绿点



无绿点 (递送28mg)

**是否需要帮助?**

提供另外协助或共享您的反馈
致电800-JANSSEN
(800-526-7736)。

图83A

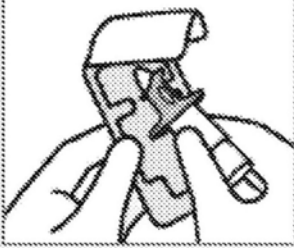
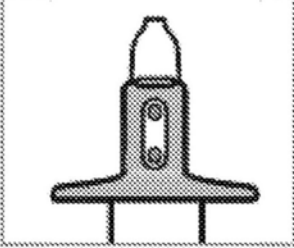
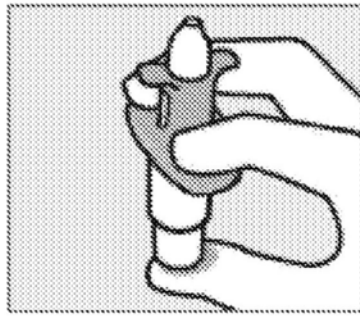
步骤1 准备好	步骤2 准备好装置				
仅在第一装置之前:  指示患者仅在第一装置之前 擤鼻涕。  确认所需的 装置数量。 <table border="1"> <tr> <td>28mg=1个装置</td> </tr> <tr> <td>56mg=2个装置</td> </tr> <tr> <td>84mg=3个装置</td> </tr> </table>	28mg=1个装置	56mg=2个装置	84mg=3个装置	 医疗保健专业人员: - 检查过期数据 (“EXP”)。 如果过期, 则获取新装置。 - 剥离泡罩并移除装置。	 医疗保健专业人员: - 请勿按下装置。 这将导致药物损失。 - 检查指示器是否显示2个绿点。 如果不是, 则处置装置并获得新的装置。 - 亲手将装置递给患者
28mg=1个装置					
56mg=2个装置					
84mg=3个装置					

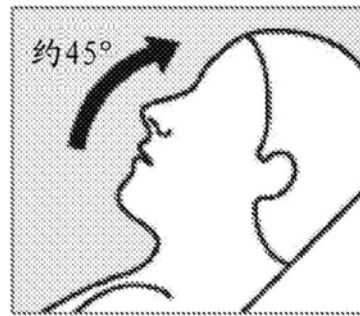
图83B

步骤3 让患者做好准备



患者应:

- 如图所示握住装置, 用拇指轻轻支撑柱塞。
- 请勿按下柱塞。

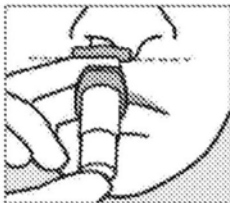


患者应:

- 在施用期间将头部倾斜约45度以将药物保持在鼻部内。

图83C

步骤4 患者向每个鼻孔喷雾一次



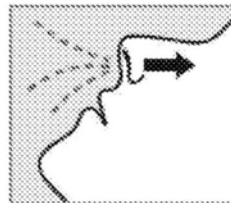
患者应:

- 将尖端笔直插入第一鼻孔中。
- 鼻托应接触鼻孔之间的皮肤。



患者应:

- 闭合另一个鼻孔。
- 通过鼻部呼吸, 同时一直推动柱塞直到其停止。



患者应:

- 喷雾之后轻轻嗅闻以将药物保持在鼻部内。



患者应:

- 交换双手以将尖端插入到第二鼻孔中。
- 重复步骤4以递送第二喷雾。

图83D

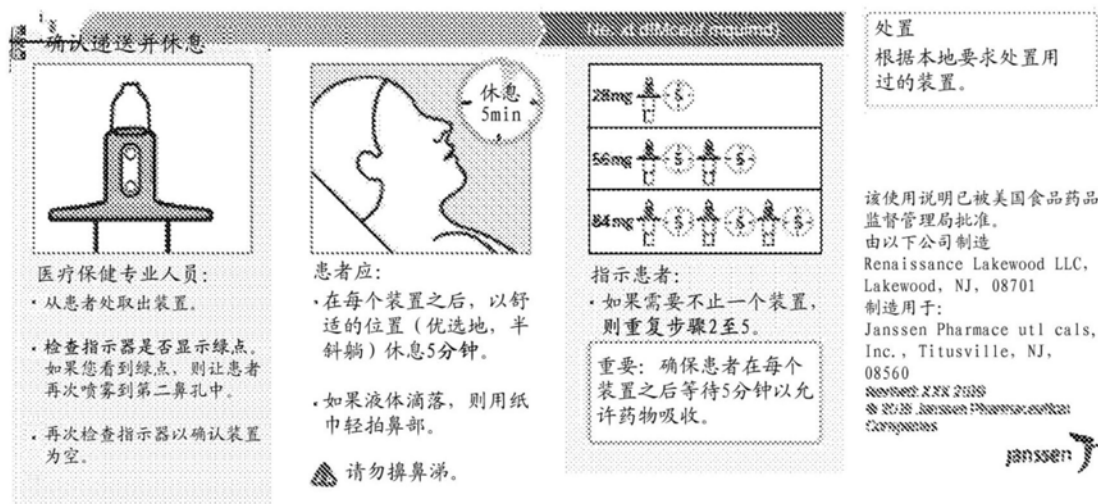
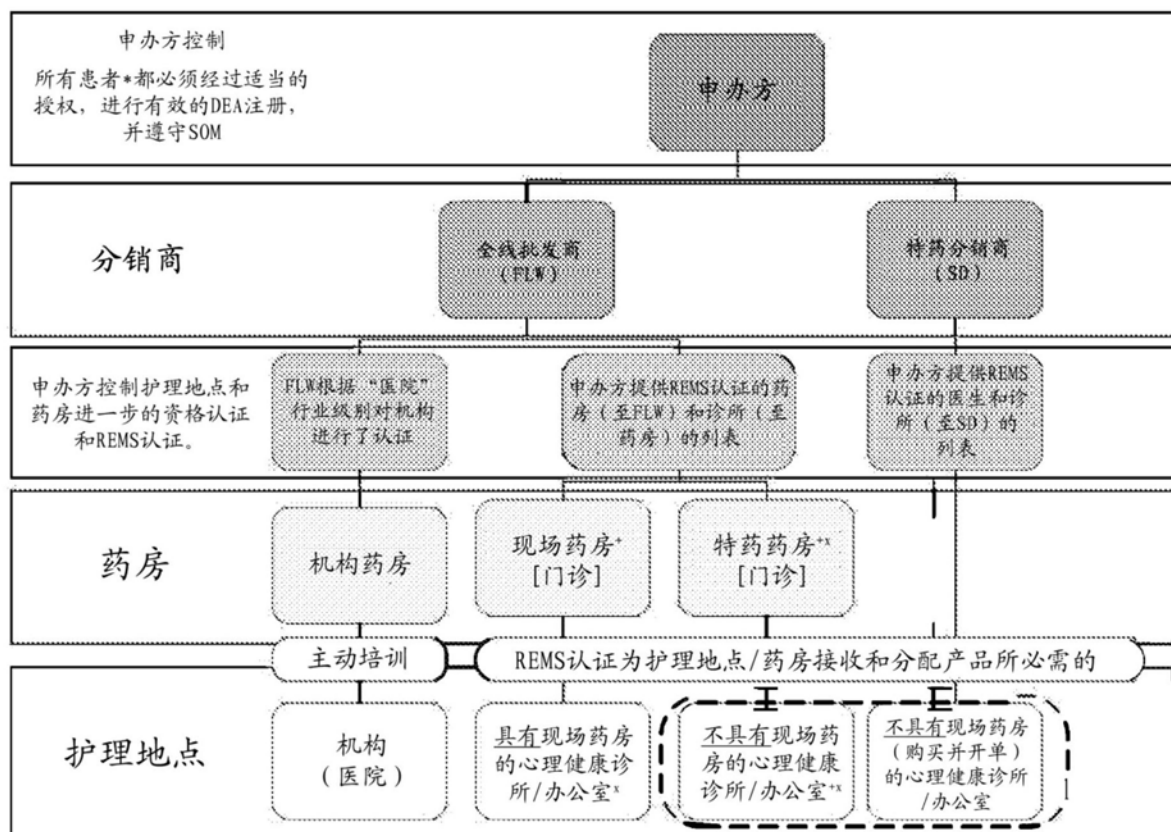


图83E



*所有分销商、药房、HCP、护理地点必须得到联邦和州级别DEA的适当许可并主动注册，并且遵守可疑订单监测 (SOM) 法规+DEA许可，以将艾司氯胺酮鼻腔喷雾直接分配到护理地点处的DEA注册的HCP，以用于具有特定要求的患者观察治疗。

**药房和医疗保健Conic可以为两个单独的法律实体。

图84