(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0157128
(43) 공개일자 2024년10월31일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/573 (2021.01) *A61P 25/14* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/573 (2013.01)
A61P 25/14 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2024-7035389(분할)
(22) 출원일자(국제) 2017년03월08일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2022-7019157
원출원일자(국제) 2017년03월08일
심사청구일자 2022년07월07일
(85) 번역문제출일자 2024년10월23일
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/021325
(87) 국제공개번호 WO 2017/156103
국제공개일자 2017년09월14일
(30) 우선권주장
62/305,279 2016년03월08일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
세이지 테라퓨틱스, 인크.
미국 02142 매사추세츠주 캠브리지 퍼스트 스트리트 215
(72) 발명자
케인즈, 스티븐, 제이
미국 19081 펜실베이니아주 스와트모어 건지 로드 125
콜퀴훈, 헬렌
미국 02474 매사추세츠주 알링턴 레지스 로드 23
(74) 대리인
양영준, 김영

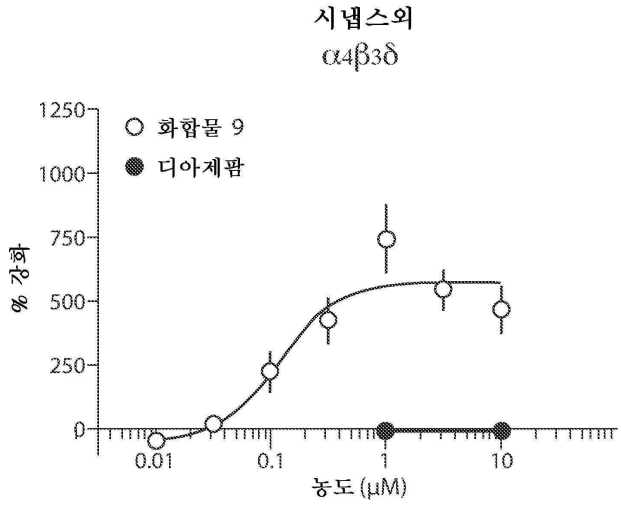
전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 **신경활성 스테로이드, 조성물, 및 그의 용도**

(57) 요 약

장애, 예를 들어 진전, 예를 들어 본태성 진전; 우울증, 예를 들어 산후 우울증, 불안 장애를 앓고 있는 인간 대상체에게 신경활성 스테로이드 또는 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가낙솔론 또는 알팍솔론)를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 장애, 예를 들어 진전, 예를 들어 본태성 진전; 우울증, 예를 들어 산후 우울증; 및 불안 장애를 치료하는 방법이 본원에 기재된다.

대 표 도 - 도1a



(30) 우선권주장
62/355,174 2016년06월27일 미국(US)
62/355,669 2016년06월28일 미국(US)
62/360,762 2016년07월11일 미국(US)
62/360,758 2016년07월11일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

본태성 진전을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법에 사용하기 위한 알로프레그나놀론의 용도.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 우선권 주장

[0002] 본 출원은 2016년 3월 8일에 출원된 U.S.S.N. 62/305,279, 2016년 6월 27일에 출원된 U.S.S.N. 62/355,174, 2016년 6월 28일에 출원된 U.S.S.N. 62/355,669, 2016년 7월 11일에 출원된 U.S.S.N. 62/360,758, 및 2016년 7월 11일에 출원된 U.S.S.N. 62/360,762를 우선권 주장하며, 이들 모두는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

배 경 기 술

[0003] 발명의 개요

[0004] 프로게스테론 및 그의 대사물은 뇌 흥분성에 큰 영향을 미치는 것으로 입증되었다 (Backstrom, T. et al., Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl. 130:19-24 (1985); Pfaff, D.W and McEwen, B. S., Science 219:808-814 (1983); Gyermek et al., J Med Chem. 11: 117 (1968); Lambert, J. et al., Trends Pharmacol. Sci. 8:224-227 (1987)). 프로게스테론 및 그의 대사물의 수준은 월경 주기의 단계에 따라 달라진다. 프로게스테론 및 그의 대사물의 수준은 월경 개시 이전에 감소하는 것으로 널리 기록되어 있다. 월경 개시 이전 특정 신체 증상의 매월 재발도 또한 널리 기록되어 있다. 월경전 증후군 (PMS)과 연관된 이들 증상은 스트레스, 불안 및 편두통성 두통을 포함한다 (Dalton, K., Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy, 2nd edition, Chicago Yearbook, Chicago (1984)). PMS를 갖는 대상체는 월경전에는 존재하고 월경후에는 부재하는 증상의 매월 재발을 갖는다.

[0005] 또한 낮은 프로게스테론 수준과 관련된 증후군은 출산후 우울증 (PND) 또는 산후 우울증 (PPD)이다. 출산 직후, 프로게스테론 수준이 급격하게 감소하여 PND 개시로 이어진다. PND 증상의 범위는 경도 우울증에서 입원을 필요로 하는 정신병까지이다. PND는 또한 중증 불안 및 과민성과 연관된다. PND-연관 우울증은 전형적 항우울제에 의한 치료를 받아들일 수 없고, PND를 경험하는 여성은 PMS의 증가된 발생률을 나타낸다 (Dalton, K., Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy, 2nd edition, Chicago Yearbook, Chicago (1984)).

[0006] 추가적으로, 여러 계열의 증거는 소뇌-시상피질 경로를 통한 소뇌 기능장애가 본태성 진전 (ET)에서 주요 역할을 한다는 것을 시사한다 (McAuley 2000; Pinto 2003; Elble 2009; Schnitzler 2009; Deuschl 2009). 양전자 방출 단층촬영 (PET)을 사용한 활성화 연구는 휴지시 및 진전이 일측성 팔 신전에 의해 유발되는 경우 둘 다에서 소뇌에서의 비정상적으로 증가된 국한성 뇌 혈류를 나타낸다 (Boechker 1994, Wills 1996). 사후 분석은 ET 환자로부터의 소뇌의 치상핵에서 $GABA_A$ 수용체의 35% 감소 및 $GABA_B$ 수용체의 22-31% 감소를 밝혀내었다 (Paris-Robidas 2012).

[0007] 진전 (예를 들어, 본태성 진전), 우울증 (예를 들어, 산후 우울증, 주요 우울 장애) 및 불안 장애의 치료 및 예방에 있어서 신경활성 스테로이드, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 신경활성 스테로이드, 예를 들어 프로게스테론 및 그의 대사물의 사용을 지지하는 증거가 증가하고 있다.

발명의 내용

[0008] 발명의 내용란

[0009] 본 개시내용은, 특히, 예를 들어 CNS-관련 장애, 예컨대 진전, 우울증 (예를 들어, 산후 우울증, 주요 우울 장애) 또는 불안 장애를 치료하기 위해 대상체에게 신경활성 스테로이드, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 신경활성 스테로이드, 예를 들어 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가낙솔론, 알팍솔론 또는 하기 기재

된 바와 같은 화합물 9, 또는 신경활성 스테로이드를 포함하는 제약 조성물 (예를 들어, 브렉사놀론)을 투여하는 것을 포함하는 방법을 특색으로 한다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 비경구 전달 (예를 들어, 정맥내 전달 (IV))을 위해 제제화된다. 본 개시내용은 CNS 장애, 예를 들어 진전, 예를 들어 본태성 진전; 우울증, 예를 들어 산후 우울증; 및 불안 장애를 갖는 대상체에게 본원에 기재된 조성물, 예를 들어 신경활성 스테로이드, 예를 들어 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가낙솔론 또는 알팍솔론, 및 임의로 시클로덱스트린, 예를 들어 β-시클로덱스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β-시클로덱스트린, 예를 들어 β-시클로덱스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β-시클로덱스트린, 예를 들어 캅티솔(CAPTISOL)®을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체를 치료하는 방법을 특색으로 한다. 본 개시내용은 또한, 특히, 신경활성 스테로이드, 예를 들어 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가낙솔론 또는 알팍솔론; 및 임의로 시클로덱스트린, 예를 들어 β-시클로덱스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β-시클로덱스트린, 예를 들어 β-시클로덱스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β-시클로덱스트린, 예를 들어 캅티솔®을 포함하는 조성물을 특색으로 한다.

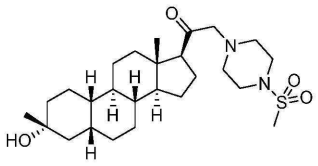
[0010] 한 측면에서, 우울증 (예를 들어, 산후 우울증) 또는 불안 장애를 앓을 위험이 있는 대상체를 확인하는 단계; 및 대상체에게 치료 유효량의 치료제 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론)) 또는 치료제를 포함하는 제약 조성물 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물, 예를 들어 브렉사놀론)을 투여하는 단계 (예를 들어, 경구로, 정맥내로)를 포함하는, 인간 대상체를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 치료제는 아기 분만으로부터 3일, 2일, 1일 또는 24시간 이내에 (예를 들어, 12시간 이내에, 6시간 이내에, 3시간 이내에, 2시간 이내에, 1시간 이내에, 30분 이내에) 대상체에게 투여된다.

[0011] 일부 실시양태에서, 대상체는 스크리닝 방법 (예를 들어, 에든버러 산후 우울증 척도 (EPDS), 예를 들어 EPDS에서 10 이상의 점수, EPDS에서 13 이상의 점수)을 통해 위험이 있는 것으로 확인된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 스크리닝 기구, 예컨대 다양한 형태의 환자 건강 설문지 (PHQ) 또는 병원 불안 및 우울증 척도 또는 노인성 우울증 척도를 통해 위험이 있는 것으로 확인된다.

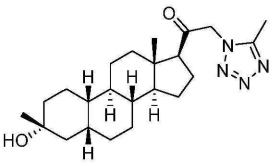
[0012] 일부 실시양태에서, 대상체는 출산하였다. 일부 실시양태에서, 대상체는 3, 2 또는 1일; 24, 20, 16, 12, 8, 6, 4, 3, 2 또는 1시간; 또는 60, 45, 30, 15, 10 또는 5분 이내에 출산하였다. 일부 실시양태에서, 대상체는 출산할 예정이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1개월; 4, 3, 2 또는 1주; 또는 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1일 내에 출산할 예정이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 임신의 제3 삼분기에 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 (본원에 기재된 바와 같은 장애, 예를 들어 신경활성 스테로이드 결핍이 발생할 가능성을 증가시키는) 속성, 특징 또는 노출을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 만성 질병 (예를 들어, 암 또는 심혈관 질환), 다른 정신 건강 장애 (물질 오용 포함) 또는 정신 장애의 가족력을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 의학적 질병, 복합성 애도, 만성 수면 장애, 고독 또는 우울증 병력으로 인해 장애를 갖거나 불량한 건강 상태를 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 부족한 자존감, 육아 스트레스, 산전 불안, 삶 스트레스, 감소된 사회적 지지, 싱글/무파트너 관계 상태, 우울증 병력, 어려운 유아 기질, 이전 산후 우울증, 낮은 사회경제적 상태 또는 의도되지 않은 임신을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 임신 입덧 (예를 들어, 중증 형태의 아침 병, 예를 들어 음식물 및 유체의 적절한 섭취를 막는 것)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 임신 합병증을 가졌다 (예를 들어, 응급 제왕 절개, 전자간증, 임신 동안 입원, 태아 곤란에 관한 우려 및 특별 관리 (NICU)에의 아기 입원 (아기가 NICU에 있었음)). 일부 실시양태에서, 대상체는 임신, 출산 또는 조기 육아 즈음에 감정적으로 고통스러운 또는 스트레스성의 경험을 가졌다 (예를 들어, 대상체는 불임에 대해 치료되었거나, 이전 유산 또는 다른 임신 상실, 다태 분만, 특별 필요, 산통 또는 어려운 기질 아기를 가졌거나, 섭식 곤란을 가졌음). 일부 실시양태에서, 대상체는 가정 폭력, 성적 또는 다른 학대 (예를 들어, 아동일 때 또는 성인일 때 학대받음)의 이력을 가졌다. 일부 실시양태에서, 대상체는 외상성 소아기 (예를 들어, 부모 상실, 부모와의 분쟁성 관계)를 가졌다. 일부 실시양태에서, 대상체는 스트레스 (예를 들어, 가까운 사람의 상실, 직업 상실, 재정적 어려움, 이혼, 관계에서의 중압감, 거주지 이동)를 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 사회적 지지의 결여를 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 완벽주의자 또는 지배적 성격을 갖는다.

[0013] 일부 실시양태에서, 치료제는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI)이다.

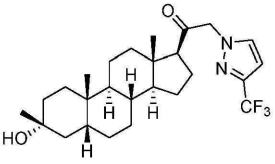
[0014] 일부 실시양태에서, 치료제는 본원에 기재된 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 프레그나놀론, 가낙솔론, 알파달론, 알팍살론 및 알로프레그나놀론으로부터 선택된 신경활성 스테로이드) 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 동위원소체이다. 일부 실시양태에서, 치료제는 다음과 같다:



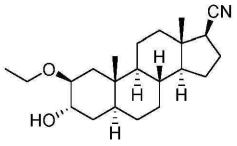
(화합물 1),



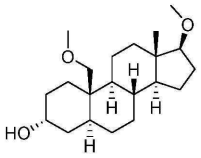
(화합물 2),



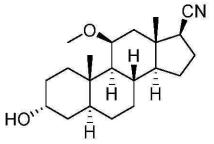
(화합물 3),



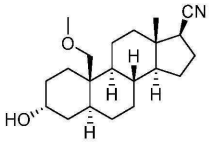
(화합물 4),



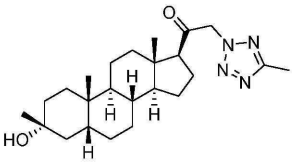
(화합물 5),



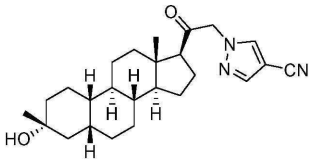
(화합물 6),



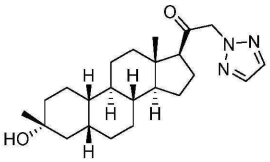
(화합물 7),



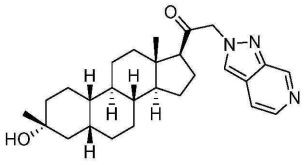
(화합물 8),



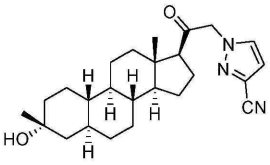
(화합물 9),



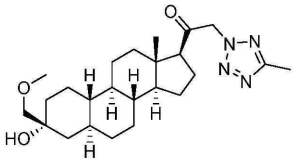
(화합물 10),



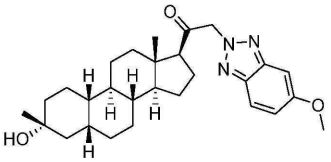
(화합물 11),



(화합물 12),

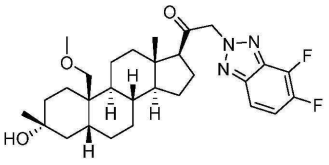


(화합물 13),

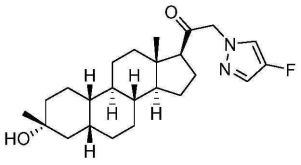


(화합물 14),

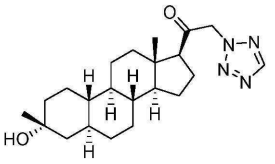
[0015]



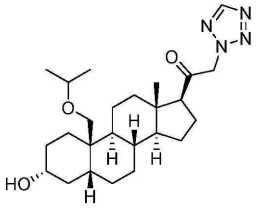
(화합물 15),



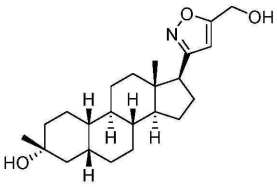
(화합물 16),



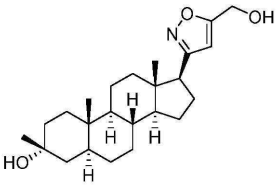
(화합물 17),



(화합물 18),



(화합물 19),



(화합물 20)

[0016]

[0017] 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 동위원소체.

[0018] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 브렉사놀론이다. 일부 실시양태에서, 치료제는 화합물 9 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 동위원소체이다.

[0019] 일부 실시양태에서, 치료제가 알로프레그나놀론인 경우, 이때 치료제 또는 치료제를 포함하는 제약 조성물 (예를 들어, 브렉사놀론)은 비경구로 투여되고, 여기서 투여는 간헐적 정맥내 주입 또는 연속 정맥내 주입을 통해 이루어진다. 일부 실시양태에서, 치료제가 화합물 9인 경우, 이때 치료제 또는 치료제를 포함하는 제약 조성물은 경구로 투여된다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드 또는 신경활성 스테로이드를 포함하는 제약 조성물은 만성으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드 또는 신경활성 스테로이드를 포함하는 제약 조성물은 급성으로 투여된다.

[0020] 한 측면에서, 우울증 (예를 들어, 산후 우울증 또는 주요 우울 장애) 또는 불안 장애를 앓고 있는 인간 대상체에게 치료 유효량의 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론) 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 동위원소체 또는 신경활성 스테로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 동위원소체를 포함하는 제약 조성물 (예를 들어, 브렉사놀론)을 투여하는 것 (예를 들어, 경구로, 정맥내로)을 포함하는, 상기 인간 대상체를 치료하는 방법이 제공된다.

[0021] 일부 실시양태에서, 우울증은 임상 우울증 (예를 들어, 중증 우울증), 출산후 또는 산후 우울증, 비정형 우울증, 멜랑콜리성 우울증, 정신병적 주요 우울증 (PMD), 긴장성 우울증, 계절성 정동 장애 (SAD), 기분저하증, 이중 우울증, 우울성 인격 장애 (DPD), 재발성 단기 우울증 (RBD), 경도 우울 장애, 양극성 장애 또는 조울 장애, 외상후 스트레스 장애, 만성 의학적 상태에 의해 유발된 우울증, 치료-저항성 우울증, 불응성 우울증, 자살경향성, 자살 관념 또는 자살 행동이다. 일부 실시양태에서, 우울증은 중증 우울증이다. 일부 실시양태에서, 우울증은 산후 우울증이다. 일부 실시양태에서, 우울증은 주요 우울 장애이다.

[0022] 일부 실시양태에서, 방법은 유지 치료 또는 예방적 치료를 제공한다.

[0023] 일부 실시양태에서, 방법은 우울증의 급성 치료 (예를 들어, 72시간, 60시간, 48시간, 24시간, 12시간 또는 그 미만 이내)를 제공한다. 일부 실시양태에서, 방법은 우울증 또는 불안 장애의 급성 치료를 제공한다 (예를 들어, 1주 미만에 (예를 들어, 6일, 5일, 4일, 3일 2일, 1일 또는 12시간 이내에) 증상으로부터의 완화를 제공함).

[0024] 일부 실시양태에서, 방법은 효능의 신속한 개시를 제공한다 (예를 들어, 우울증 또는 불안 장애의 증상의 신속한 감소; 우울증 또는 불안 장애의 증상을 감소시키는데 신속하게 영향을 미침, 예를 들어 대상체가 1주 이내에 (예를 들어, 6일, 5일, 4일, 3일, 2일, 1일 또는 12시간 이내에) 본원에 기재된 우울증 또는 불안 장애의 증상으로부터의 완화를 경험함).

[0025] 일부 실시양태에서, 치료 효과는 지속된다 (예를 들어, 우울증 또는 불안 장애의 증상을 효과적으로 치료하고,

효능이 적어도 1일 (예를 들어, 적어도 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월 또는 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 1년, 2년 또는 그 초과) 동안 유지됨).

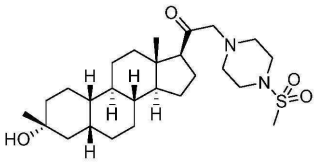
[0026] 일부 실시양태에서, 효능은 본원에 기재된 화합물 (예를 들어, 알로프레그나놀론) 또는 본원에 기재된 제약 조성물 (예를 들어, 브렉사놀론)의 단일 치료 과정 (예를 들어, 단일 용량, 다중 용량, 또는 치료 주기) 후에 유지된다.

[0027] 일부 실시양태에서, 치료 효과는 유해 사건을 유발하지 않는다 (예를 들어, 중증 또는 중등도 유해 사건을, 예를 들어 치료 동안 또는 치료 후 3일, 7일, 10일, 20일, 30일, 60일, 90일, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월 또는 그 초과 동안 유발하지 않음).

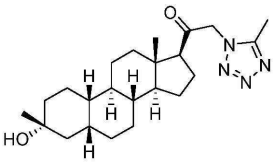
[0028] 일부 실시양태에서, 방법은 다중 투여량 또는 치료 주기를 사용한 치료 과정을 포함한다 (예를 들어, 제1 용량 또는 치료 주기는 비경구 용량, 예컨대 i.v. 용량이고, 제2 용량 또는 치료 주기는 경구 용량임). 일부 실시양태에서, 제1 및 제2 용량 또는 치료 주기는 동일한 화합물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 용량 또는 치료 주기는 제1 화합물 (예를 들어, 본원에 기재된 제1 화합물, 예컨대 알로프레그나놀론)을 포함하고, 제2 용량 또는 치료 주기는 제1 화합물과 상이한 제2 화합물을 포함한다.

[0029] 일부 실시양태에서, 대상체는 상기 투여로부터 3, 2, 1일; 24, 20, 16, 12, 10, 8시간 또는 그 미만 이내에 적어도 1종의 증상이 실질적으로 완화된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7일; 1, 2, 3 또는 4주; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12개월 또는 그 초과 동안 적어도 1종의 증상이 실질적으로 완화된다.

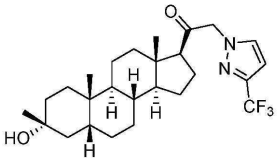
[0030] 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 프레그나놀론, 가낙솔론, 알파달론, 알팍살론 및 알로프레그나놀론으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 중수소화 알로프레그나놀론이다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 에스트롤이다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 다음과 같다:



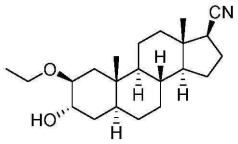
(화합물 1),



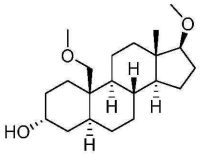
(화합물 2),



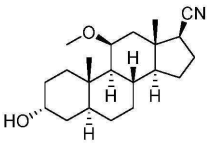
(화합물 3),



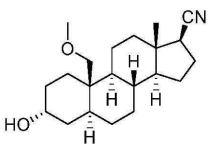
(화합물 4),



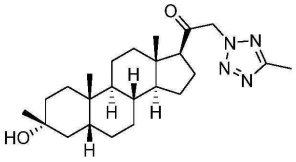
(화합물 5),



(화합물 6),

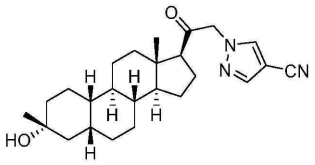


(화합물 7),

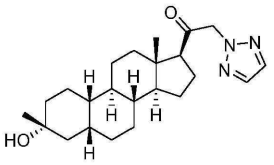


(화합물 8),

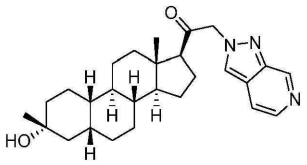
[0031]



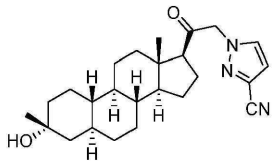
(화합물 9),



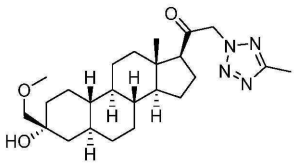
(화합물 10),



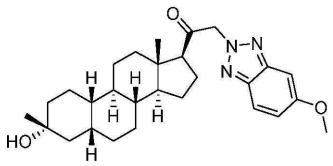
(화합물 11),



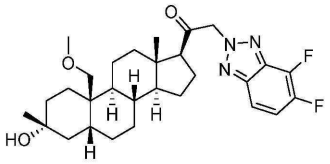
(화합물 12),



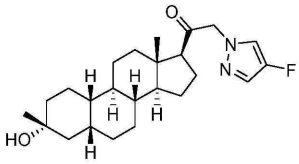
(화합물 13),



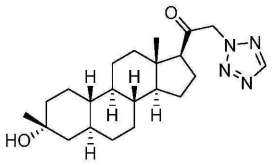
(화합물 14),



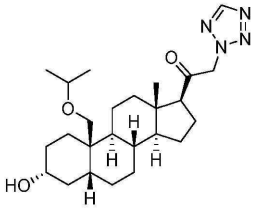
(화합물 15),



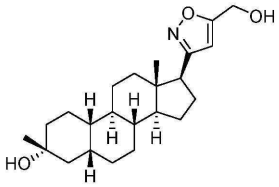
(화합물 16),



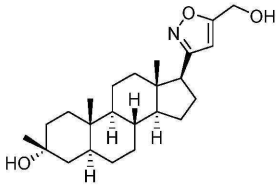
(화합물 17),



(화합물 18),



(화합물 19), 또는



(화합물 20)

[0032]

[0033] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 브렉사놀론이다.

[0034] 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 본원에 기재된 바와 같은 화합물 9이다.

[0035] 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드가 알로프레그나놀론인 경우, 이때 신경활성 스테로이드 또는 신경활성 스테로이드를 포함하는 제약 조성물 (예를 들어, 브렉사놀론)은 비경구로 투여되고, 여기서 투여는 정맥내 간헐적 주입을 통해 이루어진다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드가 화합물 9인 경우, 이때 신경활성 스테로이드 또는 신경활성 스테로이드를 포함하는 제약 조성물은 경구로 투여된다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드 또는 신경활성 스테로이드를 포함하는 제약 조성물은 만성으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드 또는 신경활성 스테로이드를 포함하는 제약 조성물은 급성으로 투여된다.

[0036] 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 신경활성 스테로이드를 포함하는 제약 조성물은 아기 분만으로부터 3일, 2일, 1일 또는 24시간 이내에 (예를 들어, 12시간 이내에, 6시간 이내에, 3시간 이내에, 2시간 이내에, 1시간 이내에, 30분 이내에) 대상체에게 투여된다.

[0037] 일부 실시양태에서, 대상체는 스크리닝 방법 (예를 들어, 에든버러 산후 우울증 척도 (EPDS), 예를 들어 EPDS에서 10 이상의 점수, EPDS에서 13 이상의 점수)을 통해 위험이 있는 것으로 확인된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 스크리닝 기구, 예컨대 다양한 형태의 환자 건강 설문지 (PHQ) 또는 병원 불안과 우울증 척도 또는 노인성 우울증 척도를 통해 위험이 있는 것으로 확인된다.

[0038] 일부 실시양태에서, 대상체는 출산하였다. 일부 실시양태에서, 대상체는 3, 2 또는 1일; 24, 20, 16, 12, 8, 6, 4, 3, 2 또는 1시간; 또는 60, 45, 30, 15, 10 또는 5분 이내에 출산하였다. 일부 실시양태에서, 대상체는

출산할 예정이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1개월; 4, 3, 2 또는 1주; 또는 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1일 내에 출산할 예정이다.

[0039] 일부 실시양태에서, 대상체는 (본원에 기재된 바와 같은 장애, 예를 들어 신경활성 스테로이드 결핍이 발생할 가능성을 증가시키는) 속성, 특징 또는 노출을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 만성 질병 (예를 들어, 암 또는 심혈관 질환), 다른 정신 건강 장애 (물질 오용 포함) 또는 정신 장애의 가족력을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 의학적 질병, 복합성 애도, 만성 수면 장애, 고독 또는 우울증 병력으로 인해 장애를 갖거나 불량한 건강 상태를 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 부족한 자존감, 육아 스트레스, 산전 불안, 삶 스트레스, 감소된 사회적 지지, 싱글/무파트너 관계 상태, 우울증 병력, 어려운 유아 기질, 이전 산후 우울증, 낮은 사회경제적 상태 또는 의도되지 않은 임신을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 임신 입덧 (예를 들어, 중증 형태의 아침 병, 예를 들어 음식물 및 유체의 적절한 섭취를 막는 것)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 임신 합병증을 가졌다 (예를 들어, 응급 제왕 절개, 전자간증, 임신 동안 입원, 태아 곤란에 관한 우려 및 특별 관리 (NICU)에의 아기 입원 (아기가 NICU에 있었음)). 일부 실시양태에서, 대상체는 임신, 출산 또는 조기 육아 즈음에 감정적으로 고통스러운 또는 스트레스성의 경험을 가졌다 (예를 들어, 대상체는 불임에 대해 치료되었거나, 이전 유산 또는 다른 임신 상실, 다태 분만, 특별 필요, 산통 또는 어려운 기질 아기를 가졌거나, 섭식 곤란을 가졌음). 일부 실시양태에서, 대상체는 가정 폭력, 성적 또는 다른 학대 (예를 들어, 아동일 때 또는 성인일 때 학대받음)의 이력을 가졌다. 일부 실시양태에서, 대상체는 외상성 소아기 (예를 들어, 부모 상실, 부모와의 분쟁성 관계)를 가졌다. 일부 실시양태에서, 대상체는 스트레스 (예를 들어, 가까운 사람의 상실, 직업 상실, 재정적 어려움, 이혼, 관계에서의 중압감, 거주지 이동)를 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 사회적 지지의 결여를 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 완벽주의자 또는 지배적 성격을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 여성이다. 일부 실시양태에서, 여성은 모유 수유 중이 아니다. 일부 실시양태에서, 대상체는 성인이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 18 내지 45세이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 산후 우울증 (예를 들어, 중증 산후 우울증)을 앓고 있다 (예를 들어, 이로 진단되었음). 일부 실시양태에서, 대상체는 산후 기간에 주요 우울 삽화를 경험하였다. 일부 실시양태에서, 기간은 아기 분만 후 처음 4주 이내에 시작된다.

[0040] 한 측면에서, 치료 유효량의 신경활성 스테로이드를 투여하는 것을 포함하는, 진전을 앓고 있는 인간 대상체를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 진정을 가져오지는 않는다. 일부 실시양태에서, 진전은 본태성 진전이다.

[0042] 일부 실시양태에서, 투여는 비경구로 수행된다. 일부 실시양태에서, 투여는 정맥내로 수행된다.

[0043] 일부 실시양태에서, 투여는 경구로 수행된다.

[0044] 일부 실시양태에서, 투여는 1개 이상의 주기의 치료를 투여하는 것을 포함하고, 치료 주기는 신경활성 스테로이드의 제1 용량을 투여하는 것; 신경활성 스테로이드의 제2 용량을 투여하는 것; 및 신경활성 스테로이드 용량의 제3 용량을 투여하는 것을 포함하며, 상기 신경활성 스테로이드 용량은 상기 대상체를 치료하기에 충분하다.

[0045] 일부 실시양태에서, 제1 용량은 20 내지 40 μg/kg/hr (예를 들어, 약 30 μg/kg/hr, 29 μg/kg/hr)이다. 일부 실시양태에서, 제2 용량은 45 내지 65 μg/kg/hr (예를 들어, 약 60 μg/kg/hr, 58 μg/kg/hr)이다. 일부 실시양태에서, 제3 용량은 80 내지 100 μg/kg/hr (예를 들어, 약 90 μg/kg/hr, 86 μg/kg/hr)이다. 일부 실시양태에서, 각각의 제1, 제2 및 제3 용량의 지속기간은 2 내지 6시간 (예를 들어, 4시간)이다. 일부 실시양태에서, 각각의 제1, 제2 및 제3 용량의 지속기간은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6시간이다. 일부 실시양태에서, 각각의 제1, 제2 및 제3 용량은 동일한 기간의 지속기간 동안 투여된다.

[0046] 일부 실시양태에서, 투여는 2개 주기의 치료를 투여하는 것을 포함한다.

[0047] 일부 실시양태에서, 휴지기는 제1 치료 주기 후에 (예를 들어, 직후에, 60, 30, 20, 10, 5, 2 또는 1분 미만 후에) 존재한다. 일부 실시양태에서, 휴지기는 제2 치료 주기 전에 존재한다. 일부 실시양태에서, 휴지기는 제1 치료 주기 후에 및 제2 치료 주기 전에 존재한다. 일부 실시양태에서, 휴지기의 지속기간은 6 내지 8일 (예를 들어, 7일)이다.

[0048] 일부 실시양태에서, 제2 용량으로 전달된 신경활성 스테로이드 양/단위 시간은, 예를 들어 μg/kg/시간으로 측정시에, 제1 용량의 경우보다 1 내지 2배 더 높다. 일부 실시양태에서, 제3 용량으로 전달된 신경활성 스테로

이드 양/단위 시간은, 예를 들어 μg/kg/시간으로 측정시에, 제1 용량의 경우보다 2 내지 4배 더 높다.

[0049] 일부 실시양태에서, 상기 제1 용량은 10 내지 100 nM, 25 내지 75 nM, 40 내지 60, 또는 50 nM의 혈장 농도를 유발한다. 일부 실시양태에서, 상기 제2 용량은 20 내지 200 nM, 50 내지 150 nM, 80 내지 120, 또는 100 nM의 혈장 농도를 유발한다. 일부 실시양태에서, 상기 제3 용량은 30 내지 300 nM, 100 내지 200 nM, 120 내지 180, 또는 150 nM의 혈장 농도를 유발한다. 일부 실시양태에서, 상기 제1 용량은 50 +/- 10 nM, 50 +/- 5 nM, 50 +/- 2 nM, 또는 50 nM의 혈장 농도를 유발한다. 일부 실시양태에서, 상기 제2 용량은 100 +/- 20 nM, 100 +/- 10 nM, 100 +/- 5 nM, 또는 100 nM의 혈장 농도를 유발한다. 일부 실시양태에서, 상기 제3 용량은 150 +/- 30 nM, 150 +/- 20 nM, 150 +/- 10 nM, 또는 150 nM의 혈장 농도를 유발한다. 일부 실시양태에서, 상기 제1 용량은 6, 5, 4 또는 3시간 이하인 기간에 걸쳐 투여된다. 일부 실시양태에서, 상기 제1 용량은 적어도 2, 3 또는 4시간의 지속기간인 기간에 걸쳐 투여된다. 일부 실시양태에서, 제2 용량의 투여는 제1 용량의 투여 직후에 이루어진다. 일부 실시양태에서, 제3 용량의 투여는 제2 용량의 투여 직후에 이루어진다.

[0050] 일부 실시양태에서, 투여의 지속기간은 적어도 12, 24, 48, 72 또는 96시간의 지속기간이다. 일부 실시양태에서, 투여의 지속기간은 약 40, 50, 60 또는 70시간이다. 일부 실시양태에서, 투여는 연속적으로 수행된다.

[0051] 일부 실시양태에서, 투여는 1개 이상의 주기의 치료를 투여하는 것을 포함하고, 치료 주기는 신경활성 스테로이드의 단일 주입을 제공하는 것을 포함한다.

[0052] 일부 실시양태에서, 투여는 1개 이상의 주기의 치료를 투여하는 것을 포함하고, 치료 주기는 신경활성 스테로이드의 제1 주입을 투여하는 것; 및 신경활성 스테로이드의 제2 주입을 투여하는 것을 포함하며; 상기 신경활성 스테로이드 주입은 상기 대상체를 치료하기에 충분하다.

[0053] 일부 실시양태에서, 제2 주입의 투여는 제1 주입의 투여 직후에 이루어진다. 일부 실시양태에서, 제2 주입으로 전달된 신경활성 스테로이드 양/단위 시간은, 예를 들어 μg/kg/시간으로 측정시에, 제1 주입의 경우보다 더 높다. 일부 실시양태에서, 제2 주입으로 전달된 신경활성 스테로이드 양/단위 시간은, 예를 들어 μg/kg/시간으로 측정시에, 제1 주입의 경우보다 적어도 1 내지 2배 더 높다. 일부 실시양태에서, 제2 주입으로 전달된 신경활성 스테로이드 양/단위 시간은, 예를 들어 μg/kg/시간으로 측정시에, 제1 주입의 경우보다 더 낮다. 일부 실시양태에서, 제2 주입으로 전달된 신경활성 스테로이드 양/단위 시간은, 예를 들어 μg/kg/시간으로 측정시에, 제1 주입의 경우보다 적어도 1 내지 2배 더 낮다.

[0054] 일부 실시양태에서, 방법은 복수의 주입을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 제1 및 제2 주입을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 주입의 투여는 제1 주입의 투여 시작 또는 종료 후 90, 60, 30, 10 또는 5분 이하에 시작된다. 일부 실시양태에서, 제2 주입은 제1 주입의 투여 시작 또는 종료 후 0 내지 90, 0 내지 60, 0 내지 30, 0 내지 10, 또는 0 내지 5분에 시작된다. 일부 실시양태에서, 제2 주입은 제1 주입의 투여 종료 후 60, 30, 20, 10, 5, 4, 3, 2 또는 1분 이하에 시작된다. 일부 실시양태에서, 제2 주입은 제1 주입의 투여 종료시에 시작된다. 일부 실시양태에서, 제1 주입 및 제2 주입의 개시는 동일한 전달 장치, 예를 들어 동일한 캐뉼라 또는 저장소를 사용하여 수행된다. 일부 실시양태에서, 전달된 신경활성 스테로이드 양/단위 시간은 제1 주입 동안 달라진다.

[0055] 일부 실시양태에서, 제1 (단계적-증가) 주입은 제2 (유지) 주입보다 더 적은 신경활성 스테로이드 양/단위 시간을 전달한다. 일부 실시양태에서, 제1 (단계적-증가) 주입은 복수의 단계 용량을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 각각의 후속 단계 용량은 그의 선행 단계 용량보다 더 많은 신경활성 스테로이드 양/단위 시간을 전달한다.

[0056] 일부 실시양태에서, 전달된 신경활성 스테로이드 양/단위 시간은 제2 (단계적-감소) 주입 동안 달라진다. 일부 실시양태에서, 제2 (단계적-감소) 주입은 제1 (유지) 주입보다 더 적은 신경활성 스테로이드 양/단위 시간을 전달한다. 일부 실시양태에서, 제2 (단계적-감소) 주입은 복수의 단계 용량을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 각각의 후속 단계 용량은 그의 선행 단계 용량보다 더 적은 신경활성 스테로이드 양/단위 시간을 전달한다.

[0057] 일부 실시양태에서, 대상체는 35 내지 75세이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 '상지 진전' 시험에서 전방 수평 뻗기 자세, 측방 "날개 퍼덕이기" 자세, 또는 손가락-코-손가락 시험으로부터 선택된 적어도 1개의 조작에 대해 2 이상의 TETRAS 수행 하위척도 점수를 갖는다.

[0058] 일부 실시양태에서, 방법은 진전의 급성 치료를 제공한다 (예를 들어, 1주 미만 이내에 (예를 들어, 6일, 5일, 4일, 3일, 2일, 1일 또는 12시간 이내에) 증상으로부터의 완화를 제공함).

[0059] 일부 실시양태에서, 방법은 효능의 신속한 개시를 제공한다 (예를 들어, 진전의 증상의 신속한 감소; 진전의 증상을 감소시키는데 신속하게 영향을 미침, 예를 들어 대상체가 1주 이내에 (예를 들어, 6일, 5일, 4일, 3일, 2일, 1일 또는 12시간 이내에) 진전의 증상으로부터의 완화를 경험함).

[0060] 일부 실시양태에서, 치료 효과는 지속된다 (예를 들어, 진전의 증상을 효과적으로 치료하고, 효능이 적어도 1일 (예를 들어, 적어도 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월 또는 6개월) 동안 유지됨).

[0061] 일부 실시양태에서, 효능은 본원에 기재된 화합물 (예를 들어, 알로프레그나놀론)의 단일 치료 과정 (예를 들어, 단일 용량, 다중 용량, 또는 치료 주기) 후에 유지된다.

[0062] 일부 실시양태에서, 치료 효과는 유해 사건을 유발하지 않는다 (예를 들어, 중증 또는 중등도 유해 사건을, 예를 들어 치료 동안 또는 치료 후 3일, 7일, 10일, 20일, 30일, 60일, 90일, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월 또는 그 초과 동안 유발하지 않음).

[0063] 일부 실시양태에서, 방법은 다중 투여량 또는 치료 주기를 사용한 치료 과정을 포함한다 (예를 들어, 제1 용량 또는 치료 주기는 비경구 용량, 예컨대 i.v. 용량이고, 제2 용량 또는 치료 주기는 경구 용량임).

[0064] 일부 실시양태에서, 제1 및 제2 용량 또는 치료 주기는 동일한 화합물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 용량 또는 치료 주기는 제1 화합물 (예를 들어, 본원에 기재된 제1 화합물, 예컨대 알로프레그나놀론)을 포함하고, 제2 용량 또는 치료 주기는 제1 화합물과 상이한 제2 화합물을 포함한다.

[0065] 일부 실시양태에서, 대상체는 본태성 진전으로 진단되었다. 일부 실시양태에서, 대상체는 진전을 적어도 2년 동안 앓았다.

[0066] 한 측면에서, 제1 용량을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 제1 용량의 투여는 50 내지 300 nM 신경활성 스테로이드의 신경활성 스테로이드의 혈장 수준을 유발하고; 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10일을 포함하는 휴지기가 존재하고; 제2 용량을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 제2 용량의 투여는 50 내지 300 nM 신경활성 스테로이드의 신경활성 스테로이드의 혈장 수준을 유발하며; 여기서 집합적으로 투여는 진전 (예를 들어, 본태성 진전)을 앓고 있는 대상체를 치료하기에 충분한 양으로 제공되는 것인, 상기 대상체를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 진정을 가져오지는 않는다.

[0067] 한 측면에서, 제1 용량을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 제1 용량의 투여는 적어도 1일 동안 지속되고, 100 내지 200 nM 신경활성 스테로이드의 신경활성 스테로이드의 혈장 수준을 유발하고; 적어도 5, 6 또는 7일을 포함하는 휴지기가 존재하고; 제2 용량을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 제2 용량의 투여는 적어도 1일 동안 지속되고, 100 내지 200 nM 신경활성 스테로이드의 신경활성 스테로이드의 혈장 수준을 유발하며; 여기서 집합적으로 투여는 진전 (예를 들어, 본태성 진전)을 앓고 있는 대상체를 치료하기에 충분한 양으로 제공되는 것인, 상기 대상체를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 진정을 가져오지는 않는다.

[0068] 한 측면에서, 제1 용량을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 제1 용량의 투여는 적어도 1일 동안 지속되고, 150 nM 신경활성 스테로이드의 신경활성 스테로이드의 혈장 수준을 유발하고; 적어도 7일을 포함하는 휴지기가 존재하고; 제2 용량을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 제2 용량의 투여는 적어도 1일 동안 지속되고, 150 nM 신경활성 스테로이드의 신경활성 스테로이드의 혈장 수준을 유발하며; 여기서 집합적으로 투여는 진전 (예를 들어, 본태성 진전)을 앓고 있는 대상체를 치료하기에 충분한 양으로 제공되는 것인, 상기 대상체를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 진정을 가져오지는 않는다.

[0069] 일부 실시양태에서, 제2 용량의 투여는 제1 용량의 투여의 시작 또는 종료 후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12일 이하에 시작된다. 일부 실시양태에서, 제2 용량은 제1 용량의 투여의 시작 또는 종료 후 1 내지 14, 3 내지 12, 5 내지 10, 또는 7일에 시작된다. 일부 실시양태에서, 제2 용량은 제1 용량의 투여의 종료 후 14, 12, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 3, 2 또는 1일 이하에 시작된다. 일부 실시양태에서, 제1 용량 및 제2 용량 개시는 동일한 전달 장치, 예를 들어 동일한 캐뉼라 또는 저장소를 사용하여 수행된다. 일부 실시양태에서, 상기 제3 용량의 혈장 농도는 사전 선택된 시간에, 예를 들어 상기 제3 용량의 개시 후 10, 15, 20, 30, 45 또는 60분, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12 또는 24시간, 또는 2, 3 또는 4일에 측정된다. 일부 실시양태에서, 상기 제3 용량은, 예를 들어 사전 선택된 시간에, 예를 들어 상기 제3 용량의 개시 후 10, 15, 20, 30, 45 또는 60분, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12 또는 24시간, 또는 2, 3 또는 4일에 측정시에, 150 nM의 혈장 농도를 유발한다.

[0070] 한 측면에서, a) 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론 또는 화합물 9)로 치료된 대상체에서 진전

(예를 들어, 진전의 증상)을 감소시키는데 있어서의 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론 또는 화합물 9)의 치료 효과와 관련된 정보를 제공받는 단계; 및 b) 정보가 진전 (예를 들어, 진전의 증상)이 대상체에서 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론 또는 화합물 9)를 제공받기 이전의 대상체와 비교하여 감소됨을 나타내는 경우에 대상체에게 치료제 (예를 들어, 신경활성 스테로이드)를 투여하여, 이에 의해 대상체를 치료하는 것인 단계를 포함하는, 진전 (예를 들어, 본태성 진전)을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법이 제공된다.

[0071] 한 측면에서, a) 대상체에서 진전 (예를 들어, 진전의 증상)을 감소시키는데 있어서의 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론 또는 화합물 9)의 치료 효과와 관련된 정보를 제공받는 단계; 및 b) 정보가 진전 (예를 들어, 우울증 또는 불안 장애의 증상)이 대상체에서 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론 또는 화합물 9)를 제공받기 이전의 대상체와 비교하여 감소됨을 나타내는 경우에 치료제 (예를 들어, 신경활성 스테로이드)를 선택하는 단계를 포함하는, 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론 또는 화합물 9)로 치료된 인간 대상체에서 진전 (예를 들어, 본태성 진전)을 치료하기 위해 치료제 (예를 들어, 신경활성 스테로이드)를 선택하는 방법이 제공된다.

[0072] 한 측면에서, a) 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론)로 치료된 대상체에서 진전 (예를 들어, 진전의 증상)을 감소시키는데 있어서의 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론)의 치료 효과와 관련된 정보를 제공받는 단계; 및 b) 진전 (예를 들어, 진전의 증상)이 대상체에서 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론)를 제공받기 이전의 대상체와 비교하여 감소되는지를 결정하여, 이에 의해 대상체를 평가하는 것인 단계를 포함하는, 진전 (예를 들어, 본태성 진전)을 앓고 있는 대상체를 평가하는 (예를 들어, 이러한 대상체에서 치료 과정을 진단, 예후 및 결정하는) 방법이 제공된다.

[0073] 일부 실시양태에서, 정보는, 예를 들어 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론)의 투여 후 약 1, 2, 3, 4, 5 또는 6일; 약 1, 2 또는 3주; 약 1, 2 또는 3개월에 제공받는다.

[0074] 일부 실시양태에서, 대상체는 정보를 제공받기 전 약 3개월 미만 (예를 들어, 약 2 또는 1개월; 3, 2 또는 1주; 6, 5, 4, 3, 2 또는 1일 미만)에 신경활성 스테로이드를 투여받았다. 일부 실시양태에서, 대상체는 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론)를 정맥내 주입에 의해 투여받았다.

[0075] 일부 실시양태에서, 치료제는 경구 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 치료제는 고체 조성물 (예를 들어, 고체 투여 형태)로서 투여된다.

[0076] 한 측면에서, a) 진전 (예를 들어, 본태성 진전)을 앓고 있는 대상체에게 치료제 (예를 들어, 신경활성 스테로이드)를 투여하는 단계; 및 b) 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론)로 치료된 대상체에서 진전 (예를 들어, 진전의 증상)을 감소시키는데 있어서의 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론)의 치료 효과와 관련된 정보를 제공받아, 이에 의해 대상체를 평가하는 것인 단계를 포함하는, 진전 (예를 들어, 본태성 진전)을 앓고 있는 대상체를 평가하는 (예를 들어, 이러한 대상체에서 치료 과정을 진단, 예후 또는 결정하는) 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 정보는 대상체 또는 대상체로부터의 샘플을 영상화함으로써 획득된다. 일부 실시양태에서, 정보는 fMRI에 의해 획득된다. 일부 실시양태에서, 정보는 SPECT에 의해 획득된다.

[0077] 한 측면에서, 신경활성 스테로이드의 제1 주입을 투여하고, 여기서 상기 제1/단계적-증가 주입은 8-16시간 (예를 들어, 12시간) 동안 투여되고; 신경활성 스테로이드의 제2/유지 주입을 투여하고, 여기서 상기 제2/유지 주입은 24-48시간 (예를 들어, 36시간) 동안 투여되고; 신경활성 스테로이드의 제3 주입을 투여하고, 여기서 상기 제3/하향 점감 주입은 8-16시간 (예를 들어, 12시간) 동안 투여되는 것을 포함하며; 상기 신경활성 스테로이드 용량은 우울증 (예를 들어, 산후 우울증) 또는 불안 장애를 앓고 있는 인간 대상체를 치료하기에 충분한 것인, 상기 인간 대상체를 치료하는 방법이 제공된다.

[0078] 일부 실시양태에서, 대상체는 스크리닝 방법 (예를 들어, 에든버러 산후 우울증 척도 (EPDS), 예를 들어 EPDS에서 10 이상의 점수, EPDS에서 13 이상의 점수)을 통해 위험이 있는 것으로 확인된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 스크리닝 기구, 예컨대 다양한 형태의 환자 건강 설문지 (PHQ) 또는 병원 불안 및 우울증 척도 또는 노인성 우울증 척도를 통해 위험이 있는 것으로 확인된다.

[0079] 일부 실시양태에서, 대상체는 출산하였다. 일부 실시양태에서, 대상체는 3, 2, 1일; 24, 20, 16, 12, 8, 6, 4, 3, 2, 1시간; 60, 45, 30, 15, 10, 5분 이내에 출산하였다. 일부 실시양태에서, 대상체는 출산할 예정이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1개월; 4, 3, 2, 1주; 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1일 내에 출산할 예정이다.

[0080] 일부 실시양태에서, 대상체는 (본원에 기재된 바와 같은 장애, 예를 들어 신경활성 스테로이드 결핍이 발생할 가능성을 증가시키는) 속성, 특징 또는 노출을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 만성 질병 (예를 들어, 암 또는 심혈관 질환), 다른 정신 건강 장애 (물질 오용 포함) 또는 정신 장애의 가족력을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 의학적 질병, 복합성 애도, 만성 수면 장애, 고독 또는 우울증 병력으로 인해 장애를 갖거나 불량한 건강 상태를 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 부족한 자존감, 육아 스트레스, 산전 불안, 삶 스트레스, 감소된 사회적 지지, 싱글/무파트너 관계 상태, 우울증 병력, 어려운 유아 기질, 이전 산후 우울증, 낮은 사회경제적 상태 또는 의도되지 않은 임신을 갖는다.

[0081] 일부 실시양태에서, 대상체는 임신 입덧 (예를 들어, 중증 형태의 아침 병, 예를 들어 음식물 및 유체의 적절한 섭취를 막는 것)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 임신 합병증을 가졌다 (예를 들어, 응급 제왕 절개, 전자간증, 임신 동안 입원, 태아 곤란에 관한 우려 및 특별 관리 (NICU)에의 아기 입원 (아기가 NICU에 있었음)). 일부 실시양태에서, 대상체는 임신, 출산 또는 조기 육아 즈음에 감정적으로 고통스러운 또는 스트레스성의 경험을 가졌다 (예를 들어, 대상체는 불임에 대해 치료되었거나, 이전 유산 또는 다른 임신 상실, 다태 분만, 특별 필요, 산통 또는 어려운 기질 아기를 가졌거나, 섭식 곤란을 가졌음). 일부 실시양태에서, 대상체는 가정 폭력, 성적 또는 다른 학대 (예를 들어, 아동일 때 또는 성인일 때 학대받음)의 이력을 가졌다. 일부 실시양태에서, 대상체는 외상성 소아기 (예를 들어, 부모 상실, 부모와의 분쟁성 관계)를 가졌다. 일부 실시양태에서, 대상체는 스트레스 (예를 들어, 가까운 사람의 상실, 직업 상실, 재정적 어려움, 이혼, 관계에서의 중압감, 거주지 이동)를 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 사회적 지지의 결여를 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 완벽주의자 또는 지배적 성격을 갖는다.

[0082] 한 측면에서, 신경활성 스테로이드의 제1 주입을 투여하고, 상기 제1/단계적-증가 주입은 연속적으로 증가하는 양의 신경활성 스테로이드를 5-100 μg/kg/시간, 10-80 μg/kg/시간, 15-70 μg/kg/시간, 또는 30 μg/kg/시간의 신경활성 스테로이드 양/단위 시간으로 투여하는 것을 포함하고; 신경활성 스테로이드의 제2/유지 주입을 투여하고, 상기 제2/유지 주입은 50-100 μg/kg/시간, 70-100 μg/kg/시간, 86 μg/kg/시간, 또는 60 μg/kg/시간의 신경활성 스테로이드 양/단위 시간을 투여하는 것을 포함하고; 신경활성 스테로이드의 제3 주입을 투여하고, 상기 제3/하향 점감 주입은 연속적으로 감소하는 양의 신경활성 스테로이드를 5-100 μg/kg/시간, 10-80 μg/kg/시간, 15-70 μg/kg/시간, 또는 90 μg/kg/시간의 신경활성 스테로이드 양/단위 시간으로 투여하는 것을 포함하는 것임을 포함하며; 상기 신경활성 스테로이드 용량은 우울증 (예를 들어, 산후 우울증 또는 주요 우울 장애) 또는 불안 장애를 앓고 있는 인간 대상체를 치료하기에 충분한 것인, 상기 인간 대상체를 치료하는 방법이 제공된다.

[0083] 일부 실시양태에서, 방법은 치료 효과 (예를 들어, 해밀턴 우울증 점수 (HAM-D)의 감소에 의해 측정됨)를 4, 3, 2 또는 1일; 24, 20, 16, 12, 10 또는 8시간 또는 그 미만 이내에 제공한다. 일부 실시양태에서, 치료 효과는 치료 기간 (예를 들어, 투여 후 12, 24 또는 48시간; 24, 48, 60, 72 또는 96시간 또는 그 초과) 종료시에 HAM-D 점수의 기준선으로부터의 감소이다.

[0084] 일부 실시양태에서, 방법은 치료 효과 (예를 들어, 에든버러 출산후 우울증 척도 (EPDS)의 감소에 의해 측정됨)를 4, 3, 2 또는 1일; 24, 20, 16, 12, 10 또는 8시간 또는 그 미만 이내에 제공한다. 일부 실시양태에서, 치료 효과는 EPDS에 의해 측정된 개선이다.

[0085] 일부 실시양태에서, 방법은 치료 효과 (예를 들어, 임상 전반적 인상-개선 척도 (CGI)의 감소에 의해 측정됨)를 4, 3, 2, 1일; 24, 20, 16, 12, 10, 8시간 또는 그 미만 이내에 제공한다. 일부 실시양태에서, 치료 효과는 2 이하의 CGI 점수이다.

[0086] 일부 실시양태에서, 대상체는 스크리닝 방법 (예를 들어, 에든버러 산후 우울증 척도 (EPDS), 예를 들어 EPDS에서 10 이상의 점수, EPDS에서 13 이상의 점수)을 통해 위험이 있는 것으로 확인된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 스크리닝 기구, 예컨대 다양한 형태의 환자 건강 설문지 (PHQ) 또는 병원 불안 및 우울증 척도 또는 노인성 우울증 척도를 통해 위험이 있는 것으로 확인된다.

[0087] 일부 실시양태에서, 대상체는 출산하였다 (예를 들어, 정상 출산, 사산, 유산). 일부 실시양태에서, 대상체는 3, 2, 1일; 24, 20, 16, 12, 8, 6, 4, 3, 2, 1시간; 60, 45, 30, 15, 10, 5분 이내에 출산하였다. 일부 실시양태에서, 대상체는 출산할 예정이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 대상체는 임신의 제3 삼분기에 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 임신 기한에 도달하였거나 (예를 들어, 조기 (즉, 37주 내지 38주 및 6일); 만기 (즉, 39주 내지 40주 및 6일); 후기 (즉, 41주 내지 41주 및 6일); 또는 만기 후 (즉, 42주 및 그 이상)) 또는 조기, 만기, 후기 또는 만기 후 출산하였다. 일부 실시양태에서, 대상체는 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1개월; 4,

3, 2, 1주; 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1일 내에 출산할 예정이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 임신을 종결시켰다. 일부 실시양태에서, 대상체는 유산하였다.

[0088] 일부 실시양태에서, 대상체는 (본원에 기재된 바와 같은 장애, 예를 들어 신경활성 스테로이드 결핍이 발생할 가능성을 증가시키는) 속성, 특징 또는 노출을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 만성 질병 (예를 들어, 암 또는 심혈관 질환), 다른 정신 건강 장애 (물질 오용 포함) 또는 정신 장애의 가족력을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 의학적 질병, 복합성 애도, 만성 수면 장애, 고독 또는 우울증 병력으로 인해 장애를 갖거나 불량한 건강 상태를 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 부족한 자존감, 육아 스트레스, 산전 불안, 삶 스트레스, 감소된 사회적 지지, 싱글/무파트너 관계 상태, 우울증 병력, 어려운 유아 기질, 이전 산후 우울증, 낮은 사회경제적 상태 또는 의도되지 않은 임신을 갖는다.

[0089] 일부 실시양태에서, 대상체는 임신 입덧 (예를 들어, 중증 형태의 아침 병, 예를 들어 음식물 및 유체의 적절한 섭취를 막는 것)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 임신 합병증을 가졌다 (예를 들어, 응급 제왕 절개, 전자간증, 임신 동안 입원, 태아 곤란에 관한 우려 및 특별 관리 (NICU)에의 아기 입원 (아기가 NICU에 있었음)). 일부 실시양태에서, 대상체는 임신, 출산 또는 조기 육아 즈음에 감정적으로 고통스러운 또는 스트레스성의 경험을 가졌다 (예를 들어, 대상체는 불임에 대해 치료되었거나, 이전 유산 또는 다른 임신 상실, 다태 분만, 특별 필요, 산통 또는 어려운 기질 아기를 가졌거나, 섭식 곤란을 가졌음). 일부 실시양태에서, 대상체는 가정 폭력, 성적 또는 다른 학대 (예를 들어, 아동일 때 또는 성인일 때 학대받음)의 이력을 가졌다. 일부 실시양태에서, 대상체는 외상성 소아기 (예를 들어, 부모 상실, 부모와의 분쟁성 관계)를 가졌다. 일부 실시양태에서, 대상체는 스트레스 (예를 들어, 가까운 사람의 상실, 직업 상실, 재정적 어려움, 이혼, 관계에서의 중압감, 거주지 이동)를 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 사회적 지지의 결여를 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 완벽주의자 또는 지배적 성격을 갖는다.

[0090] 한 측면에서, a) 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론 또는 화합물 9)로 치료된 대상체에서 우울증 또는 불안 장애 (예를 들어, 우울증 또는 불안 장애의 증상)를 감소시키는데 있어서의 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론 또는 화합물 9)의 치료 효과와 관련된 정보를 제공받는 단계; 및 b) 정보가 우울증 또는 불안 장애 (예를 들어, 우울증 또는 불안 장애의 증상)가 대상체에서 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론 또는 화합물 9)를 제공받기 이전의 대상체와 비교하여 감소됨을 나타내는 경우에 대상체에게 치료제 (예를 들어, 신경활성 스테로이드)를 투여하여, 이에 의해 대상체를 치료하는 것인 단계를 포함하는, 우울증 또는 불안 장애를 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 우울증은 주요 우울 장애이다. 일부 실시양태에서, 우울증은 산후 우울증이다.

[0091] 한 측면에서, a) 대상체에서 우울증 또는 불안 장애 (예를 들어, 우울증 또는 불안 장애의 증상)를 감소시키는데 있어서의 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론 또는 화합물 9)의 치료 효과와 관련된 정보를 제공받는 단계; 및 b) 정보가 우울증 또는 불안 장애 (예를 들어, 우울증 또는 불안 장애의 증상)가 대상체에서 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론 또는 화합물 9)를 제공받기 이전의 대상체와 비교하여 감소됨을 나타내는 경우에 치료제 (예를 들어, 신경활성 스테로이드)를 선택하는 단계를 포함하는, 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론 또는 화합물 9)로 치료된 인간 대상체에서 우울증 또는 불안 장애 (예를 들어, 우울증 또는 불안 장애의 증상)를 치료하기 위해 치료제 (예를 들어, 신경활성 스테로이드)를 선택하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 우울증은 주요 우울 장애이다. 일부 실시양태에서, 우울증은 산후 우울증이다.

[0092] 한 측면에서, a) 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론 또는 화합물 9)로 치료된 대상체에서 우울증 또는 불안 장애 (예를 들어, 우울증 또는 불안 장애의 증상)를 감소시키는데 있어서의 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론 또는 화합물 9)의 치료 효과와 관련된 정보를 제공받는 단계; 및 b) 우울증 또는 불안 장애 (예를 들어, 우울증 또는 불안 장애의 증상)가 대상체에서 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론)를 제공받기 이전의 대상체와 비교하여 감소되는지를 결정하여, 이에 의해 대상체를 평가하는 것인 단계를 포함하는, 우울증 또는 불안 장애를 앓고 있는 대상체를 평가하는 (예를 들어, 이러한 대상체에서 치료 과정을 진단, 예후 및 결정하는) 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 정보는, 예를 들어 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론)의 투여 후 약 1, 2, 3, 4, 5 또는 6일; 약 1, 2 또는 3주; 약 1, 2 또는 3개월에 제공받는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 정보를 제공받기 전 약 3개월 미만 (예를 들어, 약 2 또는 1개월; 3, 2 또는 1주; 6, 5, 4, 3, 2 또는 1일 미만)에 신경활성 스테로이드를 투여받았다. 일부 실시양태에서, 대상체는 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론)를 정맥내 주입에 의해 투여받았다. 일부 실시양태에서, 치료제는 경구 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 치료제는 고체 조

성물 (예를 들어, 고체 투여 형태)로서 투여된다.

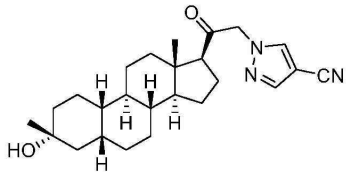
[0093] 한 측면에서, a) 우울증 또는 불안 장애를 앓고 있는 대상체에게 치료제 (예를 들어, 신경활성 스테로이드 또는 화합물 9)를 투여하는 단계; 및 b) 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론 또는 화합물 9)로 치료된 대상체에서 우울증 또는 불안 장애 (예를 들어, 우울증 또는 불안 장애의 증상)를 감소시키는데 있어서의 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론 또는 화합물 9)의 치료 효과와 관련된 정보를 제공받아, 이에 의해 대상체를 평가하는 것인 단계를 포함하는, 우울증 또는 불안 장애를 앓고 있는 대상체를 평가하는 (예를 들어, 이러한 대상체에서 치료 과정을 진단, 예후 또는 결정하는) 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 정보는 대상체 또는 대상체로부터의 샘플을 영상화함으로써 획득된다. 일부 실시양태에서, 정보는 fMRI에 의해 획득된다. 일부 실시양태에서, 정보는 SPECT에 의해 획득된다.

[0094] 한 측면에서, 신경내분비 질환 (또는 신경내분비 기능장애)을 앓고 있는 대상체에게 치료 유효량의 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론)를 정맥내로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 투여는 연속 정맥내 주입 또는 간헐적 정맥내 주입에 의해 이루어지는 것인, 상기 대상체를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 혈장 중 알로프레그나놀론의 농도는 정상 대상체에서의 것보다 더 크다. 일부 실시양태에서, 혈장 중 알로프레그나놀론의 농도는 혈장 중 10 nM 이하이다.

[0095] 한 측면에서, 대상체에게 치료 유효량의 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론)를 정맥내로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 투여는 연속 정맥내 주입에 의해 이루어지는 것인, 신경내분비 질환 (또는 신경내분비 기능장애)의 증상을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 증상은 치료를 제공받지 않은 대상체에서 관찰된 것과 상이한 크기 또는 비율로 감소된다.

[0096] 한 측면에서, 대상체 (예를 들어, 정상 수준의 알로프레그나놀론을 갖는 대상체와 비교하여 낮은 수준의 알로프레그나놀론을 갖는 대상체)에게 치료 유효량의 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 알로프레그나놀론)를 정맥내로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 투여는 연속 정맥내 주입 또는 간헐적 주입에 의해 이루어지는 것인, 상기 대상체에서 알로프레그나놀론 수준을 증가시키는 방법이 제공된다.

[0097] 한 측면에서, 대상체에게 치료 유효량의 화합물 9 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 동위원소체를 투여하는 것을 포함하는, 본원에 기재된 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0098] 

(화합물 9)

[0099] 한 측면에서, 본원에 기재된 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 총 1일 용량 약 10 mg 내지 약 100 mg의 화합물 9 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 동위원소체 또는 그의 제약 조성물을 경구로 투여하는 것을 포함하는, 본원에 기재된 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다.

[0100] 일부 실시양태에서, 화합물 9 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 동위원소체 또는 그의 제약 조성물은 만성으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 9 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 동위원소체 또는 그의 제약 조성물은 급성으로 투여된다.

[0101] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 GABA-관련 질환 또는 장애이다. 일부 실시양태에서, GABA 수용체는 조정된다 (예를 들어, 뇌전도 (EEG)를 사용하는 뇌에서의 전기 활성의 평가에 의해 결정됨). 일부 실시양태에서, GABA 수용체는 조정된다 (예를 들어, 베타-밴드 EEG에 의한 뇌에서의 전기 활성의 평가에 의해 결정됨).

[0102] 일부 실시양태에서, 대상체는 약 10 mg 내지 약 80 mg (예를 들어, 약 10 mg 내지 약 60 mg)의 화합물이 투여된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 약 10 mg 내지 약 50 mg (예를 들어, 약 35 mg)의 화합물이 투여된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 약 100 mg 미만, 약 80 mg 미만, 약 60 mg 미만, 약 50 미만, 약 40 미만, 약 20 mg 미만이 투여된다.

[0103] 일부 실시양태에서, 대상체는 1일 적어도 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 1일 1회 투여된다.

[0104] 일부 실시양태에서, 대상체는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7일 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7일 동안 투여된다.

[0105] 일부 실시양태에서, 대상체는 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24시간 동안 음식물을 섭취하지 않았다. 일부 실시양태에서, 대상체는 투여 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24시간 이내에 음식물을 섭취하였다.

[0106] 일부 실시양태에서, 대상체는 제약 조성물로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 용액 제제가 투여된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 현탁액 제제가 투여된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 고체 투여 제제가 투여된다.

[0107] 일부 실시양태에서, 조성물은 시클로덱스트린 (예를 들어, 술포알킬 에테르 β-시클로덱스트린 (SAEBCD) 또는 히드록시프로필 β-시클로덱스트린 (HPBCD))을 포함한다.

[0108] 일부 실시양태에서, 장애는 발작 또는 간질 장애 (예를 들어, 고아 간질 (예를 들어, 드라베 증후군, 레녹스-가스토 증후군, 결절성 경화증 복합증, 레트 증후군, PCDH19 간질), 신경계 장애와 연관된 발작)이다.

[0109] 일부 실시양태에서, 장애는 우울증 (예를 들어, 산후 우울증)이다.

[0110] 일부 실시양태에서, 대상체는 유해 효과 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 심각한 유해 사건 또는 중증 유해 사건)를 경험하지 않는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 투여 후 1, 2, 4, 8, 12, 24시간 또는 그 초과에 투여전 앙와위 혈압 (예를 들어, 수축기, 확장기)으로부터의 증가를 경험하지 않는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 투여 후 1, 2, 4, 8, 12, 24시간 또는 그 초과로부터 심박수의 증가를 경험하지 않는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 진정 (예를 들어, 경도, 일시적 및 1일 최대 노출과 연관된 것)을 경험한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 진정을 경험하지 않는다 (예를 들어, 구조화된 등급화 척도에 의해 정의된 바와 같은 중등도 내지 깊은 진정의 비율 (예를 들어, MOAA/S)은 위약과 비슷하다 (예를 들어, MOAA/S는 3 미만이고, MOAA/S는 2 미만임)). 일부 실시양태에서, 대상체는 참조 표준에 비해 진정되지 않는다. 일부 실시양태에서, 참조 표준은 위약이 투여된 대상체에 대한 진정의 양이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 MOAA/S에 의해 측정시에 3 이하의 점수로 측정된 바와 같이 (예를 들어, MOAA/S에 의해 측정시에 2 이하의 점수로 측정된 바와 같이), 진정을 경험하지 않는다. 예를 들어, 구조화된 등급화 척도에 의해 정의된 바와 같은 중등도 내지 깊은 진정의 비율 (예를 들어, MOAA/S)은 위약과 비슷하다 (예를 들어, MOAA/S는 3 이하이고, MOAA/S는 2 이하임). 일부 실시양태에서, 대상체는, 예를 들어 SSS에 의해 측정시에 5 이상의 점수에 의해 측정된 바와 같이, 진정을 경험하지 않는다. 일부 실시양태에서, 대상체는, 예를 들어 정신운동 기능, 주의력, 시각적 학습 또는 실행 기능의 시험에 의해 측정된 바와 같이, 인지에 대한 영향을 경험하지 않는다.

[0111] 일부 실시양태에서, 방법은 추가의 치료제를 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0112] 한 측면에서, 우울증 (예를 들어, 산후 우울증) 또는 불안 장애를 앓을 위험이 있는 대상체를 확인하는 단계; 및 대상체에게 치료 유효량의 화합물 9를 (예를 들어, 경구로, 정맥내로) 투여하는 단계를 포함하는, 인간 대상체를 치료하는 방법이 제공된다.

[0113] 일부 실시양태에서, 치료제는 아기 분만으로부터 3일, 2일, 1일, 24시간 이내에 (예를 들어, 12시간 이내에, 6시간 이내에, 3시간 이내에, 2시간 이내에, 1시간 이내에, 30분 이내에) 대상체에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 9 또는 화합물 9를 포함하는 조성물은 경구로 투여된다.

[0114] 일부 실시양태에서, 대상체는 스크리닝 방법 (예를 들어, 에든버러 산후 우울증 척도 (EPDS), 예를 들어 EPDS에서 10 이상의 점수, EPDS에서 13 이상의 점수)을 통해 위험이 있는 것으로 확인된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 출산하였다 (예를 들어, 대상체는 3, 2, 1일; 24, 20, 16, 12, 8, 6, 4, 3, 2, 1시간; 60, 45, 30, 15, 10, 5분 이내에 출산하였음). 일부 실시양태에서, 대상체는 출산할 예정이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1개월; 4, 3, 2, 1주; 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1일 내에 출산할 예정이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 (본원에 기재된 바와 같은 장애, 예를 들어 신경활성 스테로이드 결핍이 발생할 가능성을 증가시키는) 속성, 특징 또는 노출을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 임신 입덧 (예를 들어, 중증 형태의 아침 병, 예를 들어 음식물 및 유체의 적절한 섭취를 막는 것)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 임신 합병증을 가졌다 (예를 들어, 응급 제왕 절개, 전자간증, 임신 동안 입원, 태아 곤란에 관한 우려 및 특별 관리 (NICU)에의 아기 입원 (아기가 NICU에 있었음)). 일부 실시양태에서, 대상체는 임신, 출산 또는 조기 육아 즈음에 감정적으로 고통스러운 또는 스트레스성의 경험을 가졌다 (예를 들어, 대상체는 불임에 대해 치료되었거나, 이전 유산 또는 다른 임신 상실, 다태 분만, 특별 필요, 산통 또는 어려운 기질 아기를 가졌거나, 섭식 곤란을 가졌음). 일부 실시양태에서, 대상체는 가정 폭력, 성적 또는 다른 학대 (예를 들어, 아동일 때 또는 성인일 때 학대받음)의 이력을 가졌다. 일부 실시양태에서, 대상체는 외상성 소아기 (예를 들어, 부모 상실, 부모와의 분쟁성 관계)를 가졌다. 일부 실시양태에서, 대상체는 스트레스 (예를 들어, 가까운

사람의 상실, 직업 상실, 재정적 어려움, 이혼, 관계에서의 중압감, 거주지 이동)를 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 사회적 지지의 결여를 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 완벽주의자 또는 지배적 성격을 갖는다. 일부 실시양태에서, 치료제는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI)이다.

[0115] 한 측면에서, 주요 우울 장애 (예를 들어, 산후 우울증) 또는 불안 장애를 앓고 있는 인간 대상체에게 치료 유효량의 화합물 9를 (예를 들어, 경구로, 정맥내로) 투여하는 것을 포함하는, 상기 인간 대상체를 치료하는 방법이 제공된다.

[0116] 한 측면에서, 우울증 (예를 들어, 산후 우울증) 또는 불안 장애를 앓고 있는 인간 대상체에게 치료 유효량의 화합물 9를 (예를 들어, 경구로, 정맥내로) 투여하는 것을 포함하는, 상기 인간 대상체를 치료하는 방법이 제공된다.

[0117] 일부 실시양태에서, 우울증은 임상 우울증 (예를 들어, 중증 우울증), 출산후 또는 산후 우울증, 비정형 우울증, 멜랑콜리성 우울증, 정신병적 주요 우울증 (PMD), 긴장성 우울증, 계절성 정동 장애 (SAD), 기분저하증, 이중 우울증, 우울성 인격 장애 (DPD), 재발성 단기 우울증 (RBD), 경도 우울 장애, 양극성 장애 또는 조울 장애, 외상후 스트레스 장애, 만성 의학적 상태에 의해 유발된 우울증, 치료-저항성 우울증, 불응성 우울증, 자살경향성, 자살 관념 또는 자살 행동이다. 일부 실시양태에서, 우울증은 중증 우울증이다. 일부 실시양태에서, 우울증은 산후 우울증이다. 일부 실시양태에서, 우울증은 주요 우울 장애이다.

[0118] 일부 실시양태에서, 방법은 우울증의 급성 치료 (예를 들어, 72시간, 48시간, 24시간, 12시간 또는 그 미만 이내)를 제공한다. 일부 실시양태에서, 방법은 유지 치료 또는 예방적 치료를 제공한다. 일부 실시양태에서, 방법은 우울증 또는 불안 장애의 급성 치료를 제공한다 (예를 들어, 1주 미만에 (예를 들어, 6일, 5일, 4일, 3일, 2일, 1일 또는 12시간 이내에) 증상으로부터의 완화를 제공함). 일부 실시양태에서, 방법은 효능의 신속한 개시를 제공한다 (예를 들어, 우울증 또는 불안 장애의 증상의 신속한 감소; 우울증 또는 불안 장애의 증상을 감소시키는데 신속하게 영향을 미침, 예를 들어 대상체가 1주 이내에 (예를 들어, 6일, 5일, 4일, 3일, 2일, 1일 또는 12시간 이내에) 본원에 기재된 우울증 또는 불안 장애의 증상으로부터의 완화를 경험함). 일부 실시양태에서, 치료 효과는 지속된다 (예를 들어, 우울증 또는 불안 장애의 증상을 효과적으로 치료하고, 효능이 적어도 1일 (예를 들어, 적어도 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월 또는 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 1년, 2년 또는 그 초과) 동안 유지됨). 일부 실시양태에서, 효능은 화합물 9의 단일 치료 과정 (예를 들어, 단일 용량, 다중 용량, 또는 치료 주기) 후에 유지된다.

[0119] 일부 실시양태에서, 치료 효과는 유해 사건을 유발하지 않는다 (예를 들어, 중증 또는 중등도의 유해 사건을, 예를 들어 치료 동안 또는 치료 후 3일, 7일, 10일, 20일, 30일, 60일, 90일, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월 또는 그 초과 동안 유발하지 않음).

[0120] 일부 실시양태에서, 대상체는 상기 투여로부터 3, 2, 1일; 24, 20, 16, 12, 10, 8시간 또는 그 미만 이내에 적어도 1종의 증상이 실질적으로 완화된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7일; 1, 2, 3, 4주; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12개월 또는 그 초과 동안 적어도 1종의 증상이 실질적으로 완화된다.

[0121] 일부 실시양태에서, 화합물 9는 임신 대상체에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 임신중이다. 일부 실시양태에서, 화합물 9는 임신 대상체에서 임신의 제3 삼분기에 대상체에게 투여된다.

[0122] 일부 실시양태에서, 화합물 9는 아기 분만으로부터 3일, 2일, 1일, 24시간 이내에 (예를 들어, 12시간 이내에, 6시간 이내에, 3시간 이내에, 2시간 이내에, 1시간 이내에, 30분 이내에) 대상체에게 투여된다.

[0123] 일부 실시양태에서, 대상체는 스크리닝 방법 (예를 들어, 에든버러 산후 우울증 척도 (EPDS), 예를 들어 EPDS에서 10 이상의 점수, EPDS에서 13 이상의 점수)을 통해 위험이 있는 것으로 확인된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 출산하였다 (예를 들어, 대상체는 3, 2, 1일; 24, 20, 16, 12, 8, 6, 4, 3, 2, 1시간; 60, 45, 30, 15, 10, 5분 이내에 출산하였음). 일부 실시양태에서, 대상체는 출산할 예정이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1개월; 4, 3, 2, 1주; 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1일 내에 출산할 예정이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 (본원에 기재된 바와 같은 장애, 예를 들어 신경활성 스테로이드 결핍이 발생할 가능성을 증가시키는) 속성, 특징 또는 노출을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 임신 입덧 (예를 들어, 중증 형태의 아침 병, 예를 들어 음식물 및 유체의 적절한 섭취를 막는 것)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 임신 합병증을 가졌다 (예를 들어, 응급 제왕 절개, 전자간증, 임신 동안 입원, 태아 곤란에 관한 우려 및 특별 관리 (NICU)에의 아기 입원 (아기가 NICU에 있었음)). 일부 실시양태에서, 대상체는 임신, 출산 또는 조기 육아 즈음에 감정적으로 고통스러운 또는 스트레스성의 경험을 가졌다 (예를 들어, 대상체는 불임에 대해

치료되었거나, 이전 유산 또는 다른 임신 상실, 다태 분만, 특별 필요, 산통 또는 어려운 기질 아기를 가졌거나, 섭식 곤란을 가졌음). 일부 실시양태에서, 대상체는 가정 폭력, 성적 또는 다른 학대 (예를 들어, 아동일 때 또는 성인일 때 학대받음)의 이력을 가졌다. 일부 실시양태에서, 대상체는 외상성 소아기 (예를 들어, 부모 상실, 부모와의 분쟁성 관계)를 가졌다. 일부 실시양태에서, 대상체는 스트레스 (예를 들어, 가까운 사람의 상실, 직업 상실, 재정적 어려움, 이혼, 관계에서의 중압감, 거주지 이동)를 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 사회적 지지의 결여를 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 완벽주의자 또는 지배적 성격을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 여성이다. 일부 실시양태에서, 여성은 모유 수유 중이 아니다. 일부 실시양태에서, 대상체는 성인이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 18 내지 45세이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 산후 우울증 (예를 들어, 중증 산후 우울증)을 앓고 있다 (예를 들어, 이로 진단되었음). 일부 실시양태에서, 대상체는 산후 기간에 주요 우울 삽화를 경험하였다. 일부 실시양태에서, 기간은 아기 분만 후 처음 4주 이내에 시작된다.

[0124] 정의

[0125] 화학적 정의

[0126] 구체적 관능기 및 화학 용어의 정의는 하기에 보다 상세하게 기재된다. 화학 원소는 원소 주기율표, CAS 버전, 문헌 [Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed.] (표지 뒷면)에 따라 확인되고, 구체적 관능기는 일반적으로 그에 기재된 바와 같이 정의된다. 추가적으로, 유기 화학의 일반적 원리, 뿐만 아니라 구체적 관능성 모이어티 및 반응성은 문헌 [Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; 및 Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987]에 기재되어 있다.

[0127] 본원에 기재된 화합물은 1개 이상의 비대칭 중심을 포함할 수 있으며, 따라서 다양한 이성질체 형태, 예를 들어 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체로 존재할 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 화합물은 개별 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 기하 이성질체 형태일 수 있거나, 또는 라세미 혼합물 및 1종 이상의 입체이성질체가 풍부한 혼합물을 포함한 입체이성질체의 혼합물 형태일 수 있다. 이성질체는 키랄 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC) 및 키랄 염의 형성 및 결정화를 포함하여, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해 혼합물로부터 단리될 수 있거나; 또는 바람직한 이성질체는 비대칭 합성에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Jacques et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); 및 Wilen, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)]을 참조한다. 본 발명은 추가적으로 본원에 기재된 화합물을 실질적으로 다른 이성질체가 없는 개별 이성질체로서 및 대안적으로 다양한 이성질체의 혼합물로서 포괄한다.

[0128] 본원에 사용된 순수한 거울상이성질체 화합물은 화합물의 다른 거울상이성질체 또는 입체이성질체가 실질적으로 존재하지 않는다 (즉, 거울상이성질체 과잉). 다시 말해서, 화합물의 "S" 형태는 화합물의 "R" 형태가 실질적으로 존재하지 않고, 따라서 "R" 형태의 거울상이성질체 과잉이다. 용어 "거울상이성질체적으로 순수한" 또는 "순수한 거울상이성질체"는 그 화합물이 75 중량% 초과, 80 중량% 초과, 85 중량% 초과, 90 중량% 초과, 91 중량% 초과, 92 중량% 초과, 93 중량% 초과, 94 중량% 초과, 95 중량% 초과, 96 중량% 초과, 97 중량% 초과, 98 중량% 초과, 98.5 중량% 초과, 99 중량% 초과, 99.2 중량% 초과, 99.5 중량% 초과, 99.6 중량% 초과, 99.7 중량% 초과, 99.8 중량% 초과, 또는 99.9 중량% 초과의 거울상이성질체를 포함하고 있다는 것을 나타낸다. 특정 실시양태에서, 중량은 화합물의 모든 거울상이성질체 또는 입체이성질체의 총 중량에 기초한다.

[0129] 본원에 제공된 조성물 중에, 거울상이성질체적으로 순수한 화합물은 다른 활성 또는 불활성 성분과 함께 존재할 수 있다. 예를 들어, 거울상이성질체적으로 순수한 R-화합물을 포함하는 제약 조성물은, 예를 들어 약 90% 부형제 및 약 10% 거울상이성질체적으로 순수한 R-화합물을 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 이러한 조성물 중 거울상이성질체적으로 순수한 R-화합물은, 예를 들어 화합물의 총 중량을 기준으로 하여 적어도 약 95 중량% R-화합물 및 많아야 약 5 중량% S-화합물을 포함할 수 있다. 예를 들어, 거울상이성질체적으로 순수한 S-화합물을 포함하는 제약 조성물은, 예를 들어 약 90% 부형제 및 약 10% 거울상이성질체적으로 순수한 S-화합물을 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 이러한 조성물 중 거울상이성질체적으로 순수한 S-화합물은, 예를 들어 화

합물의 총 중량을 기준으로 하여 적어도 약 95 중량% S-화합물 및 많아야 약 5 중량% R-화합물을 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 활성 성분은 부형제 또는 담체가 거의 또는 전혀 없이 제제화될 수 있다.

[0130] 단수 관사는 그 관사의 문법적 대상 중 하나 또는 하나 초과 (즉, 적어도 하나)를 지칭하기 위해 본원에 사용될 수 있다. 예를 들어, "유사체"는 1종의 유사체 또는 1종 초과의 유사체를 의미한다.

[0131] 본원에 사용된 용어 "조정"은 GABA 수용체 기능의 억제 또는 강화를 지칭한다. "조정제" (예를 들어, 조정제 화합물)는, 예를 들어 GABA 수용체의 효능제, 부분 효능제, 길항제 또는 부분 길항제일 수 있다.

[0132] "제약상 허용되는"은 연방 정부 또는 주 정부의 규제 기관 또는 미국이 아닌 국가에서의 해당 기관에 의해 승인되거나 또는 승인가능한 것, 또는 동물, 및 보다 특히 인간에서 사용하기 위한 것으로 미국 약전 또는 다른 일반적으로 인식되는 약전에 열거된 것을 의미한다.

[0133] "제약상 허용되는 염"은, 제약상 허용되고 모 화합물의 목적하는 약리학적 활성을 보유하는 본 발명의 화합물의 염을 지칭한다. 특히, 이러한 염은 비-독성이고, 무기 또는 유기 산 부가염 및 염기 부가염일 수 있다. 구체적으로, 이러한 염은 (1) 무기 산, 예컨대 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 인산 등을 사용하여 형성되거나; 또는 유기 산, 예컨대 아세트산, 프로피온산, 헥산산, 시클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 숙신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-히드록시벤조일) 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 1,2-에탄-디술폰산, 2-히드록시에탄술폰산, 벤젠술폰산, 4-클로로벤젠술폰산, 2-나프탈렌술폰산, 4-톨루엔술폰산, 캄포르술폰산, 4-메틸비시클로[2.2.2]-옥트-2-엔-1-카르복실산, 글루코헵톤산, 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 3급 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 히드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 뮤콘산 등을 사용하여 형성된 산 부가염; 또는 (2) 모 화합물에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온, 예를 들어 알칼리 금속 이온, 알칼리 토류 이온 또는 알루미늄 이온에 의해 대체되거나, 또는 유기 염기, 예컨대 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, N-메틸글루카민 등과 함께 배위되는 경우에 형성된 염을 포함한다. 염은, 단지 예로서 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄, 테트라알킬암모늄 등; 및 화합물이 염기성 관능기를 함유하는 경우에는, 비독성 유기 또는 무기 산의 염, 예컨대 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 타르트레이트, 메실레이트, 아세테이트, 말레에이트, 옥살레이트 등을 추가로 포함한다. 용어 "제약상 허용되는 양이온"은 산성 관능기의 허용되는 양이온성 반대이온을 지칭한다. 이러한 양이온의 예는 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄, 테트라알킬암모늄 양이온 등이다. 예를 들어, 문헌 [Berge, et al., J. Pharm. Sci. (1977) 66(1): 1-79]을 참조한다.

[0134] "용매화물"은 통상적으로 가용매분해 반응에 의해, 용매 또는 물과 회합된 화합물 형태 ("수화물"로도 지칭됨)를 지칭한다. 이러한 물리적 회합은 수소 결합을 포함한다. 통상적인 용매는 물, 에탄올, 아세트산 등을 포함한다. 본 발명의 화합물은, 예를 들어 결정질 형태로 제조될 수 있고, 용매화 또는 수화될 수 있다. 적합한 용매화물은 제약상 허용되는 용매화물, 예컨대 수화물을 포함하며, 화학량론적 용매화물 및 비-화학량론적 용매화물 둘 다를 추가로 포함한다. 특정 경우에, 예를 들어 1종 이상의 용매 분자가 결정질 고체의 결정 격자에 혼입되는 경우에, 용매화물은 단리가능할 것이다. "용매화물"은 용액-상 및 단리가능한 용매화물 둘 다를 포괄한다. 대표적인 용매화물은 수화물, 에탄올레이트 및 메탄올레이트를 포함한다.

[0135] "입체이성질체": 또한, 동일한 분자식을 갖지만, 그의 원자의 결합 성질 또는 순서 또는 그의 원자의 공간에서의 배열이 상이한 화합물은 "이성질체"로 명명되는 것으로 이해되어야 한다. 그의 원자의 공간에서의 배열이 상이한 이성질체는 "입체이성질체"로 칭해진다. 서로 거울상이 아닌 입체이성질체는 "부분입체이성질체"로 명명되고, 서로 비-중첩가능한 거울상인 입체이성질체는 "거울상이성질체"로 명명된다. 화합물이 비대칭 중심을 갖는 경우, 예를 들어 4개의 상이한 기에 결합된 경우에, 한 쌍의 거울상이성질체가 가능하다. 거울상이성질체는 그의 비대칭 중심의 절대 배위를 특징으로 할 수 있고, 칸 및 프렐로그의 R- 및 S-순서 규칙에 의해, 또는 분자가 편광면을 회전시키는 방식에 의해 기재되고, 우선성 또는 좌선성으로서 (즉, 각각 (+) 또는 (-)-이성질체로서) 지정된다. 키랄 화합물은 개별 거울상이성질체로서 또는 그의 혼합물로서 존재할 수 있다. 동등한 비율의 거울상이성질체를 함유하는 혼합물은 "라세미 혼합물"로 불린다.

[0136] "호변이성질체"는 특정한 화합물 구조의 상호교환가능한 형태이고 수소 원자 및 전자의 변위가 달라지는 화합물을 지칭한다. 따라서, 2종의 구조는 π 전자 및 원자 (통상적으로 H)의 이동을 통해 평형상태에 있을 수 있다. 예를 들어, 엔올 및 케톤은 이들이 산 또는 염기로의 처리에 의해 신속하게 상호전환되기 때문에 호변이성질체이다. 호변이성질현상의 또 다른 예는 산 또는 염기로의 처리에 의해 형성될 가능성이 있는 페닐니트로메탄의 산- 및 니트로-형태이다. 호변이성질체 형태는 관심 화합물의 최적의 화학적 반응성 및 생물학적 활성의 달성과 관련될 수 있다.

[0137] "브렉사놀론"은 IV 주입을 위해 등장성이 되도록 멸균 주사용수로 희석되는, 시트레이트로 완충된 250 mg/mL 술포부틸에테르-β-시클로덱스트린 (SBECD) 중 5 mg/mL 알로프레그나놀론의 멸균 용액을 지칭한다.

[0138] 투여가 고려되는 "대상체"는 인간 (즉, 임의의 연령군의 남성 또는 여성, 예를 들어 소아 대상체 (예를 들어, 유아, 아동, 청소년) 또는 성인 대상체 (예를 들어, 청년, 중년 성인 또는 노년 성인)) 및/또는 비-인간 동물, 예를 들어 포유동물, 예컨대 영장류 (예를 들어, 시노몰구스 원숭이, 레서스 원숭이), 소, 돼지, 말, 양, 염소, 설치류, 고양이 및/또는 개를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 비-인간 동물이다. 용어 "인간", "환자" 및 "대상체"는 본원에서 상호교환가능하게 사용된다.

[0139] 질환, 장애 및 상태는 본원에서 상호교환가능하게 사용된다.

[0140] 본원에 사용된 바와 같이 및 달리 명시되지 않는 한, 용어 "치료하다", "치료하는" 및 "치료"는 질환, 장애 또는 상태의 중증도를 감소시키거나 또는 질환, 장애 또는 상태의 진행을 지체 또는 느리게 하는, 명시된 질환, 장애 또는 상태를 앓고 있으면서 발생하는 작용을 고려하고 ("치료적 치료"), 또한 대상체가 명시된 질환, 장애 또는 상태를 앓기 시작하기 이전에 발생하는 작용을 고려한다 ("예방적 치료").

[0141] 본원에 사용된 바와 같이 및 달리 명시되지 않는 한, "치료 주기"는 신경활성 스테로이드의 제1 용량의 투여, 신경활성 스테로이드의 제2 용량의 투여, 및 신경활성 스테로이드의 제3 용량의 투여를 포함하며, 상기 신경활성 스테로이드 용량은 상기 대상체를 치료하기에 충분하다.

[0142] 일반적으로, 화합물의 "유효량"은, 예를 들어 CNS-관련 장애, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 장애 (예를 들어, 진전 (예를 들어, 본태성 진전); 우울증 (예를 들어, 산후 우울증); 또는 불안 장애)를 치료하기 위해, 목적하는 생물학적 반응을 도출하기에 충분한 양을 지칭한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 인지되는 바와 같이, 본 발명의 화합물의 유효량은 목적하는 생물학적 종점, 화합물의 약동학, 치료되는 질환, 투여 방식, 및 대상체의 연령, 체중, 건강 및 상태와 같은 인자에 따라 달라질 수 있다. 유효량은 치료적 및 예방적 치료를 포괄한다.

[0143] 본원에 사용된 바와 같이 및 달리 명시되지 않는 한, 화합물의 "치료 유효량"은 질환, 장애 또는 상태의 치료에서 치료 이익을 제공하거나, 질환, 장애 또는 상태와 연관된 1종 이상의 증상을 지연 또는 최소화하기에 충분한 양이다. 화합물의 치료 유효량은 질환, 장애 또는 상태의 치료에서 치료 이익을 제공하는, 단독의 또는 다른 요법과 조합된 치료제의 양을 의미한다. 용어 "치료 유효량"은 전체 요법을 개선시키거나, 질환 또는 상태의 증상 또는 원인을 감소 또는 회피시키거나, 또 다른 치료제의 치료 효능을 증진시키는 양을 포괄할 수 있다.

[0144] 본원에 사용된 바와 같이 및 달리 명시되지 않는 한, 화합물의 "예방 유효량"은 질환, 장애 또는 상태, 또는 질환, 장애 또는 상태와 연관된 1종 이상의 증상을 예방하거나, 그의 재발을 예방하기에 충분한 양이다. 화합물의 예방 유효량은 질환, 장애 또는 상태의 예방에서 예방 이익을 제공하는, 단독의 또는 다른 작용제와 조합된 치료제의 양을 의미한다. 용어 "예방 유효량"은 전체 예방을 개선시키거나, 또 다른 예방제의 예방 효능을 증진시키는 양을 포괄할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0145] 도 1은 뇌에서의 (A) 시냅스외 또는 (B) 시냅스 전기 활성에 대한 화합물 9 및 디아제팜의 예시적인 효과를 도시한다.

도 2는 화합물 9 및 디아제팜의 예시적인 비교 효과를 도시한다. (A) 7d 동안 아만성 투여 후 PTZ 역치; 및 (B) 약물내성 SE 모델.

도 3은 설치류에서의 예시적인 전임상 항경련제 효능을 도시한다.

도 4는 화합물 9에 대한 예시적인 PK/PD 프로파일 및 뇌 노출을 도시한다. (A) 래트에서의 단일 경구 용량 후 알로프레그나놀론 및 화합물 9의 노출 수준; (B) 래트의 혈장 및 뇌에서의 화합물 9의 노출 수준.

도 5는 단일 상승 용량 연구 동안 화합물 9의 예시적인 약동학을 보여준다.

도 6은 다중 상승 용량 연구 동안 화합물 9의 예시적인 약동학을 보여준다.

도 7은 연구된 다중 용량 범위에 걸친 예시적인 용량 선형성을 보여준다.

도 8은 단일 상승 용량 연구 동안 예시적인 MOAA/S 평균 점수를 보여준다.

도 9는 다중 상승 용량 연구 동안 예시적인 MOAA/S 평균 점수를 보여준다.

도 10은 중증 PPD를 갖는 21명의 병원 입원환자 여성에서 브렉사놀론의 예시적인 이중-맹검, 무작위화, 위약-대조, 2상 등록 연구의 개요를 보여준다.

도 11a는 브렉사놀론의 예시적인 이중-맹검, 무작위화, 위약-대조, 2상 등록 연구에 참가한 중증 PPD를 갖는 21명의 병원 입원환자 여성에서 시간 경과에 따른 평균 HAM-D 총 점수에 대한 브렉사놀론 또는 위약의 효과를 보여준다.

도 11b는 브렉사놀론의 예시적인 이중-맹검, 무작위화, 위약-대조, 2상 등록 연구에 참가한 중증 PPD를 갖는 21명의 병원 입원환자 여성에서 시간 경과에 따른 평균 MADRS 총 점수에 대한 브렉사놀론 또는 위약의 효과를 보여준다.

도 12는 브렉사놀론의 예시적인 이중-맹검, 무작위화, 위약-대조, 2상 등록 연구에 참가한 중증 PPD를 갖는 21명의 병원 입원환자 여성에서 시간 경과에 따른 예시적인 HAM-D 완화율을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

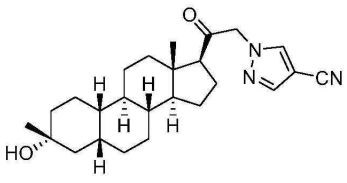
[0146] 본 발명의 특정 실시양태의 상세한 설명

[0147] 사용 및 치료 방법

[0148] 일반적으로 본원에 기재된 바와 같이, 본 발명은, 예를 들어 GABA 조정제로서 작용할 수 있는 신경활성 스테로이드에 관한 것이다. 특정 실시양태에서, 이러한 화합물은 대상체에게 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 본원에 기재된 장애, 예를 들어 진전 (예를 들어, 본태성 진전); 우울증 (예를 들어, 산후 우울증, 주요 우울 장애); 불안 장애의 치료를 위한 치료제로서 유용한 것으로 구상된다. 특정 실시양태에서, 화합물은 정맥내 투여에 의해 투여된다. 특정한 실시양태에서, 화합물은 경구로 투여된다.

[0149] 일부 실시양태에서, 본원이 개시된 화합물, 예를 들어 본원에 기재된 신경활성 스테로이드, 예컨대 알로프레그나놀론 또는 화합물 9는 대상체에서 호르몬 또는 스테로이드 대체 요법으로서 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 대상체는 본원에 기재된 화합물을 사용한 치료 전에 스테로이드 또는 호르몬 수준의 감소를 경험하였다. 예를 들어, 대상체는 일반적으로 유아 분만 후에 알로프레그나놀론의 감소를 경험한다. 한 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 아기 분만으로부터 3일, 2일, 1일 또는 24시간 이내에 (예를 들어, 12시간 이내에, 6시간 이내에, 3시간 이내에, 2시간 이내에, 1시간 이내에 또는 30분 이내에) 대상체에게 투여된다. 한 실시양태에서, 대상체는 스테로이드 또는 호르몬 수준의 감소를 경험한 후 본원에 기재된 화합물 (예를 들어, 알로프레그나놀론)을 투여받을 수 있다. 한 실시양태에서, 호르몬 또는 스테로이드 수준의 감소는 적어도 2배 (예를 들어, 적어도 3, 4, 5, 10 또는 100배)이다.

[0150] 또한 본원에 기재된 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 총 1일 용량 약 10 mg 내지 약 100 mg의 화합물 9 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 동위원소체 또는 그의 제약 조성물을 경구로 투여하는 것을 포함하는, 본원에 기재된 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다.

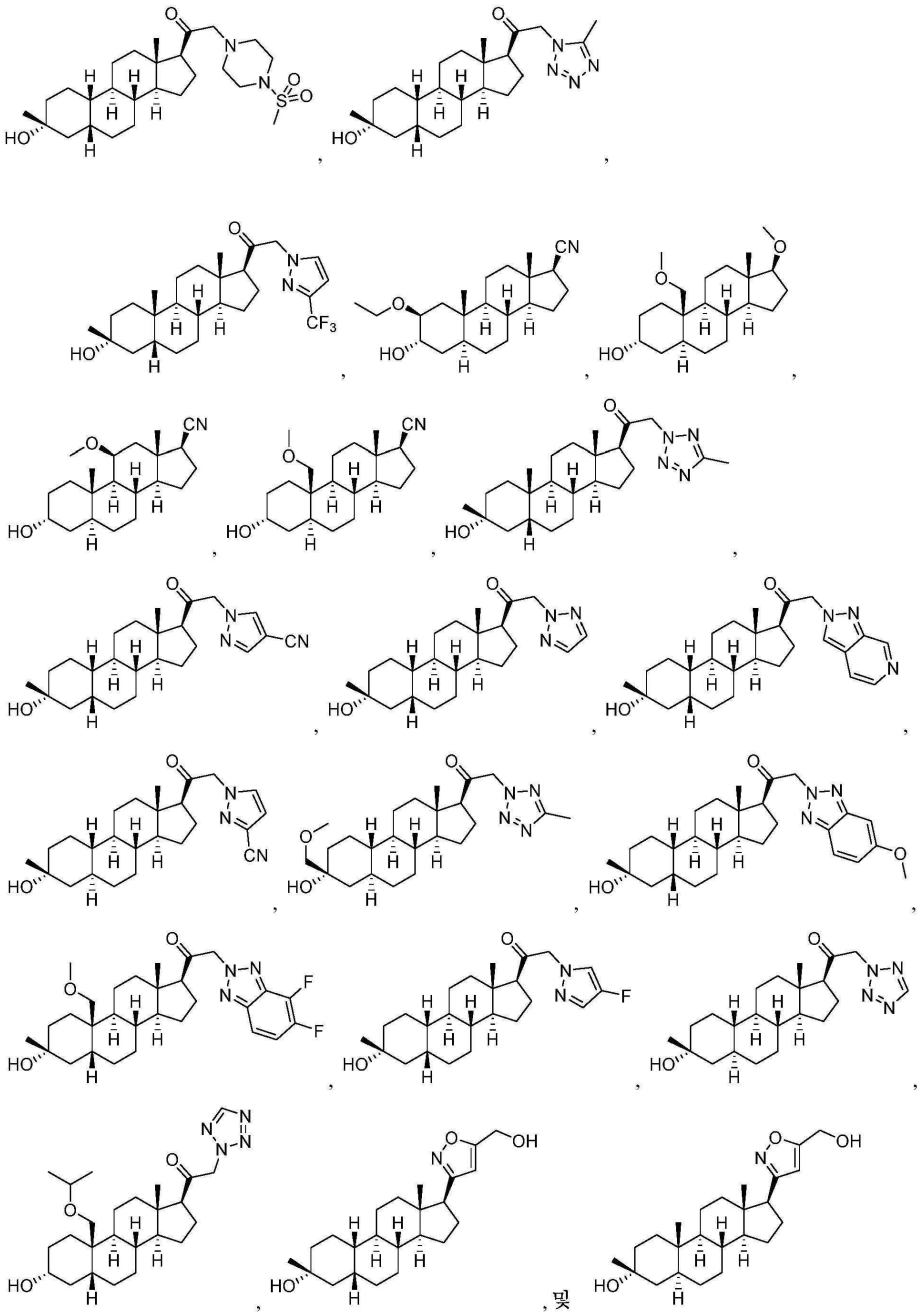


(화합물 9)

[0151]

[0152] 본원에 기재된 바와 같은 본 발명의 화합물은 GABA 기능을 조정할 수 있고, 이에 따라 대상체에서 CNS-관련 상태의 치료 및 예방을 위한 신경활성 스테로이드로서 작용할 수 있다. 본원에 사용된 조정은 GABA 수용체 기능의 억제 또는 강화를 지칭한다. 따라서, 본원에 제공된 화합물 및 제약 조성물은 인간 및 비-인간 포유동물을 포함한 포유동물에서 CNS 상태를 예방 및/또는 치료하기 위한 치료제로서 용도가 발견된다. 따라서, 및 앞서 언급된 바와 같이, 본 발명은 언급된 치료 방법, 뿐만 아니라 이러한 방법을 위한 화합물, 및 이러한 방법에 유용한 의약의 제조를 위한 이러한 화합물의 용도를 그의 범주 이내에 포함하고, 이로 확장된다.

[0153] 예시적인 신경활성 스테로이드 화합물은 다음을 포함한다:

[0154] 

[0155] ,및

[0156] GABA-조정과 관련된 예시적인 CNS 조건은 수면 장애 [예를 들어, 불면증], 기분 장애 [예를 들어, 우울증, 예컨대 PND, 주요 우울 장애, 또는 주산기 우울증, 기분저하 장애 (예를 들어, 경도 우울증), 양극성 장애 (예를 들어, I 및/또는 II), 불안 장애 (예를 들어, 범불안 장애 (GAD), 사회 불안 장애), 스트레스, 외상후 스트레스 장애 (PTSD), 강박 장애 (예를 들어, 강박 장애 (OCD))], 정신분열증 스펙트럼 장애 [예를 들어, 정신분열증, 분열정동 장애], 경련성 장애 [예를 들어, 간질 (예를 들어, 간질 지속상태 (SE)), 발작], 기억 및/또는 인지 장애 [예를 들어, 주의력 장애 (예를 들어, 주의력 결핍 과잉행동 장애 (ADHD)), 치매 (예를 들어, 알츠하이머형 치매, 루이소체형 치매, 혈관형 치매], 운동 장애 [예를 들어, 헌팅톤병, 파킨슨병], 인격 장애 [예를 들어, 반사회적 인격 장애, 강박 인격 장애], 자폐증 스펙트럼 장애 (ASD) [예를 들어, 자폐증, 시냅스병증과 같은 자폐증의 단생 원인, 예를 들어 레트 증후군, 유약 X 증후군, 안젤만 증후근], 통증 [예를 들어, 신경병증성 통증, 손상 관련 통증 증후군, 급성 통증, 만성 통증], 외상성 뇌 손상 (TBI), 혈관 질환 [예를 들어, 졸중, 허혈, 혈관 기형], 물질 남용 장애 및/또는 금단 증후군 [예를 들어, 오피에이트, 코카인 및/또는 알코올 중독], 및 이명을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0157] 또 다른 측면에서, 본 발명의 화합물 및 또 다른 약리학적 활성제의 조합이 제공된다. 본원에 제공된 화합물은

단독 활성제로서 투여될 수 있거나 또는 이들은 다른 작용제와 조합되어 투여될 수 있다. 조합 투여는, 예를 들어 개별, 순차, 공동 및 교대 투여를 포함한, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 분명한 임의의 기술에 의해 진행될 수 있다.

[0158] 또 다른 측면에서, 뇌 흥분성과 연관된 상태에 걸린 것으로 의심되거나 걸린 대상체에게 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 뇌 흥분성을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다.

[0159] 또 다른 측면에서, 진전의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 진전을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다. 특정 실시양태에서, 진전은 본태성 진전이다.

[0160] 또 다른 측면에서, 기분 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 기분 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다. 특정 실시양태에서 기분 장애는 우울증이다. 일부 실시양태에서, 기분 장애는 산후 우울증이다. 일부 실시양태에서, 기분 장애는 주요 우울 장애이다.

[0161] 또 다른 측면에서, PMS, PND, 주요 우울 장애 또는 주산기 우울증의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 PMS, PND, 주요 우울 장애 또는 주산기 우울증을 완화 또는 예방하는 방법이 제공된다.

[0162] 또 다른 측면에서, 스트레스 또는 불안의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 스트레스 또는 불안을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다.

[0163] 또 다른 측면에서, 불면증의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 불면증을 완화 또는 예방하는 방법이 제공된다.

[0164] 또 다른 측면에서, 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 수면을 유도하고 정상 수면에서 발견되는 REM 수면 수준을 실질적으로 유지하는 방법이 제공되며, 여기서 실질적인 반동성 불면증은 유발되지 않는다.

[0165] 또 다른 측면에서, 대상체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 투여함으로써 인지를 증진시키거나 또는 기억 장애를 치료하는 방법이 제공된다. 특정 실시양태에서, 장애는 알츠하이머병이다. 특정 실시양태에서, 장애는 레트 증후군이다.

[0166] 또 다른 측면에서, 대상체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 투여함으로써 주의력 장애를 치료하는 방법이 제공된다. 특정 실시양태에서, 주의력 장애는 ADHD이다.

[0167] 일부 실시양태에서, 치료제 (예를 들어, 본원에 기재된 신경활성 스테로이드 또는 화합물)는 아기 분만으로부터 3일, 2일, 1일, 24시간 이내에 (예를 들어, 12시간 이내에, 6시간 이내에, 3시간 이내에, 2시간 이내에, 1시간 이내에 또는 30분 이내에) 대상체에게 투여된다.

[0168] 한 실시양태에서, 방법은 본원에 기재된 장애의 급성 치료를 포함한다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 1주 미만 이내에 (예를 들어, 6일, 5일, 4일, 3일, 2일, 1일 또는 12시간 이내에) 본원에 기재된 증상으로부터의 완화를 제공한다. 한 실시양태에서, 대상체는 본원에 기재된 화합물 (예를 들어, 알로프레그나놀론)의 투여시에 화합물의 효능의 신속한 개시를 경험한다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 대상체는 1주 이내에 (예를 들어, 6일, 5일, 4일, 3일, 2일, 1일 또는 12시간 이내에) 본원에 기재된 장애의 증상으로부터의 완화를 경험한다.

[0169] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 본원에 기재된 화합물을 사용한 치료시에 지속적인 효능을 제공한다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 대상체는 본원에 기재된 화합물로 치료되고, 여기서 치료는 본원에 기재된 장애의 증상을 효과적으로 치료하고, 효능은 적어도 1일 (예를 들어, 적어도 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월 또는 6개월) 동안 유지된다. 한 실시양태에서, 효능은 본원에 기재된 화합물 (예를 들어, 알로프레그나놀론)의 단일 치료 과정 후에 유지된다. 본원에 기재된 바와 같은 치료 과정은 대상체에게 장애의 증상에 대한 효능을 제공하도록 대상체에게 투여되는 치료 요법이다. 한 실시양태에서, 치료 과정은 단일 용량이다. 또 다른 실시양태에서, 치료 과정은 본원에 기재된 화합물의 다중 용량을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 치료 과정은 본원에 기재된 화합물의 치료 주기를 포함한다.

[0170] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 다중 투여량 또는 치료 주기를 사용한 치료 과정을 포함할 수 있고, 예를 들어 여기서 제1 용량 또는 치료 주기는 비경구 용량, 예컨대 정맥내 용량이고, 제2 용량 또는 치료 주기는 경구 용량이다. 한 실시양태에서, 제1 및 제2 용량 또는 치료 주기는 본원에 기재된 동일한 화합물을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 제1 용량 또는 치료 주기는 제1 화합물 (예를 들어, 본원에 기재된 제1 화합물, 예컨대 알로프레그나놀론)을 포함하고, 제2 용량 또는 치료 주기는 제1 화합물과 상이한 제2 화합물을 포함한다.

[0171] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 중증 유해 사건을 유발하지 않으면서 유효 치료를 제공한다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 중등도 또는 중증 유해 사건을 유발하지 않으면서 유효 치료를 제공한다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 유해 사건을 유발하지 않으면서 유효 치료를 제공한다.

[0172] 특정 실시양태에서, 화합물은 만성으로 대상체에게 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물은 대상체에게 경구로, 피하로, 근육내로 또는 정맥내로 투여된다.

[0173] 신경내분비 장애 및 기능장애

[0174] 신경내분비 장애 및 기능장애를 치료하는데 사용될 수 있는 방법이 본원에 제공된다. 본원에 사용된 "신경내분비 장애" 또는 "신경내분비 기능장애"는 뇌와 직접적으로 관련된 신체의 호르몬 생산에서의 불균형에 의해 유발되는 다양한 상태를 지칭한다. 신경내분비 장애는 신경계와 내분비계 사이의 상호작용을 포함한다. 시상하부 및 뇌하수체가 호르몬의 생산을 조절하는 뇌의 두 영역이고, 예를 들어 외상성 뇌 손상에 의한 시상하부 또는 뇌하수체에 대한 손상은 호르몬 생산 및 뇌의 다른 신경내분비 기능에 손상을 줄 수 있다. 일부 실시양태에서, 신경내분비 장애 또는 기능장애는 여성의 건강 장애 또는 상태 (예를 들어, 본원에 기재된 여성의 건강 장애 또는 상태)와 연관된다. 일부 실시양태에서, 신경내분비 장애 또는 기능장애는 여성의 건강 장애 또는 상태와 연관되며 다낭성 난소 증후군이다.

[0175] 신경내분비 장애의 증상은 행동, 감정 및 수면-관련 증상, 생식 기능에 관련된 증상, 및 신체 증상을 포함하나 이에 제한되지는 않고; 피로, 기억 저하, 불안, 우울증, 체중 증가 또는 감소, 정서 불안정, 집중력 결여, 주의력 곤란, 성욕 상실, 불임, 무월경, 근육 질량 손실, 복부 체지방 증가, 저혈압, 심박수 감소, 탈모, 빈혈, 변비, 저온 불내성, 및 피부 건조를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0176] 신경변성 질환 및 장애

[0177] 본원에 기재된 방법은 신경변성 질환 및 장애를 치료하는데 사용될 수 있다. 용어 "신경변성 질환"은 뉴런의 구조 또는 기능의 점진적 상실 또는 뉴런의 사멸과 연관된 질환 및 장애를 포함한다. 신경변성 질환 및 장애는 알츠하이머병 (경도, 중등도 또는 중증 인지 장애의 연관 증상 포함); 근위축성 측삭 경화증 (ALS); 무산소성 및 허혈성 손상; 운동실조 및 경련 (분열정동 장애에 의해 또는 정신분열증을 치료하기 위해 사용된 약물에 의해 유발된 발작의 치료 및 예방의 경우 포함); 양성 건망; 뇌 부종; 맥레오드 신경유극적혈구증가 증후군 (MLS)을 포함한 소뇌 운동실조; 폐쇄성 두부 손상; 혼수; 좌상 손상 (예를 들어, 척수 손상 및 두부 손상); 다발경색 치매 및 노인성 치매를 포함한 치매; 의식의 장애; 다운 증후군; 약물-유발된 또는 의약-유발된 파킨슨증 (예컨대 신경이완제-유발된 급성 정좌불능, 급성 이상긴장증, 파킨슨증, 또는 지연성 이상운동증, 신경이완제 악성 증후군, 또는 의약-유발된 체위성 진전); 간질; 유약 X 증후군; 질 드 라 투렛 증후군; 두부 외상; 청각 장애 및 상실; 헌팅톤병; 레녹스 증후군; 레보도파-유발된 이상운동증; 정신 지체; 무운동증 및 무운동성 (경직) 증후군을 포함한 운동 장애 (기저 신경절 석회화, 피질기저 변성, 다계통 위축, 파킨슨증-ALS 치매 복합증, 파킨슨병, 뇌염후 파킨슨증, 및 진행성 핵상 마비 포함); 근육 연축, 및 근육 경직 또는 약화와 연관된 장애, 예컨대 무도병 (예컨대 양성 유전성 무도병, 약물-유발된 무도병, 편측발리즘, 헌팅톤병, 신경유극적혈구증가증, 시데남 무도병, 및 증후성 무도병), 이상운동증 (틱, 예컨대 복합 틱, 단순 틱 및 증후성 틱 포함), 근간대성경련 (전신 근간대성경련 및 초점성 근간대성경련 포함), 진전 (예컨대 안정시 진전, 체위성 진전 및 의도 진전) 및 이상긴장증 (축성 이상긴장증, 이상긴장성 서경, 편마비성 이상긴장증, 발작성 이상긴장증, 및 초점성 이상긴장증, 예컨대 안검연축, 구강하악 이상긴장증, 및 연축성 발성장애 및 사경 포함); 안구 손상, 망막병증 또는 안구의 황반 변성을 포함한 뉴런 손상; 뇌졸중, 혈전색전성 졸중, 출혈성 졸중, 뇌 허혈, 뇌 혈관연축, 저혈당증, 기억상실, 저산소증, 무산소증, 주산기 질식 및 심장 정지 후 신경독성 손상; 파킨슨병; 발작; 간질 지속상태; 졸중; 이명; 세관 경화증, 및 바이러스 감염 유발된 신경변성 (예를 들어, 후천성 면역결핍 증후군 (AIDS) 및 뇌병증에 의해 유발됨)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 신경변성 질환은 또한 뇌졸중, 혈전색전성 졸중, 출혈성 졸중, 뇌 허혈, 뇌 혈관연축, 저혈당증, 기억상실, 저산소증, 무산소증, 주산기 질식 및 심장 정지 후 신경독성 손상을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 신경변성 질환을 치료 또는 예방하는 방법은

또한 신경변성 장애의 뉴런 기능 특징의 상실을 치료 또는 예방하는 것을 포함한다.

[0178] 간질

[0179] 본원에 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 9의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 제약상 허용되는 조성물은, 예를 들어 그의 전체 내용이 본원에 포함된 WO2013/112605 및 WO/2014/031792에 기재된 바와 같이, 본원에 기재된 방법, 예를 들어 본원에 기재된 장애, 예컨대 간질, 간질 지속상태 또는 발작의 치료에 사용될 수 있다.

[0180] 간질은 시간 경과에 따라 반복되는 발작을 특징으로 하는 뇌 장애이다. 간질의 유형은 전신 간질, 예를 들어 소아기 결신 간질, 소아 근간대성 간질, 각성시 대발작을 갖는 간질, 웨스트 증후군, 레녹스-가스토 증후군, 부분 간질, 예를 들어 측두엽 간질, 전두엽 간질, 소아기의 양성 초점성 간질을 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다.

[0181] 간질 지속상태 (SE)

[0182] 간질 지속상태 (SE)는, 예를 들어 경련성 간질 지속상태, 예를 들어 조기 간질 지속상태, 확립된 간질 지속상태, 불응성 간질 지속상태, 초-불응성 간질 지속상태; 비-경련성 간질 지속상태, 예를 들어 전신 간질 지속상태, 복합 부분 간질 지속상태; 전신 주기성 간질양 뇌파; 및 주기성 편측 간질양 뇌파를 포함할 수 있다. 경련성 간질 지속상태는 경련성 간질 지속상태 발작의 존재를 특징으로 하고, 조기 간질 지속상태, 확립된 간질 지속상태, 불응성 간질 지속상태, 초-불응성 간질 지속상태를 포함할 수 있다. 조기 간질 지속상태는 1차 요법에 의해 치료된다. 확립된 간질 지속상태는 1차 요법에 의한 치료에도 불구하고 지속되는 간질 지속상태 발작을 특징으로 하고, 2차 요법이 투여된다. 불응성 간질 지속상태는 1차 및 2차 요법에 의한 치료에도 불구하고 지속되는 간질 지속상태 발작을 특징으로 하고, 전신 마취제가 일반적으로 투여된다. 초 불응성 간질 지속상태는 1차 요법, 2차 요법, 및 24시간 이상 동안의 전신 마취제에 의한 치료에도 불구하고 지속되는 간질 지속상태 발작을 특징으로 한다.

[0183] 비-경련성 간질 지속상태는, 예를 들어 초점성 비-경련성 간질 지속상태, 예를 들어 복합 부분 비-경련성 간질 지속상태, 단순 부분 비-경련성 간질 지속상태, 비정형적 비-경련성 간질 지속상태; 전신 비-경련성 간질 지속상태, 예를 들어 후기 발병 결신 비-경련성 간질 지속상태, 비정형 결신 비-경련성 간질 지속상태, 또는 정형 결신 비-경련성 간질 지속상태를 포함할 수 있다.

[0184] 본원에 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 9의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 제약상 허용되는 조성물은 또한 발작의 발병 전에 CNS 장애, 예를 들어 외상성 뇌 손상, 간질 지속상태, 예를 들어 경련성 간질 지속상태, 예를 들어 조기 간질 지속상태, 확립된 간질 지속상태, 불응성 간질 지속상태, 초-불응성 간질 지속상태; 비-경련성 간질 지속상태, 예를 들어 전신 간질 지속상태, 복합 부분 간질 지속상태; 전신 주기성 간질양 뇌파; 및 주기성 편측 간질양 뇌파를 갖는 대상체에게 예방제로서 투여될 수 있다.

[0185] 발작

[0186] 발작은 뇌에서 비정상적 전기 활성의 삽화 후에 발생하는 행동에서의 신체적 소견 또는 변화이다. 용어 "발작"은 종종 "경련"과 상호교환가능하게 사용된다. 경련은 사람의 신체가 급격하게 및 제어불가능하게 떨리는 경우이다. 경련 동안, 사람의 근육은 반복적으로 수축 및 이완된다.

[0187] 행동 및 뇌 활성의 유형에 기초하여, 발작은 2개의 광범위한 카테고리로 나뉘어진다: 전신 및 부분 (또한 국부 또는 초점성으로 불림). 발작의 유형을 분류하는 것은 의사로 하여금 환자가 간질을 갖는지 그렇지 않은지 여부를 진단하는데 도움을 제공한다.

[0188] 전신 발작은 전체 뇌 전반으로부터의 전기 임펄스에 의해 발생하는 반면, 부분 발작은 뇌의 상대적으로 작은 부분에서의 전기 임펄스에 의해 (적어도 초기에) 발생한다. 발작을 생성하는 뇌의 부분은 때때로 초점으로 불린다.

[0189] 6종 유형의 전신 발작이 존재한다. 가장 흔하고 극적이어서 가장 널리 공지된 것은 대발작으로도 불리는 전신 경련이다. 이러한 유형의 발작에서, 환자는 의식을 상실하고 통상적으로 쓰러진다. 의식 상실에 이어 30 내지 60초 동안 전신 강직 (발작의 "긴장" 기로 불림)이 발생하고, 이어서 30 내지 60초 동안 격렬한 떨림 ("간대" 기)이 발생한 후, 환자는 깊은 잠에 빠진다 ("발작후" 또는 발작-후 기). 대발작 동안, 손상 및 사고, 예컨대 교설벽 및 요실금이 발생할 수 있다.

[0190] 결신 발작은 증상이 거의 없거나 전혀 없는 단기 의식 상실 (단지 수초)을 유발한다. 환자, 가장 종종 아동은, 전형적으로 활동을 중단하고 멍하게 응시한다. 이들 발작은 갑작스럽게 시작되고 끝나며, 1일 수회 발생할 수 있다. 환자는 이들이 "시간 낭비"를 인식할 수 있는 것을 제외하고는, 발작하는 것에 대해 통상적으로 인식하지 않는다.

[0191] 근간대성 발작은 통상적으로 신체 양측에서의 산발적 떨림으로 이루어진다. 환자는 때때로 떨림을 짧은 전기 쇼크로서 설명한다. 격렬한 경우에, 이들 발작은 물체를 떨어뜨리거나 본의아니게 던지게 할 수 있다.

[0192] 간대성 발작은 동시에 신체 양측을 수반하는 반복적이고 리듬있는 떨림이다.

[0193] 긴장성 발작은 근육 강직을 특징으로 한다.

[0194] 무긴장성 발작은 특히 팔 및 다리에서 근긴장도의 급작스럽고 전반적인 상실로 이루어지며, 종종 넘어짐을 유발한다.

[0195] 본원에 기재된 발작은 간질성 발작; 급성 반복 발작; 군발성 발작; 연속 발작; 지속 발작; 장기 발작; 재발성 발작; 간질 지속상태 발작, 예를 들어 불응성 경련성 간질 지속상태, 비-경련성 간질 지속상태 발작; 불응성 발작; 근간대성 발작; 긴장성 발작; 긴장성-간대성 발작; 단순 부분 발작; 복합 부분 발작; 속발성 전신 발작; 비정형 결신 발작; 결신 발작; 무긴장성 발작; 양성 롤란딕 발작; 열성 발작; 정서적 발작; 초점성 발작; 홍소 발작; 전신 개시 발작; 영아 연축; 잭슨 발작; 대량 양측성 근간대성경련 발작; 다초점성 발작; 신생아 발병 발작; 야간 발작; 후두엽 발작; 외상후 발작; 비정형적 발작; 실반 발작; 시각 반사 발작; 또는 금단 발작을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 발작은 드라베 증후군, 레녹스-가스토 증후군, 결절성 경화증 복합증, 레트 증후군 또는 PCDH19 여성 소아 간질과 연관된 전신 발작이다.

[0196] 운동 장애

[0197] 운동 장애를 치료하는 방법이 또한 본원에 기재된다. 본원에 사용된 "운동 장애"는 과다운동성 운동 장애와 연관된 및 근육 제어의 이상과 관련된 다양한 질환 및 장애를 지칭한다. 예시적인 운동 장애는 파킨슨병 및 파킨슨증 (특히 운동완만에 의해 정의됨), 이상긴장증, 무도병 및 헌팅톤병, 운동실조, 진전 (예를 들어, 본태성 진전), 근간대성경련 및 놀람, 틱 및 투렛 증후군, 하지 불안 증후군, 강직 인간 증후군 및 보행 장애를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0198] 진전

[0199] 본원에 기재된 방법은 진전, 예를 들어 소뇌 진전 또는 의도 진전, 이상긴장성 진전, 본태성 진전, 기립성 진전, 파킨슨병 진전, 생리학적 진전, 심인성 진전 또는 적색핵 진전을 치료하는데 사용될 수 있다. 진전은 유전성, 퇴행성 및 특발성 장애, 예컨대 각각 윌슨병, 파킨슨병 및 본태성 진전; 대사 질환 (예를 들어, 갑상선-부갑상선-, 간 질환 및 저혈당증); 말초 신경병증 (샤르코-마리-투스, 루시-레비, 당뇨병, 복합 부위 통증 증후군과 연관됨); 독소 (니코틴, 수은, 납, CO, 망가니즈, 비소, 톨루엔); 약물-유발된 (수면발작, 트리시클릭, 리튬, 코카인, 알콜, 아드레날린, 기관지확장제, 테오필린, 카페인, 스테로이드, 발프로에이트, 아미오다론, 갑상선 호르몬, 빈크리스틴); 및 심인성 장애를 포함한다. 임상 진전은 생리학적 진전, 증진된 생리학적 진전, 본태성 진전 증후군 (전형적 본태성 진전, 원발성 기립성 진전, 및 과제- 및 위치-특이적 진전 포함), 이상긴장성 진전, 파킨슨병 진전, 소뇌 진전, 홈즈 진전 (즉, 적색핵 진전), 구개 진전, 신경병증성 진전, 독성 또는 약물-유발된 진전, 및 심인성 진전으로 분류될 수 있다.

[0200] 진전은 하나 이상의 신체 부위 (예를 들어, 손, 팔, 눈, 얼굴, 머리, 성대, 몸통, 다리)의 진동 또는 경련을 수반할 수 있는, 비자발적이고, 때로는 리듬있는 근육 수축 및 이완이다.

[0201] 소뇌 진전 또는 의도 진전은 의도적인 운동 후에 발생하는 사지의 느리고 광범위한 진전이다. 소뇌 진전은, 예를 들어 종양, 졸중, 질환 (예를 들어, 다발성 경화증 유전성 퇴행성 장애)으로부터 발생하는 소뇌 내의 병변 또는 그에 대한 손상에 의해 유발된다.

[0202] 이상긴장성 진전은 이상긴장증에 의해 영향을 받는 개체에서 발생하며, 지속적인 불수의근 수축이 비틀기 및 반복적 움직임 및/또는 고통스럽고 비정상적인 자세 또는 위치를 유발하는 운동 장애이다. 이상긴장성 진전은 신체 내의 임의의 근육에 영향을 미칠 수 있다. 이상긴장성 진전은 불규칙적으로 발생하며 종종 완전한 휴식에 의해 완화될 수 있다.

[0203] 본태성 진전 또는 양성 본태성 진전은 진전의 가장 흔한 유형이다. 본태성 진전은 경도이고 일부에서 무진행일

수 있으며, 신체의 한쪽 측면에서 시작하여 느리게 진행될 수 있으나 3년 이내에 양쪽 측면에 영향을 미친다. 손이 가장 종종 영향을 받지만, 머리, 음성, 혀, 다리 및 몸통도 또한 포함될 수 있다. 진전 빈도는 사람의 연령에 따라 감소할 수 있으나 중증도는 증가할 수 있다. 고조된 감정, 스트레스, 열, 신체 탈진 또는 낮은 혈당은 진전을 유발하고/거나 그의 중증도를 증가시킬 수 있다. 증상은 일반적으로 시간 경과에 따라 진화하고, 발병 후에 가시적 및 지속적 둘 다일 수 있다.

[0204] 기립성 진전은 기립 직후에 다리 및 몸통에서 발생하는 빠른 (예를 들어, 12 Hz 초과) 리듬있는 근육 수축을 특징으로 한다. 경련은 넓적다리 및 다리에서 느껴지고, 환자는 한 자리에서 기립해 있어야 할 때 제어불가능하게 흔들릴 수 있다. 기립성 진전은 본태성 진전을 갖는 환자에서 발생할 수 있다.

[0205] 파킨슨병 진전은 운동을 제어하는 뇌 내의 구조에 대한 손상에 의해 유발된다. 파킨슨병 진전은 종종 파킨슨병의 전조이며, 전형적으로 턱, 입술, 다리 및 몸통에 또한 영향을 미칠 수 있는 손의 "필-롤링" 행동으로 나타난다. 파킨슨병 진전의 개시는 전형적으로 60세 이후에 시작된다. 운동은 신체의 한쪽 사지 또는 한쪽 측면에서 시작되고, 다른 측면을 포함하도록 진행될 수 있다.

[0206] 생리학적 진전은 정상 개체에서 발생할 수 있고, 임상 유의성을 갖지 않을 수 있다. 이는 모든 수의근 군에서 나타날 수 있다. 생리학적 진전은 특정 약물, 알콜 금단증상, 또는 과다활성 갑상선 및 저혈당증을 포함한 의학적 상태에 의해 유발될 수 있다. 진전은 통상적으로 약 10 Hz의 진동수를 갖는다.

[0207] 심인성 진전 또는 히스테리성 진전은 휴식시에 또는 자세를 취하는 동안 또는 운동 움직임 동안 발생할 수 있다. 심인성 진전을 갖는 환자는 전환 장애 또는 또 다른 정신 질환을 가질 수 있다.

[0208] 적색핵 진전은 휴식시, 자세를 취할 때, 및 의도시에 존재할 수 있는 거칠고 느린 진전을 특징으로 한다. 진전은 중뇌에서 적색 핵에 영향을 미치는 상태, 전형적 비정상적 졸중과 연관된다.

[0209] 파킨슨병은 도파민을 생산하는 뇌 안의 신경 세포에 영향을 미친다. 증상은 근육 강직, 진전, 및 언어 및 보행의 변화를 포함한다. 파킨슨증은 진전, 운동완만, 강직 및 자세 불안정성을 특징으로 한다. 파킨슨증은 파킨슨병에서 발견되는 증상을 공유하지만, 진행성 신경변성 질환보다 더 복잡한 증상이다.

[0210] 이상긴장증은 비정상적이고, 종종 반복적인 운동 또는 자세를 유발하는 지속적 또는 간헐적 근육 수축을 특징으로 하는 운동 장애이다. 이상긴장성 운동은 패턴화된 비틀기일 수 있고, 떨릴 수 있다. 이상긴장증은 종종 자발적 행동에 의해 개시되거나 악화되고, 과도한 근육 활성화와 연관된다.

[0211] 무도병은 전형적으로 어깨, 둔부 및 안면에 영향을 미치는 갑자스러운 불수의 운동을 특징으로 하는 신경계 장애이다. 헌팅톤병은 뇌 안의 신경 세포의 쇠퇴를 유발하는 유전성 질환이다. 증상은 비제어된 운동, 어색함 및 균형 문제를 포함한다. 헌팅톤병은 걷기, 말하기 및 삼키기를 방해할 수 있다.

[0212] 운동실조는 신체 운동의 완전한 제어가 상실되는 것을 지칭하고, 손가락, 손, 팔, 다리, 신체, 언어 및 안구 운동에 영향을 미칠 수 있다.

[0213] 근육간대경련 및 놀람은 청각적, 촉각적, 시각적 또는 전정일 수 있는 갑작스럽고 예상외의 자극에 대한 반응이다.

[0214] 틱은 통상적으로 갑작스럽고, 짧고, 반복적이지만, 리듬없는 불수의 운동이며, 전형적으로 정상 행동을 모방하고 종종 정상 활동의 배경에서 발생한다. 틱은 운동 또는 음성으로 분류될 수 있고, 운동 틱은 움직임과 연관되는 한편 음성 틱은 소리와 연관된다. 틱은 단순하거나 또는 복잡한 것으로 특징화될 수 있다. 예를 들어 단순한 운동 틱은 특정 신체 부분으로 제한된 몇 개의 근육만이 수반된다. 투렛 증후군은 소아기에 발병되는 유전성 신경정신 장애이며, 여러 운동 틱 및 적어도 하나의 음성 틱을 특징으로 한다.

[0215] 하지 불안 증후군은 휴식시에 다리를 움직이려고 하는 압도적 충동을 특징으로 하는 신경 감각운동 장애이다.

[0216] 강직 인간 증후군은 근육의 불수의 통증성 연축 및 강직을 특징으로 하는 진행성 운동 장애이고, 통상적으로 하배부 및 하지가 수반된다. 과도한 요추 과전만이 동반된 강직-하지 보행이 전형적으로 발생한다. 척추주위 축근육의 연속 운동 단위 활동이 있는 EMG 기록 상의 특징적 이상이 전형적으로 관찰된다. 변이는 전형적으로 원위 다리 및 발에 영향을 미치는 초점성 강직을 생성시키는 "강직-사지 증후군"을 포함한다.

[0217] 보행 장애는 신경근육, 관절염성, 또는 다른 신체 변화로부터 발생하는 걷는 방식 또는 스타일에서의 이상을 지칭한다. 보행은 비정상적 이동의 원인이 되는 계에 따라 분류되고, 편마비성 보행, 양마비성 보행, 신경병증성 보행, 근병증성 보행, 파킨슨병 보행, 무도병형 보행, 운동실조 보행, 및 감각 보행을 포함한다.

[0218] 기분 장애

[0219] 기분 장애, 예를 들어 임상 우울증, 출산후 우울증 또는 산후 우울증, 주산기 우울증, 비정형 우울증, 멜랑콜리성 우울증, 정신병적 주요 우울증, 긴장성 우울증, 계절성 정동 장애, 기분저하증, 이중 우울증, 우울성 인격 장애, 재발성 단기 우울증, 경도 우울 장애, 양극성 장애 또는 조울 장애, 만성 의학적 상태에 의해 유발된 우울증, 치료-저항성 우울증, 불응성 우울증, 자살경향성, 자살 관념 또는 자살 행동을 치료하는 방법이 또한 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 우울증 (예를 들어, 중등도 내지 중증 우울증)을 앓고 있는 대상체에게 치료 효과를 제공한다. 일부 실시양태에서, 기분 장애는 본원에 기재된 질환 또는 장애 (예를 들어, 신경내분비 질환 및 장애, 신경변성 질환 및 장애 (예를 들어, 간질), 운동 장애, 진전 (예를 들어, 파킨슨병), 여성의 건강 장애 또는 상태)와 연관된다.

[0220] 임상 우울증은 또한 주요 우울증, 주요 우울 장애 (MDD), 중증 우울증, 단극성 우울증, 단극성 장애, 및 재발성 우울증으로 공지되어 있고, 낮은 자존감 및 일상적인 즐거운 활동에의 흥미 또는 기쁨의 상실이 동반된 만연하고 지속적인 저조한 기분을 특징으로 하는 정신 장애이다. 임상 우울증을 갖는 일부 사람은 수면 곤란, 체중 감소, 및 일반적으로 흥분되고 과민한 느낌을 갖는다. 임상 우울증은 개체가 느끼고, 생각하고, 행동하는 방식에 영향을 미치고, 다양한 감정적 및 신체적 문제를 초래할 수 있다. 임상 우울증을 갖는 개체는 일상 생활을 하는데 어려움이 있을 수 있고, 개체로 하여금 삶이 더 이상 살 가치가 없는 것으로 느끼게 할 수 있다.

[0221] 분만전후 우울증은 임신 중 우울증을 지칭한다. 증상은 과민성, 울음, 들뜬 느낌, 수면 곤란, 극단적 소진 (감정적 및/또는 신체적), 식욕 변화, 초점조정 곤란, 증가된 불안 및/또는 걱정, 아기 및/또는 태아로부터 단절된 느낌, 및 이전 즐거운 활동에의 관심 상실을 포함한다.

[0222] 산후 우울증 (PND)은 또한 출산후 우울증 (PPD)으로 지칭되고, 출산 후 여성에게 영향을 미치는 임상 우울증의 유형을 지칭한다. 증상은 슬픔, 피로, 수면 및 식사 습관의 변화, 감소된 성욕, 울음 삽화, 불안 및 과민성을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, PND는 치료-저항성 우울증 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 치료-저항성 우울증)이다. 일부 실시양태에서, PND는 불응성 우울증 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 불응성 우울증)이다.

[0223] 일부 실시양태에서, PND를 갖는 대상체는 또한 임신 동안 우울증 또는 우울증의 증상을 경험한다. 이러한 우울증은 본원에서 주산기 우울증으로 지칭된다. 한 실시양태에서, 주산기 우울증을 경험한 대상체는 PND를 경험할 위험이 증가한다.

[0224] 비정형 우울증 (AD)은 기분 반응성 (예를 들어, 역설적 무쾌감증) 및 긍정성, 유의한 체중 증가 또는 식욕 증가를 특징으로 한다. AD를 앓고 있는 환자는 또한 과도한 수면 또는 졸림 (과다수면), 사지가 무거운 감각, 및 지각된 대인관계 거부에 대한 과민성의 결과로서의 유의한 사회적 장애를 가질 수 있다.

[0225] 멜랑콜리성 우울증은 거의 또는 모든 활동에서의 기쁨의 상실 (무쾌감증), 즐거운 자극에 대한 반응 실패, 슬픔 또는 상실감보다 더 현저한 우울한 기분, 과도한 체중 감소, 또는 과도한 죄책감을 특징으로 한다.

[0226] 정신병적 주요 우울증 (PMD) 또는 정신병적 우울증은 개체가 망상 및 환각과 같은 정신병적 증상을 경험하는, 특히 멜랑콜리성 성질을 갖는 주요 우울 삽화를 지칭한다.

[0227] 긴장성 우울증은 운동 행동 장애 및 다른 증상을 수반하는 주요 우울증을 지칭한다. 개체는 묵음 및 혼미상태가 될 수 있고, 부동이거나 목적없는 또는 기이한 운동을 나타낸다.

[0228] 계절성 정동 장애 (SAD)는 개체가 가을 또는 겨울에 오는 계절성 패턴의 우울 삽화를 갖는 계절성 우울증의 유형을 지칭한다.

[0229] 기분저하증은 동일한 신체적 및 인지적 문제가 확실한 단극성 우울증과 관련된 상태를 지칭한다. 이들은 중증이 아니고, 보다 오래 (예를 들어, 적어도 2년) 지속되는 경향이 있다.

[0230] 이중 우울증은 적어도 2년 동안 지속되고 주요 우울증의 기간이 주기적으로 끼어드는 매우 우울한 기분 (기분저하증)을 지칭한다.

[0231] 우울성 인격 장애 (DPD)는 우울 양상을 갖는 인격 장애를 지칭한다.

[0232] 재발성 단기 우울증 (RBD)은 개체가 1개월에 약 1회 우울 삽화를 갖고, 각각의 삽화는 2주 이하 및 전형적으로 2-3일 미만 지속되는 것인 상태를 지칭한다.

[0233] 경도 우울 장애 또는 경도 우울증은 적어도 2종의 증상이 2주 동안 존재하는 우울증을 지칭한다.

[0234] 양극성 장애 또는 조울 장애는 감정의 고조 (조증 또는 경조증) 및 저조 (우울증)를 포함하는 극단적인 기분 동요를 유발한다. 조증 기간 동안 개체는 비정상적으로 행복하거나, 활기차거나 또는 과민한 느낌을 갖거나 이러한 행동을 할 수 있다. 이들은 종종 결과를 거의 고려하지 않고 의사 결정을 제대로 하지 못하게 된다. 수면에 대한 필요가 통상적으로 감소한다. 우울증 기간 동안 울고, 다른 사람과 눈은 잘 맞추지 못하고, 삶에 대한 부정적 견해를 가질 수 있다. 이러한 장애를 갖는 사람에서의 자살 위험은 지난 20년 동안 6%보다 훨씬 더 많이 높고, 자해는 30-40%로 발생한다. 다른 정신 건강 문제, 예컨대 불안 장애 및 물질 사용 장애는 통상적으로 양극성 장애와 연관된다.

[0235] 만성 의학적 상태에 의해 유발된 우울증은 암 또는 만성 통증, 화학요법, 만성 스트레스와 같은 만성 의학적 상태에 의해 유발된 우울증을 지칭한다.

[0236] 치료-저항성 우울증은 개체가 우울증에 대해 치료되었으나 증상이 개선되지 않는 상태를 지칭한다. 예를 들어, 항우울제 또는 심리 협의 (심리치료)은 치료-저항성 우울증을 갖는 개체에서 우울증 증상을 경감시키지 않는다. 일부 경우에, 치료-저항성 우울증을 갖는 개체는 증상이 개선되나, 다시 원상태로 돌아온다. 불응성 우울증은 트리시클릭 항우울제, MAOI, SSRI, 및 이중 및 삼중 흡수 억제제 및/또는 불안완화제 약물을 포함한 표준 약리학적 치료, 뿐만 아니라 비-약리학적 치료 (예를 들어, 심리치료, 전기경련 요법, 미주 신경 자극 및/또는 경두개 자기 자극)에 저항성을 갖는 우울증을 앓고 있는 환자에서 발생한다.

[0237] 수술후 우울증은 외과적 절차에 뒤따르는 우울증의 느낌 (예를 들어, 누군가의 사망을 직면한 결과로서)을 지칭한다. 예를 들어, 개체는 슬픔 또는 지속적으로 공허한 기분, 일상적으로 즐거운 취미 및 활동에의 재미 또는 관심 상실, 또는 무가치 또는 절망의 지속적인 감정을 느낄 수 있다.

[0238] 여성 건강의 상태 또는 장애와 연관된 기분 장애는 여성 건강의 상태 또는 장애 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 것)와 연관된 (예를 들어, 그로부터 유발되는) 기분 장애 (예를 들어, 우울증)를 지칭한다.

[0239] 자살경향성, 자살 관념, 자살 행동은 개체가 자살하고자 하는 경향을 지칭한다. 자살 관념은 자살에 관한 생각 또는 자살에 대한 비정상적 집착에 관한 것이다. 자살 관념의 범위는 광범위한데, 예를 들어 잠깐의 생각에서 광범위한 생각, 상세한 계획, 역할 수행, 불완전한 시도이다. 증상은 자살에 관해 말하기, 자살을 위한 수단을 구하기, 사회적 접촉 회피하기, 죽음에 대해 집착하기, 상황에 관해 구속되거나 절망감 느끼기, 알콜 또는 약물 사용의 증가, 위험하거나 자기-파괴적인 것을 행하기, 사람들에게 다시 보지 않을 것처럼 작별 인사하기를 포함한다.

[0240] 우울증의 증상은 지속적인 불안 또는 슬픈 느낌, 무력감, 절망, 비관, 무가치, 낮은 활력, 안절부절, 수면 곤란, 불면, 과민성, 피로, 운동 문제, 즐거운 활동 또는 취미에의 관심 상실, 집중력 상실, 활력 상실, 부족한 자존감, 긍정적 생각 또는 계획의 부재, 과도한 수면, 과식, 식욕 상실, 불면증, 자해, 자살 사고, 및 자살 시도를 포함한다. 증상의 존재, 중증도, 빈도 및 지속기간은 사례별로 달라질 수 있다. 우울증의 증상 및 그의 완화는 의사 또는 심리학자에 의해 (예를 들어, 정신 상태 검사)에 의해 확인될 수 있다.

[0241] 일부 실시양태에서, 방법은 치료 효과 (예를 들어, 해밀턴 우울증 점수 (HAM-D)의 감소에 의해 측정됨)를 4, 3, 2, 1일; 96, 84, 72, 60, 48, 24, 20, 16, 12, 10, 8시간 또는 그 미만 이내에 제공한다. 일부 실시양태에서, 치료 효과는 치료 기간 (예를 들어, 투여 후 12, 24, 48시간; 24, 48, 72, 96시간 또는 그 초과) 종료시의 HAM-D 점수의 기준선으로부터의 감소이다. 일부 실시양태에서, HAM-D 점수의 기준선으로부터의 감소는 중증 (예를 들어, 24 이상의 HAM-D 점수)에서 무증상 (예를 들어, 7 이하의 HAM-D 점수)으로이다. 일부 실시양태에서, 기준선 점수는 약 10 내지 52 (예를 들어, 10, 15, 또는 20 초과; 10 내지 52, 12 내지 52, 15 내지 52, 17 내지 52, 20 내지 52, 22 내지 52)이다. 일부 실시양태에서, 기준선 점수는 적어도 10, 15 또는 20이다. 일부 실시양태에서, 치료 기간 종료 시의 HAM-D 점수는 약 0 내지 10 (예를 들어, 10 미만; 0 내지 10, 0 내지 6, 0 내지 4, 0 내지 3, 0 내지 2, 1.8)이다. 일부 실시양태에서, 치료 기간 종료 시의 HAM-D 점수는 10, 7, 5, 또는 3 미만이다. 일부 실시양태에서, HAM-D 점수의 감소는 약 20 내지 30의 기준선 점수 (예를 들어, 22 내지 28, 23 내지 27, 24 내지 27, 25 내지 27, 26 내지 27)에서 약 0 내지 10 (예를 들어, 10 미만; 0 내지 10, 0 내지 6, 0 내지 4, 0 내지 3, 0 내지 2, 1.8)의 치료 기간 종료 시의 HAM-D 점수로이다. 일부 실시양태에서, 치료 기간 종료 시의 HAM-D 점수에 대한 기준선 HAM-D 점수의 감소는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 25, 40, 50, 또는 100배이다. 일부 실시양태에서, 치료 기간 종료 시의 HAM-D 점수에 대한 기준선 HAM-D 점수의 감소 백분율은 적어도 50% (예를 들어, 60%, 70%, 80%, 90%)이다. 일부 실시양태에서, 치료 효과는 적어도 10,

15 또는 20 포인트의 치료 기간 (예를 들어, 투여 후 12, 24, 48시간; 24, 48, 72, 96시간 또는 그 초과) 종료시의 HAM-D 점수의 기준선으로부터의 감소이다. 일부 실시양태에서, 치료 효과는 위약 치료에 의해 제공된 치료 효과에 비해 적어도 5, 7 또는 10 포인트 더 많은 치료 기간 (예를 들어, 투여 후 12, 24, 48시간; 24, 48, 72, 96시간 또는 그 초과) 종료시의 HAM-D 점수의 기준선으로부터의 감소이다.

[0242] 일부 실시양태에서, 방법은 치료 효과 (예를 들어, 몽고메리-아스버그 우울증 등급화 척도 (MADRS)의 감소에 의해 측정됨)를 4, 3, 2, 1일; 96, 84, 72, 60, 48, 24, 20, 16, 12, 10, 8시간 또는 그 미만 이내에 제공한다. 몽고메리-아스버그 우울증 등급화 척도 (MADRS)는 정신과의사가 기분 장애를 갖는 환자에서 우울 삽화의 중증도를 측정하기 위해 사용하는 10-항목 진단 설문지 (겉보기 슬픔, 보고된 슬픔, 내부 긴장, 감소된 수면, 감소된 식욕, 집중 곤란, 권태, 느낄 수 없음, 비관적 사고 및 자살 사고)이다. 0-6은 정상/증상 부재를 나타내고; 7-19는 경도 우울증을 나타내고; 20-34는 중등도 우울증을 나타내고; >34는 중증 우울증을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 치료 효과는 치료 기간 (예를 들어, 투여 후 12, 24, 48시간; 24, 48, 60, 72, 96시간 또는 그 초과) 종료시의 MADRS 점수의 기준선으로부터의 감소이다. 일부 실시양태에서, MADRS 점수의 기준선으로부터의 감소는 중증 (예를 들어, 30 이상의 MADRS 점수)에서 무증상 (예를 들어, 20 이하의 MADRS 점수)으로이다. 예를 들어, 본원에 기재된 화합물을 사용한 치료로부터의 MADRS 총 점수의 기준선으로부터의 평균 변화는 약 -15, -20, -25, -30이고, 반면에 위약을 사용한 치료로부터의 MADRS 총 점수의 기준선으로부터의 평균 변화는 약 -15, -10, -5이다.

[0243] 일부 실시양태에서, 방법은 치료 효과 (예를 들어, 에든버러 출산후 우울증 척도 (EPDS)의 감소에 의해 측정됨)를 4, 3, 2, 1일; 24, 20, 16, 12, 10, 8시간 또는 그 미만 이내에 제공한다. 일부 실시양태에서, 치료 효과는 EPDS에 의해 측정된 개선이다.

[0244] 일부 실시양태에서, 방법은 치료 효과 (예를 들어, 임상 전반적 인상-개선 척도 (CGI)의 감소에 의해 측정됨)를 4, 3, 2, 1일; 24, 20, 16, 12, 10, 8시간 또는 그 미만 이내에 제공한다. 일부 실시양태에서, 치료 효과는 2 이하의 CGI 점수이다.

[0245] 일부 실시양태에서, 방법은 치료 효과 (예를 들어, 범불안 장애 7-항목 척도 (GAD-7)의 감소에 의해 측정됨)를 4, 3, 2, 1일; 24, 20, 16, 12, 10, 8시간 또는 그 미만 이내에 제공한다.

[0246] 불안 장애

[0247] 불안 장애 (예를 들어, 범불안 장애, 공황 장애, 강박 장애, 공포증, 외상후 스트레스 장애)를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 불안 장애는 비정상적 및 병리학적 공포 및 불안의 여러 다양한 형태를 포괄하는 포괄적 용어이다. 현재의 정신과 진단 기준은 폭넓게 다양한 불안 장애를 인식한다.

[0248] 범불안 장애는 어느 하나의 대상 또는 상황에 집중하지 못하는 장기-지속 불안을 특징으로 하는 흔한 만성 장애이다. 범불안을 앓고 있는 환자는 비-특이적 지속적 공포 및 걱정을 경험하고, 일상적인 사항을 지나치게 걱정하게 된다. 범불안 장애는 노인에게 영향을 미치는 가장 흔한 불안 장애이다.

[0249] 공황 장애에서, 사람은 강한 두려움 및 염려의 짧은 발작으로부터 고통받고, 이는 종종 진전, 동요, 혼동, 어지럼증, 오심, 호흡 곤란에 의해 나타난다. 갑자기 발생하고 10분 미만 이내에 절정에 이르는 공포 또는 불쾌감으로서 APA에 의해 정의되는 이들 공황 발작은 수시간 동안 지속될 수 있고, 스트레스, 공포 또는 심지어 운동에 의해 촉발될 수 있으며; 구체적 원인이 항상 분명하지는 않다. 재발성의 예상외의 공황 발작에 추가로, 공황 장애의 진단은 또한 상기 발작이 다음의 만성 결과를 가질 것을 요구한다: 발작의 잠재적 연관성에 관한 걱정, 향후 발작에 대한 지속적 공포, 또는 발작과 관련된 행동의 유의한 변화. 따라서, 공황 장애를 앓고 있는 환자는 특정 공황 삽화를 훨씬 벗어난 증상을 경험한다. 종종, 심박동의 정상 변화가 공황 환자에 의해 인지되며, 이는 환자가 그의 심장에 어떤 문제가 있거나 또는 또 다른 공황 발작을 가질 것으로 생각하게 한다. 일부 경우에, 신체 기능의 높아진 각성상태 (과다각성)이 공황 발작 동안 발생하고, 여기서 임의의 지각된 생리학적 변화는 가능한 생명 위협 질병 (즉, 극도의 심기증)으로 해석된다.

[0250] 강박 장애는 주로 반복적 강박사고 (고통적, 지속적 및 침투적 사고 또는 이미지) 및 강박행위 (특정 행동 또는 의식을 수행하려는 욕구)를 특징으로 하는 불안 장애의 유형이다. OCD 사고 패턴은, 이것이 실제로 존재하지 않는 원인적 관계에서의 믿음을 수반하는 한, 미신에 비유될 수 있다. 종종 과정은 전적으로 비논리적이며; 예를 들어, 임박한 피해에 대한 강박사고를 완화시키기 위해 특정 패턴으로 걷는 강박행위가 사용될 수 있다. 그리고 다수의 경우에서, 강박행위는 전적으로 설명할 수 없으며, 간단하게 신경과민에 의해 촉발되는 의식을 완성하려는 욕구이다. 소수의 경우에서, OCD 환자는 어떤 명백한 강박행위 없이 강박사고만을 경험할 수 있고;

훨씬 더 적은 수의 환자는 단지 강박행위만을 경험한다.

[0251] 불안 장애의 가장 큰 단일 카테고리는 특정 자극 또는 상황에 의해 공포 및 불안이 촉발되는 모든 경우를 포함하는 것인 공포증 카테고리이다. 환자는 전형적으로 동물에서부터 장소 내지 체액까지의 어느 것일 수 있는 그의 두려움의 대상을 마주하는 것으로부터 괴로운 결과를 예측한다.

[0252] 외상후 스트레스 장애 또는 PTSD는 외상 경험으로부터 발생하는 불안 장애이다. 외상후 스트레스는 극단적 상황, 예컨대 싸움, 강간, 인질극 또는 심지어 중대 사고로부터 발생할 수 있다. 이는 또한 중증 스트레스원에 대한 장기간 (만성) 노출로부터 발생할 수 있으며, 예를 들어 개별 전투는 견뎌내지만 연속 싸움에 대응할 수 없는 군인이 그러하다. 공통 증상은 플래쉬백, 회피성 행동 및 우울증을 포함한다.

[0253] 여성의 건강 장애

[0254] 여성의 건강과 관련된 상태 또는 장애를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 여성의 건강과 관련된 상태 또는 장애는 부인과 건강 및 장애 (예를 들어, 월경전 증후군 (PMS), 월경전 불쾌 장애 (PMDD)), 임신 문제 (예를 들어, 유산, 낙태), 불임 및 관련 장애 (예를 들어, 다낭성 난소 증후군 (PCOS)), 다른 장애 및 상태, 및 여성의 전반적 건강 및 안위와 관련된 문제 (예를 들어, 폐경기)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0255] 여성에 영향을 미치는 부인과 건강 및 장애는 월경 및 월경 불순; 요실금 및 골반 저부 장애를 포함한 요로 건강; 및 박테리아성 질증, 질염, 자궁 유섬유종 및 외음부통과 같은 장애를 포함한다.

[0256] 월경전 증후군 (PMS)은 월경 기간 1 내지 2주 전에 발생하는 신체적 및 감정적 증상을 지칭한다. 증상은 다르지만, 출혈, 기분 동요, 부드러운 유방, 음식물 갈망, 피로, 과민성, 여드름 및 우울증을 포함할 수 있다.

[0257] 월경전 불쾌 장애 (PMDD)는 PMS의 중증 형태이다. PMDD의 증상은 PMS와 유사하지만 더 중증이고, 일, 사회적 활동 및 관계를 방해할 수 있다. PMDD 증상은 기분 동요, 우울한 기분 또는 절망감, 뚜렷한 분노, 증가된 개인간 갈등, 긴장 및 불안, 과민성, 일상 활동에의 감소된 관심, 집중 곤란, 피로, 식욕 변화, 통제 불능 또는 압도감, 수면 문제, 신체 문제 (예를 들어, 복부팽창, 유방 압통, 종창, 두통, 관절 또는 근육 통증)를 포함한다.

[0258] 임신 문제는 선입견 관리 및 출생전 관리, 임신 상실 (유산 및 사산), 조기 진통 및 조산, 영아 돌연사 증후군 (SIDS), 모유수유, 및 출생 결함을 포함한다.

[0259] 유산은 임신의 처음 20주 이내에 스스로 종결되는 임신을 지칭한다.

[0260] 낙태는 임신의 처음 28주 동안 수행될 수 있는 임신의 고의적 종결을 지칭한다.

[0261] 불임 및 관련 장애는 자궁 유섬유종, 다낭성 난소 증후군, 자궁내막증 및 원발성 난소 기능부전을 포함한다.

[0262] 다낭성 난소 증후군 (PCOS)은 생식 연령의 여성 중에서의 내분비계 장애를 지칭한다. PCOS는 여성에서 상승된 남성 호르몬으로부터 발생하는 일련의 증상이다. PCOS를 갖는 대부분의 여성은 그의 난소에 많은 작은 낭을 성장시킨다. PCOS의 증상은 불규칙적인 월경 기간 또는 무월경 기간, 과다 기간, 과도한 신체 및 안면 모발, 여드름, 골반 통증, 임신 곤란, 및 두껍고 진하며 벨벳같은 피부의 반점을 포함한다. PCOS는 제2형 당뇨병, 비만, 폐쇄성 수면 무호흡, 심장 질환, 기분 장애 및 자궁내막암을 포함한 상태와 연관될 수 있다.

[0263] 단지 여성에게만 영향을 미치는 다른 장애 및 상태는 터너 증후군, 레트 증후군, 및 난소암 및 자궁경부암을 포함한다.

[0264] 여성의 전반적 건강 및 안위와 관련된 문제는 여성과 장애를 갖는 여성에 대한 폭력 및 그의 고유 도전과제, 골다공증 및 골 건강, 및 폐경기를 포함한다.

[0265] 폐경기는 여성의 마지막 월경 기간 후 12개월을 지칭하고, 월경 주기의 종료를 나타낸다. 폐경기는 전형적으로 여성의 40대 또는 50대에서 발생한다. 폐경기의 신체 증상, 예컨대 안면 홍조 및 감정 증상은 수면을 방해하거나, 활력을 낮추거나, 불안 또는 슬픔의 감정 또는 상실감을 촉발할 수 있다. 폐경기는 자연적 폐경기, 및 사건, 예컨대 수술 (예를 들어, 자궁절제술, 난소절제술; 암)로 인해 유발된 폐경기의 유형인 외과적 폐경기를 포함한다. 이는 난소가, 예를 들어 방사선, 화학요법 또는 다른 의약에 의해 중대하게 손상되는 경우에 유발된다.

[0266] 신경활성 스테로이드

[0267] 신경활성 스테로이드 (또는 신경스테로이드)는 신경전달물질-게이팅 이온 채널과의 상호작용에 의해 뉴런 흥분성을 신속하게 변경하는 천연, 합성 또는 반합성 스테로이드이다. 신경활성 스테로이드는 막-결합 수용체, 예

컨대 $GABA_A$, NMDA 및 시그마 수용체를 포함한 억제성 및 (또는) 흥분성 신경전달물질을 위한 수용체에 대한 결합에 영향을 미친다.

[0268] 스테로이드는 화학 구조 및 생리학적 활성에 따라 관능기로 분류될 수 있고, 에스트로겐성 호르몬, 월경 전기 호르몬 및 안드로겐 호르몬을 포함할 수 있다. 특히 관심있는 것은, "프로게스틴" 또는 "프로게스토겐"으로 본원에서 지칭되는 월경 전기 호르몬 및 그의 유도체 및 생물활성 대사물이다. 상기 광범위한 패밀리의 구성원은 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, Gennaro et al., Mack Publishing Co. (18th ed. 1990), 990-993]에 개시된 스테로이드 호르몬을 포함한다. 모든 다른 스테로이드 부류에서와 같이, 입체이성질현상은 성 호르몬에 있어서 기본적인 중요성을 갖는다. 본원에 사용된 다양한 프로게스틴 (예를 들어, 프로게스테론) 및 그의 유도체, 예컨대 합성 및 천연 생성물 둘 다, 뿐만 아니라 프로게스틴 대사물, 예컨대 프로게스테론이 사용될 수 있다.

[0269] 본원에 사용된 용어 "프로게스테론"은 프로게스틴 패밀리의 구성원을 지칭하고, 21개 탄소 스테로이드 호르몬을 포함한다. 프로게스테론은 또한 D4-프레그넨-3,20-디온; Δ4-프레그넨-3,20-디온; 또는 프레근-4-엔-3,20-디온으로서 공지되어 있다. 본원에 사용된 "합성 프로게스틴"은 그의 구조가 프로게스테론의 구조와 관련되어 있고, 합성적으로 유도되며, 프로게스테론의 생물학적 활성을 유지하는 분자이다.

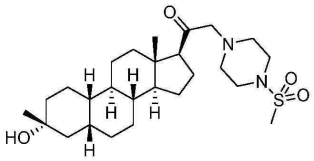
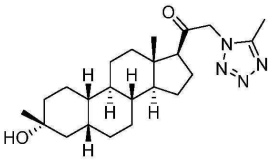
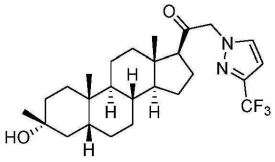
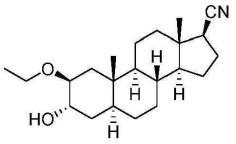
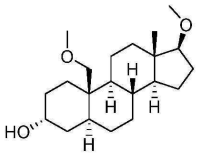
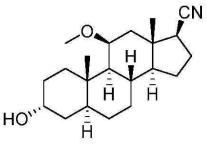
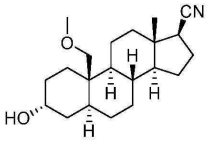
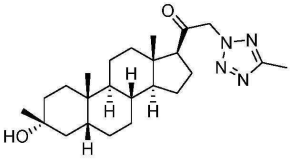
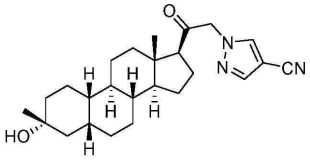
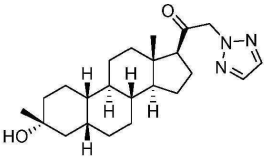
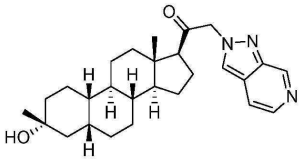
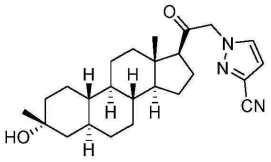
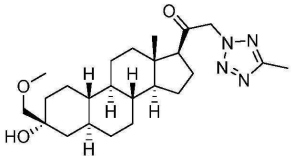
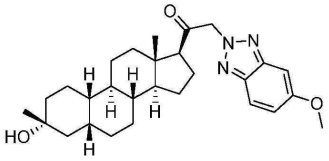
[0270] 대표적인 합성 프로게스틴은 히드록실, 아세틸, 히드록실 아세틸, 지방족, 니트로 또는 헤테로시클릭 기를 도입하는 프로게스테론 고리의 17-위치에서의 치환, 17α-OH 에스테르를 생성하는 변형 (예를 들어, 17 α-히드록시프로게스테론 카프로에이트), 뿐만 아니라 프로게스테론 상에 6-메틸, 6-엔 및 6-클로로 치환기를 도입하는 변형 (예를 들어, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 메게스트롤 아세테이트 및 클로마디논 아세테이트)을 포함하나 이에 제한되지는 않고, 이는 프로게스테론의 생물학적 활성을 유지한다. 이러한 프로게스틴 유도체는 5-데히드로프로게스테론, 6-데히드로-레트로프로게스테론 (디드로게스테론), 알로프레그나놀론 (알로프레그난-3α, 또는 3β-올-20-온), 에티노디올 디아세테이트, 히드록시프로게스테론 카프로에이트 (프레근-4-엔-3,20-디온, 17-(1-옥소헥시)옥시); 레보노르게스트렐, 노르에틴드론, 노르에틴드론 아세테이트 (19-노르프레근-4-엔-20-인-3-온, 17-(아세틸옥시)-,(17α)-); 노르에티노드렐, 노르게스트렐, 프레그네놀론, 가낙솔론 (또한 CCD-1042 또는 INN으로 지칭됨), 및 메게스트롤 아세테이트를 포함한다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 가낙솔론이다.

[0271] 유용한 프로게스틴은 또한 알로프레그논-3α 또는 3β, 20α 또는 20β-디올 (머크 인덱스 258-261 참조); 알로프레그난-3β,21-디올-11,20-디온; 알로프레그난-3β,17α-디올-20-온; 3,20-알로프레그난디온, 알로프레그난, 3β,11β,17α,20β,21-펜톨; 알로프레그난-3β,17α,20β,21-테트롤; 알로프레그난-3α 또는 3β,11β,17α,21-테트롤-20-온, 알로프레그난-3β,17α 또는 20β-트리올; 알로프레그난-3β,17α,21-트리올-11,20-디온; 알로프레그난-3β,11β,21-트리올-20-온; 알로프레그난-3β,17α,21-트리올-20-온; 알로프레그난-3α 또는 3β-올-20-온; 프레그난디올; 3,20-프로그난디온; 프레그난-3α-올-20-온; 4-프레그넨-20,21-디올-3,11-디온; 4-프레그넨-11β,17α,20β,21-테트롤-3-온; 4-프레그넨-17α,20β,21-트리올-3,11-디온; 4-프레그넨-17α,20β,21-트리올-3-온 및 프레그네놀론 메틸 에테르를 포함할 수 있다. 추가의 프로게스틴 유도체는 비-독성 유기산, 예컨대 아세트산, 벤조산, 말레산, 말산, 카프로산 및 시트르산 및 무기 염, 예컨대 히드로클로라이드, 술페이트, 니트레이트, 비카르보네이트 및 카르보네이트 염과의 에스테르를 포함한다. 다른 적합한 프로게스틴은 알팍살론 (또한 INN, 알팍솔론 및 알팍솔론으로 지칭됨), 알파돌론 (또한 알파돌론으로 지칭됨), 히드록시디온 및 미낙솔론을 포함한다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 알팍솔론이다.

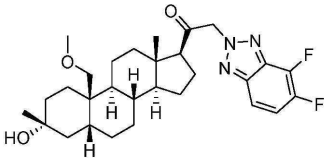
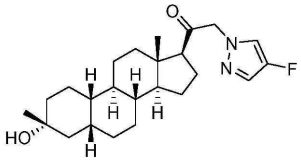
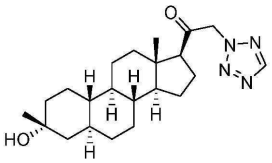
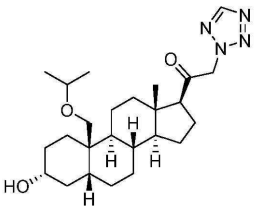
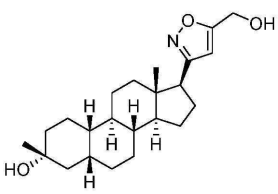
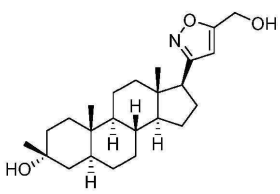
[0272] 추가의 적합한 신경활성 스테로이드는 WIPO 공개 번호 WO2013/188792, WO 2013/056181, WO2015/010054, WO2014/169832, WO2014/169836, WO2014/169833, WO2014/169831, WO2015/027227, WO 2014/100228, 미국 특허 번호 5,232,917, 미국 8,575,375 및 미국 8,759,330에 개시되어 있으며, 이들은 본원에 기재된 신경활성 스테로이드에 대해 본원에 참조로 포함된다.

[0273] 일부 실시양태에서, 치료제는 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 프레그나놀론, 가낙솔론, 알파달론, 알팍살론 및 알로프레그나놀론으로부터 선택된 신경활성 스테로이드)이다.

[0274] 예시적인 신경활성 스테로이드 화합물은 다음을 포함한다:


(화합물 1),

(화합물 2),

(화합물 3),

(화합물 4),

(화합물 5),

(화합물 6),

(화합물 7),

(화합물 8),

(화합물 9),

(화합물 10),

(화합물 11),

(화합물 12),

(화합물 13),

(화합물 14),

[0275]


(화합물 15),

(화합물 16),

(화합물 17),

(화합물 18),

(화합물 19), 및

(화합물 20)

[0276]

[0277] 특정한 실시양태에서, 스테로이드는 각각 프로게스테론 및 데옥시코르티코스테론의 주요 대사물인 3 알파-히드록시-5 알파-프레그난-20-온 (알로프레그나놀론) 및 3 알파,21-디히드록시-5 알파-프레그난-20-온 (알로테트라히드로DOC)을 포함하는 일련의 진정-수면제 3 알파-히드록시 고리 A-환원된 프레그난 스테로이드 중 1종 이상이다. 이들 3 알파-히드록시스테로이드는 전형적 세포내 스테로이드 수용체와 상호작용하지는 않지만, 뇌에서의 주요 억제 신경전달물질인 감마-아미노-부티르산 (GABA)에 대한 수용체에 입체선택적으로 및 고친화도로 결합한다.

[0278] 특정 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 프로게스테론, 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가낙솔론 또는 알팍솔론 또는 다른 프로게스테론 유사체이다. 특정한 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 알로프레그나놀론 또는 그의 유도체이다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 알로프레그나놀론이다. 예시적인 유도체는 (20R)-17베타-(1-히드록시-2,3-부타디에닐)-5알파-안드로스탄-3알파-올 (HBAO)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 추가의 유도체는 WO 2012/127176에 기재되어 있다.

[0279] 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 알로프레그나놀론이다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 가낙솔론이다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 알팍솔론이다.

[0280] 본원에 사용된 바와 같이, 본원에 기재된 신경활성 스테로이드, 예를 들어 "알로프레그나놀론," "가낙솔론" 및 "알팍솔론"은 또한 달리 나타내지 않는 한 개별 거울상이성질체 (우선성 및 좌선성 거울상이성질체)를 포함한 제약상 허용되는 약리학상 활성 유도체 및 그의 제약상 허용되는 염, 거울상이성질체의 혼합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 및 활성 대사물 및 그의 제약상 허용되는 염을 포괄한다. 일부 경우에 거울상이성질체, 유도체 및 대사물의 투여량은 신경활성 스테로이드, 예를 들어 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가낙솔론 또는 알팍솔론의 라세미 혼합물의 상대 활성에 기초하여 조정될 필요가 있을 수 있는 것으로 이해된다.

[0281] 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가낙솔론 또는 알팍솔론)의 친지성 성질은 생체내 투여용으로 제제화하기 위해 상이하게 할 수 있다. 상기 논의된 바와 같이, 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가낙솔론 또는 알팍솔론)는 용해도를 개선시키기 위해 호스트, 예컨대 시클로덱스트린과 함께 제제화될 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가낙솔론 또는 알팍솔론)는 용해도를 개선시키기 위한 시도로 변형될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Kasal et al., J. Med. Chem., 52(7), 2119-215 (2009)]에 기재된 바와 같이 수용해도, 뇌 접근성 및 신경활성 스테로이드의 효력을 증가시키려는 목적으로 위치 16α 상에 극성 기가 도입될 수 있다.

[0282] 신경활성 스테로이드의 가용화

[0283] 일부 신경활성 스테로이드는 제한된 수용해도를 보유한다. 치료 유효 투여량을 전달할 수 있는 제제를 제공하기 위해, 다양한 방법을 사용하여 신경활성 스테로이드의 용해도 및 생체이용률을 증진시킬 수 있다. 예를 들어, 문헌 ["Water-Insoluble Drug Formulation", 2nd Edition, edited by Rong Liu (CRC Press, Boca Raton, FL, 2008)]을 참조한다. 하기 기재된 기술을 사용하여, 1종 이상의 신경활성 스테로이드의 가용화된 제제를 제조할 수 있다.

[0284] 포접 복합체

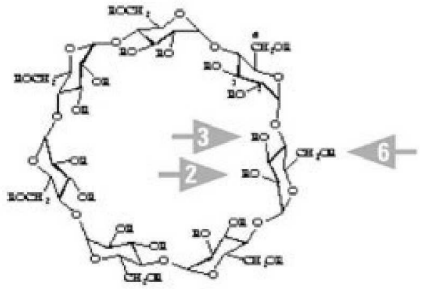
[0285] 신경활성 스테로이드의 용해도는 포접 복합체화 (예를 들어, 호스트-게스트 제제)에 의해 개선될 수 있다. 포접 복합체는 비극성 분자 (즉, 게스트, 예컨대 불량한 수성 안정성을 갖는 약물) 또는 분자의 일부가 또 다른 분자 또는 분자의 군 (즉, 호스트)의 비극성 공동 내에 삽입될 때 형성된다. 호스트 분자 또는 분자들이 우수한 수용해도를 나타내는 경우에, 호스트-게스트 복합체의 용해도는 게스트 단독의 용해도보다 더 클 것이다.

[0286] 1종 이상의 신경활성 스테로이드를 함유하거나 포함하는 포접 복합체는 임의의 적합한 호스트 분자 또는 분자들을 사용하여 형성될 수 있다. 예를 들어, 신경활성 스테로이드의 수용해도는 시클로덱스트린과의 포접 복합체화에 의해 증가될 수 있다. 스테로이드-시클로덱스트린 복합체는 관련 기술분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 미국 특허 번호 7,569,557 (Backensfeld, et al.) 및 미국 특허 출원 공개 번호 US 2006/0058262 (Zoppetti, et al.)를 참조한다.

[0287] 덱스트란은 박테리아 및 효모에 의해 생산된 가용성 폴리사카라이드이다. 이들은 분지점 1, 2에서 전형적으로 α (1-6) 백본 연결의 우세 (>95%) 및 α(1-2), α(1-3) 및 α(1-4) 연결의 다양한 비율을 특징으로 한다. 덱스트린은 α(1-4) 백본 연결만으로 독점적으로 구성된 부분적으로 가수분해된 글루코스 단독중합체이다.

[0288] 시클로덱스트린은 6개 (α-시클로덱스트린), 7개 (β-시클로덱스트린), 8개 (γ-시클로덱스트린), 또는 보다 다수의 α-(1,4)-연결된 글루코스 잔기를 함유하거나 포함하는 시클릭 올리고사카라이드이다. 시클로덱스트린의 히드록실 기는 고리의 외부로 배향되는 반면, 글루코시드의 산소 및 비-상호교환가능한 수소 원자의 2개의 고리는 공동의 내부를 향한다. 그 결과, 시클로덱스트린은 수용해도를 부여하는 친수성 외부와 조합된 소수성 내부 공동을 보유한다. 소수성 약물, 예컨대 신경활성 스테로이드와 조합되는 경우, 신경활성 스테로이드 (즉, 게스트)는 시클로덱스트린 (즉, 호스트)의 소수성 내부에 삽입된다. 호스트-게스트 복합체는 시클로덱스트린 고리의 소수성 외부에 의해 수용해도를 유지한다.

[0289] 신경활성 스테로이드-시클로덱스트린 복합체는 용해도가 허용되면, 하기 기재된 비경구 및 비-비경구 제제 중 어느 것에 혼입될 수 있다. 원하는 경우에, 고체 신경활성 스테로이드-시클로덱스트린 복합체의 수용해도는 동결건조를 통해 및/또는 고체 신경활성 스테로이드-시클로덱스트린 복합체를 마이크로화하는 것을 통해 고체로서 신경활성 스테로이드-시클로덱스트린 복합체를 단리시킴으로써 추가로 증진될 수 있다.



[0290]

[0291] 이러한 시클릭 배향은 외부는 친수성 및 내부는 친지성인 말단절단된 원추 구조를 제공한다. 시클로덱스트린 복합체는 게스트 분자가 부분적으로 또는 완전히 공동의 내부에 함유될 때 형성된다. 모 α-, β- 및 γ-시클로덱스트린 (특히 β)은 제한된 수용해도를 갖고, 비경구로 주어질 때 독성을 나타낸다. 따라서, 비경구로 안전한 CD-유도체를 생성하도록 모 시클로덱스트린 구조는 화학적으로 변형될 수 있다. 변형은 2, 3 또는 6 위치 히드록실 중 1개 이상에서 전형적으로 이루어진다.

[0292] 신경활성 스테로이드-시클로덱스트린 복합체는 바람직하게는 α-시클로덱스트린, β-시클로덱스트린, γ-시클로덱스트린 및 그의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택된 시클로덱스트린으로부터 형성된다. 시클로덱스트린은 마크로사이클의 1급 또는 2급 히드록실 기의 일부 또는 모두, 또는 둘 다가 펜던트 기로 관능화되도록 화학적으로 변형될 수 있다. 적합한 펜던트 기는 1개 이상의 (예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개의) 히드록시, 카르복시, 카르보닐, 아실, 옥시, 옥소로 임의로 치환된 술피닐, 술포닐, 포스페이트, 아실 및 C_1-C_{12} 알킬 기 또는 그의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 이들 알콜 잔기를 변형시키는 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있고, 다수의 시클로덱스트린 유도체는 리간드 파마슈티칼스 (캘리포니아주 라 호야)로부터의 상표명 캡티솔® 하에 입수가능한 술포 부틸 에테르 β-시클로덱스트린을 비롯하여 상업적으로 입수가능하다.

[0293] 신경활성 스테로이드, 예를 들어 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가낙솔론 또는 알팍솔론 제제에 사용하기에 적합한 시클로덱스트린의 예는 본원에 참조로 포함된 미국 특허 번호 5,874,418; 6,046,177; 및 7,635,733에 개시된 시클로덱스트린을 포함할 수 있다. 신경활성 스테로이드 제제에 사용하기에 적합한 시클로덱스트린의 다른 예는 비-독점적으로 α-시클로덱스트린; β-시클로덱스트린; γ-시클로덱스트린; 메틸 α-시클로덱스트린; 메틸 β-시클로덱스트린; 메틸 γ-시클로덱스트린; 에틸 β-시클로덱스트린; 부틸 α-시클로덱스트린; 부틸 β-시클로덱스트린; 부틸 γ-시클로덱스트린; 펜틸 γ-시클로덱스트린; 히드록시에틸 β-시클로덱스트린; 히드록시에틸 γ-시클로덱스트린; 2-히드록시프로필 α-시클로덱스트린; 2-히드록시프로필 β-시클로덱스트린; 2-히드록시프로필 γ-시클로덱스트린; 2-히드록시부틸 β-시클로덱스트린; 아세틸 α-시클로덱스트린; 아세틸 β-시클로덱스트린; 아세틸 γ-시클로덱스트린; 프로피오닐 β-시클로덱스트린; 부티릴 β-시클로덱스트린; 숙시닐 α-시클로덱스트린; 숙시닐 β-시클로덱스트린; 숙시닐 γ-시클로덱스트린; 벤조일 β-시클로덱스트린; 팔미틸 β-시클로덱스트린; 톨루엔술포닐 β-시클로덱스트린; 아세틸 메틸 β-시클로덱스트린; 아세틸 부틸 β-시클로덱스트린; 글루코실 α-시클로덱스트린; 글루코실 β-시클로덱스트린; 글루코실 γ-시클로덱스트린; 말토실 α-시클로덱스트린; 말토실 β-시클로덱스트린; 말토실 γ-시클로덱스트린; α-시클로덱스트린 카르복시메틸에테르; β-시클로덱스트린 카르복시메틸에테르; γ-시클로덱스트린 카르복시메틸에테르; 카르복시메틸에틸 β-시클로덱스트린; 포스페이트 에스테르 α-시클로덱스트린; 포스페이트 에스테르 β-시클로덱스트린; 포스페이트 에스테르 γ-시클로덱스트린; 3-트리메틸암모늄-2-히드록시프로필 β-시클로덱스트린; 술포부틸 에테르 β-시클

로덱스트린; 카르복시메틸 α-시클로덱스트린; 카르복시메틸 β-시클로덱스트린; 카르복시메틸 γ-시클로덱스트린, 및 그의 조합을 포함한다.

[0294] 바람직한 시클로덱스트린은 알킬 시클로덱스트린, 히드록시 알킬 시클로덱스트린, 예컨대 히드록시 프로필 β-시클로덱스트린, 카르복시 알킬 시클로덱스트린 및 술포알킬 에테르 시클로덱스트린, 예컨대 술포 부틸 에테르 β-시클로덱스트린을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0295] 특정한 실시양태에서, 시클로덱스트린은 표면 상에 복수의 전하 (예를 들어, 음성 또는 양성)를 갖는 알파, 베타 또는 감마 시클로덱스트린이다. 보다 특정한 실시양태에서, 시클로덱스트린은 생리학적 pH에서 음으로 하전된 복수의 관능기를 함유하거나 포함하는 β-시클로덱스트린이다. 이러한 관능기의 예는 생리학적 pH에서 음으로 하전된 카르복실산 (카르복실레이트) 기, 술포네이트 (RSO_3^-), 포스포네이트 기, 포스피네이트 기 및 아미노산을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 하전된 관능기는 시클로덱스트린에 직접 결합될 수 있거나 또는 스페이서, 예컨대 알킬렌 쇄에 의해 연결될 수 있다. 알킬렌 쇄 내 탄소 원자의 수는 달라질 수 있지만, 일반적으로 약 1 내지 10개의 탄소, 바람직하게는 1-6개의 탄소, 보다 바람직하게는 1-4개의 탄소이다. 고도의 황산화 시클로덱스트린은 미국 특허 번호 6,316,613에 기재되어 있다.

[0296] 한 실시양태에서, 시클로덱스트린은 복수의 술포부틸 에테르 기로 관능화된 β-시클로덱스트린이다. 이러한 시클로덱스트린은 상표명 캅티솔® 하에 시판된다.

[0297] 캅티솔®은 소듐 술포네이트 염이 부틸 에테르 스페이서 기 또는 술포부틸에테르 (SBE)에 의해 친지성 공동으로부터 이격되어 있는 다가음이온성 베타-시클로덱스트린 유도체이다. 캅티솔®은 단일 화학종은 아니지만, 불순물을 제어하기 위해 일관되게 실시 및 개선된 특허받은 제조 방법에 의해 균일한 패턴으로 지시 및 제어되는 다양한 정도의 치환 및 위치/부위 이성질체의 다수의 중합 구조로 구성된다.

[0298] 캅티솔®은 시클로덱스트린 분자당 6 내지 7개의 술포부틸 에테르 기를 함유한다. 술폰산 기의 매우 낮은 pKa 때문에, 캅티솔®은 생리학상 적합성인 pH 값에서 다수의 음전하를 보유한다. 말단 기 음전하의 반발력에 의해 연결된 4개-탄소 부틸 쇄는 시클로덱스트린 공동의 "확장"을 허용한다. 이는 종종 다른 변형된 시클로덱스트린을 사용하여 달성될 수 있는 것보다 약물 후보에 대한 더 강한 결합을 유발한다. 이는 또한 시클로덱스트린과 양으로 하전된 약물 분자 사이의 이온성 전하 상호작용에 대한 잠재력을 제공한다. 추가로, 이들 유도체는 예외적인 용해도 및 비경구 안전성을 분자에 부여한다. 베타-시클로덱스트린과 관련하여, 캅티솔®은 보다 높은 상호작용 특징 및 50배 개선된 100 그램/100 ml를 초과하는 우수한 수용해도를 제공한다.

[0299] 다른 실시양태에서, 시클로덱스트린은 생리학적 pH에서 음으로 하전된 복수의 관능기를 갖는다. 적합한 양으로 하전된 기는 4급 암모늄 기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 시클로덱스트린은 모노-6(A)-부틸암모늄-6(A)-데옥시-베타-시클로덱스트린 토실레이트 (BuAM-베타-CD) 및 아민- 및 구아니딘- 유도체화된 β-시클로덱스트린 (βCD)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0300] 바람직하게는, 시클로덱스트린은 전체 제제 중 약 0.1% 내지 약 40% w/w, 바람직하게는 약 5% 내지 약 40% w/w, 보다 바람직하게는 약 10% 내지 약 40% w/w, 가장 바람직하게는 약 10% 내지 약 35% w/w의 양으로 존재한다. 특정 실시양태에서, 시클로덱스트린의 농도는 약 15% 내지 약 35% w/w, 바람직하게는 약 20% 내지 약 35% w/w, 보다 바람직하게는 약 30% 내지 약 35% w/w이다. 한 실시양태에서, 제제는 시클로덱스트린, 예를 들어 캅티솔® mL당 약 1 내지 약 2, 바람직하게는 약 1.5 mg 신경활성 스테로이드 (예를 들어, 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가낙솔론, 알팍솔론)를 함유한다.

[0301] 제약 조성물

[0302] 한 측면에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 (또한 "활성 성분"으로 지칭됨) 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 유효량의 활성 성분을 포함한다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 치료 유효량의 활성 성분을 포함한다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 예방 유효량의 활성 성분을 포함한다.

[0303] 본원에 제공된 제약 조성물은 경구 (경장) 투여, 비경구 (주사에 의한) 투여, 직장 투여, 경피 투여, 피내 투여, 척수강내 투여, 피하 (SC) 투여, 정맥내 (IV) 투여, 근육내 (IM) 투여 및 비강내 투여를 포함한 다양한 경로에 의해 투여될 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

[0304] 일반적으로, 본원에 제공된 화합물은 유효량으로 투여된다. 실제 투여되는 화합물의 양은 전형적으로 치료될 상태, 선택된 투여 경로, 투여되는 실제 화합물, 개별 환자의 연령, 체중 및 반응, 환자의 증상의 중증도 등을

포함한 관련 상황에 비추어 의사에 의해 결정될 것이다.

[0305] CNS-장애의 발병을 예방하는데 사용되는 경우에, 본원에 제공된 화합물은 상태가 발생할 위험이 있는 대상체에게, 전형적으로 의사의 권고 및 감독 하에 상기 기재된 투여량 수준에서 투여될 것이다. 특정한 상태가 발생할 위험이 있는 대상체는 일반적으로 상태의 가족력을 갖거나 또는 유전자 검사 또는 스크리닝에 의해 상태가 발생하기 특히 쉬운 것으로 확인된 대상체를 포함한다.

[0306] 본원에 제공된 제약 조성물은 또한 만성으로 투여될 수 있다 ("만성 투여"). 만성 투여는 연장된 기간에 걸친, 예를 들어 3개월, 6개월, 1년, 2년, 3년, 5년 등에 걸친 화합물 또는 그의 제약 조성물의 투여를 지칭하거나 또는 예를 들어 대상체의 나머지 인생 동안 무기한으로 계속될 수 있다. 특정 실시양태에서, 만성 투여는, 예를 들어 연장된 기간에 걸쳐 치료 범위 내에서 혈중 화합물의 일정한 수준을 제공하도록 의도된다.

[0307] 본 발명의 제약 조성물은 다양한 투여 방법을 사용하여 추가로 전달될 수 있다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 제약 조성물은, 예를 들어 혈중 화합물의 농도를 유효 수준으로 상승시키기 위하여 볼루스로서 제공될 수 있다. 볼루스 투여의 위치는 신체 전반에 걸친 목적하는 활성 성분의 전신 수준에 좌우되며, 예를 들어 근육내 또는 피하 볼루스 투여는 활성 성분의 느린 방출을 허용하고, 반면에 정맥에 직접 (예를 들어 IV 점적을 통해) 전달된 볼루스는 혈중 활성 성분의 농도를 유효 수준으로 신속하게 상승시키는 훨씬 더 빠른 전달을 허용한다. 다른 실시양태에서, 제약 조성물은 연속 주입으로서, 예를 들어 IV 점적에 의해 투여되어 대상체의 신체 내 활성 성분의 정상-상태 농도의 유지를 제공할 수 있다. 추가로, 또 다른 실시양태에서, 제약 조성물은 먼저 볼루스 투여로서 투여된 후, 이어서 연속 주입에 의해 투여될 수 있다.

[0308] 경구 투여를 위한 조성물은 벌크 액체 용액 또는 현탁액 또는 벌크 분말의 형태를 취할 수 있다. 그러나, 보다 통상적으로는 조성물은 정확한 투여를 용이하게 하기 위해 단위 투여 형태로 제공된다. 용어 "단위 투여 형태"는 인간 대상체 및 다른 포유동물을 위한 단일 투여량으로서 적합한 물리적 이산 단위를 지칭하고, 각각의 단위는 목적하는 치료 효과를 생성하기 위해 계산된 미리 결정된 양의 활성 물질을 적합한 제약 부형제와 함께 함유한다. 전형적인 단위 투여 형태는 액체 조성물의 사전충전된, 사전측정된 앰플 또는 시린지, 또는 고체 조성물의 경우에는 환제, 정제, 캡슐 등을 포함한다. 이러한 조성물에서, 화합물은 통상적으로 부차적 성분 (약 0.1 내지 약 50 중량% 또는 바람직하게는 약 1 내지 약 40 중량%)이며, 나머지는 다양한 비히클 또는 부형제 및 목적하는 투여 형태의 형성을 돕는 가공 보조제이다.

[0309] 경구 투여의 경우, 1일 1 내지 5회, 특히 2 내지 4회, 전형적으로 3회의 경구 투여가 대표적인 요법이다. 이들 투여 패턴을 사용하면, 각각의 용량은 본원에 제공된 화합물 약 0.01 내지 약 20 mg/kg을 제공하며, 바람직한 용량은 각각 약 0.1 내지 약 10 mg/kg, 특히 약 1 내지 약 5 mg/kg을 제공한다.

[0310] 경피 용량은 일반적으로 주사 용량을 사용하여, 일반적으로 약 0.01 내지 약 20 중량%, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 20 중량%, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 10 중량%, 보다 바람직하게는 약 0.5 내지 약 15 중량% 범위의 양으로 달성되는 것과 유사한 또는 이보다 더 낮은 혈액 수준을 제공하도록 선택된다.

[0311] 주사 용량 수준은 모두 약 1 내지 약 120시간 및 특히 24 내지 96시간 동안 모두 약 0.1 mg/kg/시간 내지 적어도 20 mg/kg/시간의 범위이다. 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg 또는 그 초과의 사전로딩 볼루스가 또한 적절한 정상 상태 수준을 달성하기 위해 투여될 수 있다. 최대 총 용량은 40 내지 80 kg 인간 환자에 대해 약 5 g/일을 초과할 것으로 예상되지 않는다.

[0312] 경구 투여에 적합한 액체 형태는 적합한 수성 또는 비수성 비히클을 완충제, 현탁화제 및 분배제, 착색제, 향미제 등과 함께 포함할 수 있다. 고체 형태는, 예를 들어 하기 성분 또는 유사한 성질의 화합물 중 어느 것을 포함할 수 있다: 결합제, 예컨대 미세결정질 셀룰로스, 트라가칸트 검 또는 젤라틴; 부형제, 예컨대 전분 또는 락토스, 붕해제, 예컨대 알긴산, 프리모겔 또는 옥수수 전분; 윤활제, 예컨대 스테아르산마그네슘; 활택제, 예컨대 콜로이드성 이산화규소; 감미제, 예컨대 수크로스 또는 사카린; 또는 향미제, 예컨대 페퍼민트, 메틸 살리실레이트 또는 오렌지 향미제.

[0313] 주사가능한 조성물은 전형적으로 주사가능한 멸균 염수 또는 포스페이트-완충 염수 또는 관련 기술분야에 공지된 다른 주사가능한 부형제에 기초한다. 상기와 같이, 이러한 조성물 중 활성 화합물은 전형적으로 종종 약 0.05 내지 10 중량%인 부차적 성분이며, 나머지는 주사가능한 부형제 등이다.

[0314] 경피 조성물은 전형적으로 활성 성분(들)을 함유하는 국소 연고 또는 크림으로서 제제화된다. 연고로서 제제화되는 경우에, 활성 성분은 전형적으로 파라핀계 또는 수혼화성 연고 베이스와 조합될 것이다. 대안적으로, 활성 성분은, 예를 들어 수중유 크림 베이스를 갖는 크림 중에 제제화될 수 있다. 이러한 경피 제제는 관련 기술

분야에 공지되어 있으며, 일반적으로 활성 성분 또는 제제의 경피 투과의 안정성을 증진시키기 위해 추가의 성분을 포함한다. 모든 이러한 공지된 경피 제제 및 성분은 본원에 제공된 범주 내에 포함된다.

[0315] 본원에 제공된 화합물은 또한 경피 장치에 의해 투여될 수 있다. 따라서, 경피 투여는 저장소 또는 다공성 막 유형 또는 고체 매트릭스 다양체의 패치를 사용하여 달성될 수 있다.

[0316] 경구로 투여가능하거나, 주사가능하거나 또는 국소로 투여가능한 조성물을 위한 상기 기재된 성분은 단지 대표예이다. 다른 물질 뿐만 아니라 가공 기술 등은 본원에 참조로 포함된 문헌 [Part 8 of Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania]에 제시되어 있다.

[0317] 본 발명의 화합물은 또한 지속 방출 형태로 또는 지속 방출 약물 전달 시스템으로부터 투여될 수 있다. 대표적인 지속 방출 물질의 설명은 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences]에서 찾아볼 수 있다.

[0318] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 산 부가염에 관한 것이다. 제약상 허용되는 염을 제조하는데 사용될 수 있는 산은 비독성 산 부가염, 즉 약리학상 허용되는 음이온을 함유하는 염, 예컨대 히드로클로라이드, 히드로아이오다이드, 히드로브로마이드, 니트레이트, 술페이트, 비술페이트, 포스페이트, 아세테이트, 락테이트, 시트레이트, 타르트레이트, 숙시네이트, 말레에이트, 푸마레이트, 벤조에이트, 파라-톨루엔술포네이트 등을 형성하는 것이다.

[0319] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물, 예를 들어 주사, 예컨대 정맥내 (IV) 투여에 적합한 조성물을 제공한다.

[0320] 제약상 허용되는 부형제는 목적하는 특정한 투여 형태, 예를 들어 주사에 적합하다면, 임의의 및 모든 희석제 또는 다른 액체 비히클, 분산 또는 현탁 보조제, 표면 활성제, 등장화제, 보존제, 윤활제 등을 포함한다. 제약 조성물 작용제의 제제화 및/또는 제조에 대한 일반적 고찰은, 예를 들어 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980), 및 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2005)]에서 찾아볼 수 있다.

[0321] 예를 들어, 주사가능한 제제, 예컨대 멸균 주사가능한 수성 현탁액은 관련 기술분야에 공지된 바에 따라 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 제제화될 수 있다. 사용될 수 있는 예시적인 부형제는 물, 멸균 염수 또는 포스페이트-완충 염수 또는 링거액을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0322] 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 시클로덱스트린 유도체를 추가로 포함한다. 가장 흔한 시클로덱스트린은 치환 또는 비치환된 메틸화, 히드록시알킬화, 아실화 및 술포알킬에테르 치환을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 연결된 당 모이어티 상에 1개 이상의 치환기를 임의로 포함하는, 각각 6, 7 및 8개의 α-1,4-연결된 글루코스 단위로 이루어진 α-, β- 및 ɣ-시클로덱스트린이다. 특정 실시양태에서, 시클로덱스트린은 술포알킬 에테르 β-시클로덱스트린, 예컨대, 예를 들어 또한 캅티솔®로 공지된 술포부틸 에테르 β-시클로덱스트린이다. 예를 들어, 미국 5,376,645를 참조한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 헥사프로필-β-시클로덱스트린을 포함한다. 보다 특정한 실시양태에서, 조성물은 헥사프로필-β-시클로덱스트린 (물 중 10-50%)을 포함한다.

[0323] 주사가능한 조성물은, 예를 들어 박테리아-잔류 필터를 통한 여과에 의해, 또는 사용 전에 멸균수 또는 다른 멸균 주사가능한 매질 중에 용해 또는 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물 형태로 멸균제를 혼입시킴으로써 멸균될 수 있다.

[0324] 일반적으로, 본원에 제공된 화합물은 유효량으로 투여된다. 실제 투여되는 화합물의 양은 전형적으로 치료될 상태, 선택된 투여 경로, 투여되는 실제 화합물, 개별 환자의 연령, 체중, 반응, 환자의 증상의 중증도 등을 포함한 관련 상황에 비추어 의사에 의해 결정될 것이다.

[0325] 조성물은 정확한 투여를 용이하게 하기 위해 단위 투여 형태로 제공된다. 용어 "단위 투여 형태"는 인간 대상체 및 다른 포유동물을 위한 단일 투여량으로서 적합한 물리적 이산 단위를 지칭하고, 각각의 단위는 목적하는 치료 효과를 생성하기 위해 계산된 미리 결정된 양의 활성 물질을 적합한 제약 부형제와 함께 함유한다. 전형적인 단위 투여 형태는 액체 조성물의 사전충전된, 사전측정된 앰플 또는 시린지를 포함한다. 이러한 조성물에서, 화합물은 통상적으로 부차적 성분 (약 0.1 내지 약 50 중량% 또는 바람직하게는 약 1 내지 약 40 중량%)이며, 나머지는 다양한 비히클 또는 담체 및 목적하는 투여 형태의 형성을 돕는 가공 보조제이다.

[0326] 본원에 제공된 화합물은 유일한 활성제로서 투여될 수 있거나 또는 이들은 다른 활성제와 조합되어 투여될 수 있다. 한 측면에서, 본 발명은 본 발명의 화합물과 또 다른 약리학적 활성제의 조합을 제공한다. 조합 투여는, 예를 들어 개별, 순차, 공동 및 교대 투여를 포함한 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 분명한 임의의 기술에 의해 진행될 수 있다.

[0327] 본원에 제공된 제약 조성물의 설명은 주로 인간에 대한 투여에 적합한 제약 조성물에 관한 것이지만, 이러한 조성물은 일반적으로 모든 종류의 동물에 대한 투여에 적합하다는 것이 통상의 기술자에 의해 이해될 것이다. 인간에 대한 투여에 적합한 제약 조성물을 변형시켜 조성물을 다양한 동물에 대한 투여에 적합하게 하는 것은 잘 이해되어 있고, 통상의 숙련된 수의학 약리학자는 이러한 변형을 통상의 실험으로 설계 및/또는 수행할 수 있다. 제약 조성물의 제제 및/또는 제조에 대한 일반적 고찰은, 예를 들어 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2005]에서 찾아볼 수 있다.

[0328] 완충제

[0329] 본원에 기재된 제약 조성물 (예를 들어, 비경구 주사를 위해 제제화된 제약 조성물)은 완충제 (예를 들어, 약 3 내지 약 8 (예를 들어, 약 5 내지 약 7, 약 5.5 내지 약 6.5, 약 5.9 내지 약 6.1)의 pH의 완충제)를 포함할 수 있다. 본원에서 사용된 용어 "완충제", "완충제 시스템" 또는 "완충 성분"은, 통상적으로 적어도 1종의 다른 화합물과 조합되어, 완충 능력, 즉, 원래의 pH (예를 들어, 영향을 받기 전, 예를 들어 강산 또는 강염기에 의해 영향을 받기 전의 pH)의 변화가 상대적으로 거의 없거나 전혀 없으면서, 한계 이내에서, 강산 또는 강염기 (알칼리) 각각의 pH 저하 또는 상승 효과를 중화하는 능력을 나타내는 용액 중의 화학 시스템을 제공하는 화합물을 지칭한다. 예를 들어, 본원에 기재된 완충제는 용액의 pH를 특정 pH 범위로 유지 또는 제어한다. 예를 들어, "완충 능력"은 1 리터 (표준 단위)의 완충제 용액에 첨가되었을 때 pH를 1 단위만큼 변화시키는데 요구되는 강산 또는 강염기 (또는 각각 수소 또는 히드록시드 이온)의 밀리몰 (mM)을 지칭할 수 있다. 이러한 정의로부터, 명시된 양의 산 또는 알칼리의 첨가에 의해 유발되는 용액 중의 pH 변화가 작을수록, 용액의 완충제 능력이 더 크다는 것이 분명하다. 예를 들어, 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania (19th Edition, 1995), Chapter 17, pages 225-227]을 참조한다. 완충제 능력은 완충제 성분의 종류 및 농도에 좌우될 것이다.

[0330] 일부 실시양태에 따르면, 완충 성분은 용액 중에 1 mM, 2 mM, 5 mM, 10 mM, 20 mM, 50 mM, 75 mM, 100 mM, 150 mM, 200 mM, 250 mM 또는 그 초과로 존재한다.

[0331] 바람직한 완충제는 4-2-히드록시에틸-1-피페라진에탄술폰산 (HEPES), 2-{[트리스(히드록시메틸)메틸]아미노}에탄술폰산 (TES), 3-(N-모르폴리노)프로판술폰산 (MOPS), 피페라진-N,N'-비스(2-에탄술폰산) (PIPES), 디메틸아르신산 (카코딜레이트), 시트레이트 (예를 들어, 염수 시트르산나트륨, 시트르산칼륨, 시트르산암모늄), 2-(N-모르폴리노)에탄술폰산 (MES), 포스페이트 (예를 들어, PBS, D-PBS), 숙시네이트 (즉, 2(R)-2-(메틸아미노)숙신산), 아세테이트, 디메틸글루타레이트, 말레에이트, 이미다졸, N-(2-아세트아미도)-2-아미노에탄술폰산 (ACES), N,N-비스(2-히드록시에틸)-2-아미노에탄술폰산 (BES), 비신, 비스-트리스, 보레이트, N-시클로헥실-3-아미노프로판술폰산 (CAPS), 글리신, 3-[4-(2-히드록시에틸)-1-피페라지닐]프로판술폰산 (HEPPS 또는 EPPS), N-[트리스(히드록시메틸)메틸]-3-아미노프로판술폰산, [(2-히드록시-1,1-비스(히드록시메틸)에틸)아미노]-1-프로판술폰산 (TAPS), 트리신, 트리스, 트리스 염기, 트리스 완충제, 트리스-글리신, 트리스-HCl, 콜리딘, 베로날 아세테이트, N-(2-아세트아미도)이미노디아세트산; N-(카르바모일메틸)이미노디아세트산 (ADA), β-히드록시-4-모르폴린프로판술폰산, 3-모르폴리노-2-히드록시프로판술폰산 (MOPSO), 콜라민 클로라이드, 3-(N,N-비스[2-히드록시에틸]아미노)-2-히드록시프로판술폰산 (DIPSO), 아세트아미도글리신, 3-{[1,3-디히드록시-2-(히드록시메틸)-2-프로파닐]아미노}-2-히드록시-1-프로판술폰산 (TAPSO), 피페라진-N,N'-비스(2-히드록시프로판술폰산) (POPSO), N-(2-히드록시에틸)피페라진-N'-(2-히드록시프로판술폰산) (HEPPSO), N-시클로헥실-2-아미노에탄술폰산 (CHES), 2-아미노-메틸-1,3-프로폰디올 (AMPd), 및 글리신아미드를 포함한다.

[0332] 일부 실시양태에서, 완충제는 일양성자산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 완충제는 다양성자산 (예를 들어, 시트레이트 또는 포스페이트)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 완충제는 1종 이상의 물질 (예를 들어, 약산 및 약염기의 염; 약산 및 약산과 강염기와의 염의 혼합물)의 용액이다. 일부 실시양태에서, 완충제는 피페라진 (예를 들어, PIPES, HEPES, POPSO, EPPS)을 포함한다.

[0333] 일부 실시양태에서, 완충제는 비-금속 착물화 화합물 (예를 들어, MES, MOPS, PIPES)을 포함한다.

[0334] 일부 실시양태에서, 완충제는 금속 착물화 화합물 (즉, 금속 킬레이트화제)을 포함한다. 일부 실시양태에서,

금속 킬레이트화제는 시트레이트이다.

[0335] 일부 실시양태에서, 완충제는 시트레이트 완충제이다. 일부 실시양태에서, 완충제는 포스페이트 완충제이다. 일부 실시양태에서, 완충제는 히스티딘 완충제이다.

[0336] 일부 실시양태에서, 완충제는 약 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 5, 10, 20, 50, 100, 200, 250, 500 mM 또는 그 초과의 농도로 존재한다. 일부 실시양태에서, 완충제는 약 1 내지 약 500 mM, 약 1 내지 약 300 mM, 약 1 내지 약 200 mM, 약 1 내지 약 100 mM, 약 1 내지 약 50 mM, 약 10 내지 약 500 mM, 약 10 내지 약 300 mM, 약 10 내지 약 200 mM, 약 10 내지 약 100 mM, 약 10 내지 약 50 mM의 농도로 존재한다.

[0337] 일부 실시양태에서, 완충제는 약 0.01 내지 약 10 mM, 약 0.05 내지 약 5 mM, 약 0.05 내지 약 5 mM, 약 0.1 내지 약 5 mM, 약 0.1 내지 약 3.5 mM의 농도로 존재한다.

[0338] 일부 실시양태에서, 수용액의 pH는 생리학적 pH에서 또는 그 근처에서의 것이다. 바람직하게는, 수성 용액의 pH는 약 3 내지 약 8 (예를 들어, 약 5 내지 약 7, 약 5.5 내지 약 6.5, 약 5.9 내지 약 6.1), 또는 상기 범위 내의 임의의 특정 값이다. 일부 실시양태에서, 수성 용액의 pH는 약 5 내지 약 6.5, 또는 상기 범위 중의 임의의 특정 값 (예를 들어, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4)이다. 일부 실시양태에서, 수성 용액의 pH는 약 6이다. 통상의 기술자는 pH가 용액 중에 포함된 신경활성 스테로이드 및 술포알킬에테르-β-시클로덱스트린의 안정성에 따라 보다 최적인 pH로 조정될 수 있다는 것을 인식할 것이다. 예를 들어, pH는 염산, 인산 또는 유기산, 예컨대 시트르산, 락트산, 말산, 타르타르산, 아세트산, 글루콘산, 숙신산 및 그의 조합으로 조정될 수 있다. 일부 실시양태에서, pH는 염기 (예를 들어, 1 N 수산화나트륨) 또는 산 (예를 들어, 1 N 염산)으로 조정된다.

[0339] 일부 실시양태에서, 완충제는 시트레이트 완충제이고, pH는 약 3 내지 약 8이다. 일부 실시양태에서, 완충제는 시트레이트 완충제이고, pH는 약 3 내지 약 7.4이다. 일부 실시양태에서, 완충제는 시트레이트 완충제이고, pH는 약 5.5 내지 약 6.2이다.

[0340] 일부 실시양태에서, 완충제는 포스페이트 완충제이고, pH는 약 3 내지 약 9이다. 일부 실시양태에서, 완충제는 포스페이트 완충제이고, pH는 약 6.2 내지 약 8.2이다. 일부 실시양태에서, 완충제는 포스페이트 완충제이고, pH는 약 7.4이다.

[0341] 투여, 예를 들어 비경구 투여를 위한 제제

[0342] 본원에 기재된 화합물 (예를 들어, 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가낙솔론, 알팍솔론)은 비경구 투여를 위해 제제화될 수 있다. 바람직한 용량, 투여 형태 또는 투여 방식은 비경구, 예를 들어 비강내로, 협측으로, 정맥내, 근육내, 피하, 복강내, 점막, 설하, 안내 및 국소 (예를 들어, 정맥내 또는 근육내)이다. 또 다른 실시양태에서, 정보 자료는 적합한 대상체, 예를 들어 인간, 예를 들어 본원에 기재된 장애를 갖고 있거나 가질 위험이 있는 인간에게 본원에 기재된 화합물을 투여하기 위한 지침서를 포함할 수 있다. 일부 바람직한 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 비경구 투여를 위해 제제화된다.

[0343] 비경구 제제는 관련 기술분야에 공지되어 있는 기술을 사용하여 수성 조성물로서 제조될 수 있다. 전형적으로, 이러한 조성물은 주사가능한 제제, 예를 들어 용액 또는 현탁액; 주입 전에 재구성 매질의 첨가시 용액 또는 현탁액을 제조하는데 사용하기에 적합한 고체 형태; 에멀젼, 예컨대 유중수 (w/o) 에멀젼, 수중유 (o/w) 에멀젼 및 그의 마이크로에멀젼, 리포솜 또는 에멀솜으로서 제조될 수 있다.

[0344] 일부 실시양태에서, 비경구 제제는 주사가능한 제제로서, 예를 들어 정맥내 투여를 위해 제조된다. 일부 실시양태에서, 비경구 제제는 화합물 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 신경활성 스테로이드, 예를 들어 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가낙솔론, 알팍솔론), 및 시클로덱스트린, 예를 들어 β-시클로덱스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β-시클로덱스트린, 예를 들어 캅티솔®을 포함한다. 일부 실시양태에서, 비경구 제제는 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가낙솔론 또는 알팍솔론 및 술포 부틸 에테르 β-시클로덱스트린, 예를 들어 캅티솔®을 포함한다.

[0345] 담체는, 예를 들어 물 (예를 들어, 주사용수, USP), 에탄올, 1종 이상의 폴리올 (예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜), 오일, 예컨대 식물성 오일 (예를 들어, 땅콩 오일, 옥수수 오일, 참깨 오일 등) 및 그의 조합을 함유하거나 포함하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다.

[0346] 적절한 유동성은, 예를 들어 코팅, 예컨대 레시틴의 사용, 분산액의 경우 요구되는 입자 크기의 유지, 및/또는 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 다수의 경우에, 등장화제, 예를 들어 당 또는 염화나트륨을 포함시

키는 것이 바람직할 것이다.

[0347] 유리 산 또는 염기 또는 그의 약리학상 허용되는 염으로서의 활성 화합물의 용액 및 분산액은 계면활성제, 분산제, 유화제, pH 개질제 및 그의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제와 적합하게 혼합된 물 또는 또 다른 용매 또는 분산 매질 중에서 제조될 수 있다.

[0348] 적합한 계면활성제는 음이온성, 양이온성, 양쪽성 또는 비이온성 표면 활성제일 수 있다. 적합한 음이온성 계면활성제는 카르복실레이트, 술포네이트 및 술페이트 이온을 함유하거나 포함하는 것을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 음이온성 계면활성제의 예는 장쇄 알킬 술포네이트 및 알킬 아릴 술포네이트의 나트륨, 칼륨, 암모늄, 예컨대 소듐 도데실벤젠 술포네이트; 디알킬 소듐 술포숙시네이트, 예컨대 소듐 도데실벤젠 술포네이트; 디알킬 소듐 술포숙시네이트, 예컨대 소듐 비스-(2-에틸티옥실)-술포숙시네이트; 및 알킬 술페이트, 예컨대 소듐 라우릴 술페이트를 포함한다. 양이온성 계면활성제는 4급 암모늄 화합물, 예컨대 벤즈알코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 세트리모늄 브로마이드, 스테아릴 디메틸벤질 염화암모늄, 폴리옥시에틸렌 및 코코넛 아민을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 비이온성 계면활성제의 예는 에틸렌 글리콜 모노스테아레이트, 프로필렌 글리콜 미리스테이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 스테아레이트, 폴리글리세릴-4-올레에이트, 소르비탄 아실레이트, 수크로스 아실레이트, PEG-150 라우레이트, PEG-400 모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌 모노라우레이트, 폴리소르베이트, 폴리옥시에틸렌 옥틸페닐에테르, PEG-1000 세틸 에테르, 폴리옥시에틸렌 트리데실 에테르, 폴리프로필렌 글리콜 부틸 에테르, 폴록사머(Poloxamer)® 401, 스테아로일 모노이소프로판올아미드 및 폴리옥시에틸렌 수소화 탈로우 아미드를 포함한다. 양쪽성 계면활성제의 예는 소듐 N-도데실-β-알라닌, 소듐 N-라우릴-β-이미노디프로피오네이트, 미리스토암포아세테이트, 라우릴 베타인 및 라우릴 술포베타인을 포함한다.

[0349] 제제는 미생물의 성장을 방지하기 위해 보존제를 함유할 수 있다. 적합한 보존제는 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산 및 티메로살을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 제제는 활성제(들)의 분해를 방지하기 위해 항산화제를 또한 함유할 수 있다.

[0350] 일부 실시양태에서, 제제는 전형적으로 재구성시에 비경구 투여를 위해 pH 3-9로 완충된다. 적합한 완충제는 포스페이트 완충제, 아세테이트 완충제, 시트레이트 완충제 또는 본원에 기재된 다른 것을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0351] 수용성 중합체는 종종 비경구 투여를 위한 제제에 사용된다. 적합한 수용성 중합체는 폴리비닐피롤리돈, 덱스트란, 카르복시메틸셀룰로스 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0352] 멸균 주사가능한 용액은 요구되는 양의 활성 화합물을, 필요한 경우, 상기 열거된 부형제 중 1종 이상과 적절한 용매 또는 분산 매질 중에 혼입시킨 후, 여과 멸균함으로써 제조할 수 있다. 일반적으로, 분산액은 염기성 분산 매질 및 상기 열거된 성분 중 필요한 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클에 다양한 멸균된 활성 성분을 혼입시킴으로써 제조된다. 멸균 주사가능한 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우에, 바람직한 제조 방법은 활성 성분 플러스 그의 이전 멸균-여과된 용액으로부터의 임의의 추가의 목적하는 성분의 분말을 생성하는 진공-건조 및 동결-건조 기술이다. 분말은 입자가 사실상 다공성인 이러한 방식으로 제조될 수 있으며, 이는 입자의 용해를 증가시킬 수 있다. 다공성 입자를 제조하는 방법은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다.

[0353] 본원에 기재된 비경구 제제는 즉시 방출, 지연 방출, 연장 방출, 펄스형 방출 및 그의 조합을 포함한 제어 방출을 위해 제제화될 수 있다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 시클로덱스트린, 예를 들어 β-시클로덱스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β-시클로덱스트린, 예를 들어 캅티솔®을 포함하는 조성물 중에 제공된다.

[0354] 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 0.1 내지 10 mg/mL 신경활성 스테로이드의 농도로 제공된다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 0.1, 0.5, 1, 1.25, 2.5, 3.75, 5, 6.25, 7.5, 8, 9 또는 10 mg/mL 신경활성 스테로이드의 농도로 제공된다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 1.25 mg/mL 신경활성 스테로이드의 농도로 제공된다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 2.5 mg/mL 신경활성 스테로이드의 농도로 제공된다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 3.75 mg/mL 신경활성 스테로이드의 농도로 제공된다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 5 mg/mL 신경활성 스테로이드의 농도로 제공된다.

[0355] 일부 실시양태에서, 시클로덱스트린은 조성물의 부피당 1-30 중량%, 2-18 중량%, 10-15 중량%의 시클로덱스트린으로 조성물 중에 존재한다. 일부 실시양태에서, 시클로덱스트린은 조성물의 부피당 1, 2.5, 5, 10, 12, 13, 15, 25 또는 30 중량%의 시클로덱스트린으로 조성물 중에 존재한다. 일부 실시양태에서, 시클로덱스트린은 조성물의 부피당 12 중량%의 시클로덱스트린으로 조성물 중에 존재한다. 일부 실시양태에서, 시클로덱스트린은

조성물의 부피당 25 중량%의 시클로덱스트린으로 조성물 중에 존재한다.

[0356] 일부 실시양태에서, 시클로덱스트린은 조성물의 부피당 1-30 중량%, 2-18 중량%, 10-15 중량% 또는 20-30 중량%의 시클로덱스트린으로 조성물 중에 존재하고, 신경활성 스테로이드는 0.1, 0.5, 1, 1.25, 2.5, 3.75, 5, 6.25, 7.5, 8, 9 또는 10 mg/mL 신경활성 스테로이드의 농도로 제공된다. 일부 실시양태에서, 시클로덱스트린은 조성물의 부피당 1, 2.5, 5, 10, 12, 13, 15, 25 또는 30 중량%의 시클로덱스트린으로 조성물 중에 존재하고, 신경활성 스테로이드는 0.1, 0.5, 1, 1.25, 2.5, 3.75, 5, 6.25, 7.5, 8, 9 또는 10 mg/mL 신경활성 스테로이드의 농도로 제공된다. 일부 실시양태에서, 시클로덱스트린은 조성물의 부피당 12 중량%의 시클로덱스트린으로 조성물 중에 존재하고, 신경활성 스테로이드는 5 mg/mL 신경활성 스테로이드의 농도로 제공된다. 일부 실시양태에서, 시클로덱스트린은 조성물의 부피당 25 중량%의 시클로덱스트린으로 조성물 중에 존재하고, 신경활성 스테로이드는 5 mg/mL 신경활성 스테로이드의 농도로 제공된다. 일부 실시양태에서, 시클로덱스트린은 조성물의 부피당 12 중량%의 시클로덱스트린으로 조성물 중에 존재하고, 신경활성 스테로이드는 3.75 mg/mL 신경활성 스테로이드의 농도로 제공된다. 일부 실시양태에서, 시클로덱스트린은 조성물의 부피당 12 중량%의 시클로덱스트린으로 조성물 중에 존재하고, 신경활성 스테로이드는 2.5 mg/mL 신경활성 스테로이드의 농도로 제공된다. 일부 실시양태에서, 시클로덱스트린은 조성물의 부피당 12 중량%의 시클로덱스트린으로 조성물 중에 존재하고, 신경활성 스테로이드는 1.25 mg/mL 신경활성 스테로이드의 농도로 제공된다.

[0357] 투여량 및 약동학

[0358] 본원에 기재된 조성물은 치료 유효량의 신경활성 스테로이드, 예컨대 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가낙솔론 또는 알팍솔론; 및 시클로덱스트린, 예를 들어 β-시클로덱스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β-시클로덱스트린, 예를 들어 캅티솔®을 포함하며, 이는 비경구 투여에 적합한 투여 형태로 제공된다. 본원에 기재된 조성물은 치료 유효량의 신경활성 스테로이드, 예컨대 프레그나놀론, 알로프레그나놀론, 알파달론, 가낙솔론 또는 알팍솔론; 및 시클로덱스트린, 예를 들어 β-시클로덱스트린, 예를 들어 술포 부틸 에테르 β-시클로덱스트린, 예를 들어 캅티솔®을 포함하며, 이는 경구 투여에 적합한 투여 형태로 제공된다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 알로프레그나놀론이다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 중수소화 알로프레그나놀론이다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 에스트롤이다. 일부 실시양태에서, 신경활성 스테로이드는 WIPO 공개 번호 WO2013/188792, WO 2013/056181, WO2015/010054, WO2014/169832, WO2014/169836, WO2014/169833, WO2014/169831, WO2015/027227, WO 2014/100228, 미국 특허 번호 5,232,917, US 8,575,375 및 US 8,759,330에 개시된 신경활성 스테로이드로부터 선택된다.

[0359] 곡선하 면적 (AUC)은 참조 신경활성 스테로이드 표준물의 IV 투여 후에 주어진 시간에 걸쳐 신경활성 스테로이드의 혈청 농도 (nmol/L)를 따라가는 곡선하 면적을 지칭한다. "참조 신경활성 스테로이드"는 목적하는 긍정적 효과, 즉 신경활성 스테로이드의 투여 없이 관찰된 것과 관련하여 개선된 긍정적 치료 반응을 달성하기 위해 진전 (예를 들어, 본태성 진전), 우울증 (예를 들어, 산후 우울증) 또는 불안 장애를 갖는 인간 대상체에게 투여될 총 매시간 신경활성 스테로이드 용량의 결정을 위한 기준으로서의 역할을 하는 신경활성 스테로이드의 제제로 의도된다. 한 실시양태에서, 투여될 신경활성 스테로이드의 용량은 약 100 ng/mL 내지 약 1000 ng/mL, 약 1100 ng/mL 내지 약 1450 ng/mL, 100 ng/mL 내지 약 250 ng/mL, 약 200 ng/mL 내지 약 350 ng/mL, 약 300 ng/mL 내지 약 450 ng/mL, 약 350 ng/mL 내지 약 450 ng/mL, 약 400 ng/mL 내지 약 550 ng/mL, 약 500 ng/mL 내지 약 650 ng/mL, 약 600 ng/mL 내지 약 750 ng/mL, 약 700 ng/mL 내지 약 850 ng/mL, 약 800 ng/mL 내지 약 950 ng/mL, 약 900 ng/mL 내지 약 1050 ng/mL, 약 1000 ng/mL 내지 약 1150 ng/mL, 약 100 ng/mL 내지 약 1250 ng/mL, 약 1200 ng/mL 내지 약 1350 ng/mL, 약 1300 ng/mL 내지 약 1500 ng/m의 신경활성 스테로이드의 최종 혈청 수준을 제공한다. 구체적 실시양태에서, 신경활성 스테로이드의 혈청 수준은 약 100 ng/mL, 250 ng/mL, 300 ng/mL, 350 ng/mL, 360 ng/mL, 370 ng/mL, 380 ng/mL, 390 ng/mL, 400 ng/mL, 410 ng/mL, 420 ng/mL, 430 ng/mL, 440 ng/mL, 450 ng/mL, 500 ng/mL, 750 ng/mL, 900 ng/mL, 1200 ng/mL, 1400 ng/mL, 또는 1600 ng/mL이다.

[0360] 한 실시양태에서, 투여될 신경활성 스테로이드의 용량은 약 100 nmol/L 내지 약 5000 nmol/L, 약 100 nmol/L 내지 약 2500 nmol/L, 약 100 nmol/L 내지 약 1000 nmol/L, 100 nmol/L 내지 약 500 nmol/L, 약 100 nmol/L 내지 약 250 nmol/L, 약 100 nmol/L 내지 약 200 nmol/L, 약 125 nmol/L 내지 약 175 nmol/L. 또는 약 140 nmol/L 내지 약 160 nmol/L의 신경활성 스테로이드의 최종 혈청 수준을 제공한다. 구체적 실시양태에서, 신경활성 스테로이드의 혈청 수준은 약 100 nmol/L, 125 nmol/L, 150 nmol/L, 175 nmol/L, 200 nmol/L, 250 nmol/L, 300 nmol/L, 350 nmol/L, 500 nmol/L, 750 nmol/L, 1000 nmol/L, 1500 nmol/L, 2000 nmol/L, 2500

nmol/L, 또는 5000 nmol/L이다.

[0361] 대상체에게, 예를 들어 치료제 (예를 들어, 본원에 기재된 신경활성 스테로이드) 또는 치료제를 포함하는 조성물을, 예를 들어 IV 주입에 의해 투여하는 방법이 본원에 제공된다.

[0362] 한 실시양태에서, 주입은 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7일에 걸쳐 이루어진다. 한 실시양태에서, 주입은 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7일의 과정에 걸쳐 이루어진다.

[0363] 일부 실시양태에서, 주입은 볼루스 주입 (예를 들어, 단일 용량, 단일 주입)이다. 일부 실시양태에서, 주입은 복수의 볼루스 주입 (예를 들어, 다중 볼루스 주입, 예를 들어 1회 초과의 볼루스 주입, 예를 들어 2, 3, 4, 5회 또는 그 초과의 볼루스 주입)이다. 일부 실시양태에서, 복수의 볼루스 주입은 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월 또는 그 초과 내에 투여된다. 일부 실시양태에서, 주입은 간헐적 주입 (예를 들어, 불규칙적인 간격으로 이루어지는 주입)이다. 일부 실시양태에서, 주입은 연속 주입이다. 일부 실시양태에서, 방법은 복수의 주입을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 제1, 제2, 및 제3 주입을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 주입의 투여는 제1 주입의 투여 시작 또는 종료 후 90, 60, 30, 10, 또는 5분 이하에 시작된다. 일부 실시양태에서, 제2 주입은 제1 주입의 투여 시작 또는 종료 후 0 내지 90, 0 내지 60, 0 내지 30, 0 내지 10, 또는 0 내지 5분에 시작된다. 일부 실시양태에서, 제2 주입은 제1 주입의 투여 종료 후 60, 30, 20, 10, 5, 4, 3, 2 또는 1분 이하에 시작된다. 일부 실시양태에서, 제2 주입은 제1 주입의 투여 종료시에 시작된다. 일부 실시양태에서, 제1 주입 및 제2 주입의 개시는 동일한 전달 장치, 예를 들어 동일한 캐뉼라 또는 저장소를 사용하여 수행된다.

[0364] 일부 실시양태에서, 전달된 신경활성 스테로이드 양/단위 시간은 제1 주입 동안 달라진다. 한 실시양태에서, 제1 (단계적-증가) 주입은 제2 (유지) 주입보다 더 적은 신경활성 스테로이드 양/단위 시간을 전달한다. 한 실시양태에서, 제1 (단계적-증가) 주입은 복수의 단계 용량을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 각각의 후속 단계 용량은 그의 선행 단계 용량보다 더 많은 신경활성 스테로이드 양/단위 시간을 전달한다.

[0365] 한 실시양태에서, 상기 제3 주입은 5 내지 20시간, 8 내지 16시간, 10 내지 15시간, 또는 10 내지 13시간의 기간 동안 투여된다. 한 실시양태에서, 상기 제1 주입은 12 +/- 2시간 동안 투여된다. 한 실시양태에서, 상기 제1 주입은 12시간 동안 투여된다.

[0366] 한 실시양태에서, 전달된 신경활성 스테로이드 양/단위 시간은 제1 주입 동안 달라진다.

[0367] 한 실시양태에서, 상기 단계적-증가 용량을 투여하는 것은 연속적으로 증가하는 양의 신경활성 스테로이드 또는 신경활성 스테로이드를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 상기 단계적-증가 용량을 투여하는 것은 연속적으로 증가하는 신경활성 스테로이드 양/단위 시간을 투여하는 것을 포함한다.

[0368] 한 실시양태에서, 방법은 제1, 제2 및 제3 단계 용량을 포함한다.

[0369] 한 실시양태에서, 상기 제1 단계 용량은 5-50 μg/kg/시간 (예를 들어, 21.5 μg/kg/시간)의 신경활성 스테로이드 양/단위 시간으로 투여된다. 한 실시양태에서, 상기 제1 단계 용량은 5-50 μg/kg/시간, 10-40 μg/kg/시간, 20-30 μg/kg/시간, 20 μg/kg/시간, 21 μg/kg/시간, 22 μg/kg/시간, 또는 21.5 μg/kg/시간의 신경활성 스테로이드 양/단위 시간으로 투여된다. 한 실시양태에서, 상기 제1 단계 용량은 30 μg/kg/시간의 신경활성 스테로이드 양/단위 시간으로 투여된다. 한 실시양태에서, 상기 제2 단계 용량은 10-100 μg/kg/시간 (예를 들어, 43 μg/kg/시간)의 신경활성 스테로이드 양/단위 시간으로 투여된다. 한 실시양태에서, 상기 제2 단계 용량은 10-100 μg/kg/시간, 20-70 μg/kg/시간, 30-50 μg/kg/시간, 42 μg/kg/시간, 43 μg/kg/시간, 또는 44 μg/kg/시간의 신경활성 스테로이드 양/단위 시간으로 투여된다. 한 실시양태에서, 상기 제2 단계 용량은 60 μg/kg/시간의 신경활성 스테로이드 양/단위 시간으로 투여된다. 한 실시양태에서, 상기 제3 단계 용량은 25-150 μg/kg/시간의 신경활성 스테로이드 양/단위 시간으로 투여된다. 한 실시양태에서, 상기 제3 단계 용량은 25-150 μg/kg/시간, 40-100 μg/kg/시간, 60-70 μg/kg/시간, 63 μg/kg/시간, 64 μg/kg/시간, 65 μg/kg/시간, 또는 64.5 μg/kg/시간의 신경활성 스테로이드 양/단위 시간으로 투여된다. 한 실시양태에서, 상기 제3 단계 용량은 90 μg/kg/시간의 신경활성 스테로이드 양/단위 시간으로 투여된다. 한 실시양태에서, 신경활성 스테로이드가 알로프레그나놀론인 경우에, 제1 단계 용량, 제2 단계 용량 및 제3 단계 용량은 간헐적 주입에 의해 투여되며, 여기서 상기 제1 단계 용량은 30 μg/kg/시간의 신경활성 스테로이드 양/단위 시간으로 투여되고, 상기 제2 단계 용량은 60 μg/kg/시간의 신경활성 스테로이드 양/단위 시간으로 투여되고, 상기 제3 단계 용량은 90 μg/kg/시간의 신경활성 스테로이드 양/단위 시간으로 투여된다. 한 실시양태에서, 신경활성 스테로이드가 알로프레그나놀론인 경우에, 제1 단계 용량 및 제2 단계 용량은 간헐적 주입에 의해 투여되며, 여기서

상기 제1 단계 용량은 30 μg/kg/시간의 신경활성 스테로이드 양/단위 시간으로 투여되고, 상기 제2 단계 용량은 60 μg/kg/시간의 신경활성 스테로이드 양/단위 시간으로 투여된다.

[0370] 한 실시양태에서, 제3 (단계적-감소/하향 점감) 주입은 제2 (유지) 주입보다 더 적은 신경활성 스테로이드 양/단위 시간을 전달한다. 한 실시양태에서, 제3 (단계적-감소/하향 점감) 주입은 복수의 단계 용량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 각각의 후속 단계 용량은 그의 선행 단계 용량보다 더 낮은 신경활성 스테로이드 양/단위 시간을 전달한다. 한 실시양태에서, 제3 주입은 5 내지 20시간, 8 내지 16시간, 10 내지 15시간, 또는 10 내지 13시간의 기간 동안 투여된다. 한 실시양태에서, 상기 제3 주입은 12 +/- 2시간 동안 투여된다. 한 실시양태에서, 상기 제3 주입은 12시간 동안 투여된다.

[0371] 한 실시양태에서, 상기 하향 점감 용량을 투여하는 것은 연속적으로 감소하는 양의 신경활성 스테로이드를 투여하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 상기 하향 점감 용량을 투여하는 것은 연속적으로 감소하는 신경활성 스테로이드 양/단위 시간을 투여하는 것을 포함한다.

[0372] 한 실시양태에서, 방법은 제1, 제2 및 제3 단계 용량을 포함한다.

[0373] 한 실시양태에서, 상기 제1 단계 용량은 25-150 μg/kg/시간 (예를 들어, 30 μg/kg/시간)의 신경활성 스테로이드 양/단위 시간으로 투여된다. 한 실시양태에서, 상기 제1 단계 용량은 25-150 μg/kg/시간, 40-100 μg/kg/시간, 60-70 μg/kg/시간, 63 μg/kg/시간, 64 μg/kg/시간, 65 μg/kg/시간, 또는 64.5 μg/kg/시간의 신경활성 스테로이드 양/단위 시간으로 투여된다. 한 실시양태에서, 상기 제2 단계 용량은 10-100 μg/kg/시간 (예를 들어, 43 μg/kg/시간)의 신경활성 스테로이드 양/단위 시간으로 투여된다. 한 실시양태에서, 상기 제2 단계 용량은 10-100 μg/kg/시간, 20-70 μg/kg/시간, 30-50 μg/kg/시간, 42 μg/kg/시간, 43 μg/kg/시간, 또는 44 μg/kg/시간의 신경활성 스테로이드 양/단위 시간으로 투여된다. 한 실시양태에서, 상기 제3 단계 용량은 5-50 μg/kg/시간 (예를 들어, 21.5 μg/kg/시간)의 신경활성 스테로이드 양/단위 시간으로 투여된다. 한 실시양태에서, 상기 제3 단계 용량은 5-50 μg/kg/시간, 10-40 μg/kg/시간, 20-30 μg/kg/시간, 20 μg/kg/시간, 21 μg/kg/시간, 22 μg/kg/시간, 또는 21.5 μg/kg/시간의 신경활성 스테로이드 양/단위 시간으로 투여된다.

[0374] 한 실시양태에서, 방법은 50-150 μg/kg/시간 (예를 들어, 86 μg/kg/시간 또는 60 μg/kg/시간)의 신경활성 스테로이드의 제2/유지 주입의 투여를 포함한다. 한 실시양태에서, 제2/유지 주입은 50-150 μg/kg/시간, 60-100 μg/kg/시간, 70-90 μg/kg/시간, 85 μg/kg/시간, 86 μg/kg/시간, 또는 87 μg/kg/시간이다. 한 실시양태에서, 상기 제2/유지 주입은 5 내지 80시간, 10 내지 70시간, 20 내지 50시간, 또는 30 내지 40시간인 기간 동안 투여된다. 한 실시양태에서, 상기 제2/유지 주입은 36+/-5시간 동안 투여된다. 한 실시양태에서, 상기 제2/유지 주입은 36시간 동안 투여된다. 한 실시양태에서, 상기 제2/유지 주입의 혈장 농도는 사전선택된 시간에, 예를 들어 상기 제2/유지 주입의 개시 후 10, 15, 20, 30, 45, 60분, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24시간, 2, 3, 4일에 측정된다. 한 실시양태에서, 상기 제2/유지 주입은, 예를 들어 사전선택된 시간에, 예를 들어 상기 제2/유지 주입의 개시 후 10, 15, 20, 30, 45, 60분, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24시간, 2, 3, 4일에 측정시에, 150 nM의 혈장 농도를 유발한다. 한 실시양태에서, 상기 제2/유지 주입은 전체 제2/유지 주입에 걸쳐 동일한 신경활성 스테로이드 양/단위 시간으로 투여된다.

[0375] 한 실시양태에서, 상기 제1 단계 용량은 제2/유지 주입의 10 내지 40% (예를 들어, 25%)이고; 상기 제2 단계 용량은 제2/유지 주입의 30 내지 70% (예를 들어, 50%)이고; 상기 제3 단계 용량은 제2/유지 주입의 60 내지 90% (예를 들어, 75%)이다. 한 실시양태에서, 상기 제1 단계 용량은 제2/유지 주입의 60 내지 90% (예를 들어, 75%)이고; 상기 제2 단계 용량은 제2/유지 주입의 30 내지 70% (예를 들어, 50%)이고; 상기 제3 단계 용량은 제2/유지 주입의 10 내지 40% (예를 들어, 25%)이다. 한 실시양태에서, 상기 제1 단계 용량으로 전달된 신경활성 스테로이드 양/단위 시간은 상기 제2/유지 주입으로 전달된 신경활성 스테로이드 양/단위 시간의 10 내지 40% (예를 들어, 25%)이고; 상기 제2 단계 용량으로 전달된 신경활성 스테로이드 양/단위 시간은 상기 제2/유지 주입으로 전달된 신경활성 스테로이드 양/단위 시간의 30 내지 70% (예를 들어, 50%)이고; 상기 제3 단계 용량으로 전달된 신경활성 스테로이드 양/단위 시간은 상기 제2/유지 주입으로 전달된 신경활성 스테로이드 양/단위 시간의 60 내지 90% (예를 들어, 75%)이다. 한 실시양태에서, 상기 제1 단계 용량으로 전달된 신경활성 스테로이드 양/단위 시간은 상기 제2/유지 주입으로 전달된 신경활성 스테로이드 양/단위 시간의 60 내지 90% (예를 들어, 75%)이고; 상기 제2 단계 용량으로 전달된 신경활성 스테로이드 양/단위 시간은 상기 제2/유지 주입으로 전달된 신경활성 스테로이드 양/단위 시간의 30 내지 70% (예를 들어, 50%)이고; 상기 제3 단계 용량으로 전달된 신경활성 스테로이드 양/단위 시간은 상기 제2/유지 주입으로 전달된 신경활성 스테로이드 양/단위 시간의 10 내지 40% (예를 들어, 25%)이다.

[0376] 실시예

[0377] 본원에 기재된 발명이 보다 완전히 이해될 수 있도록, 하기 실시예가 제시된다. 본 출원에 기재된 합성 및 생물학적 실시예는 본원에 제공된 화합물, 제약 조성물 및 방법을 예시하기 위해 제공되며, 어떤 방식으로도 그의 범주를 제한하는 것으로서 해석되지 않아야 한다. 하기 일부 표 (즉, 표 10, 표 11, 표 12, 표 13 및 표 14)에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물 9는 또한 "화학식 I"로 명명될 수 있다.

[0378] 실시예 1. 화합물 9를 사용한 비임상 연구

[0379] GABAA 양성 알로스테릭 조정제 화합물 9는 전임상 항경련제 모델에서 경구 활성이었으며, 화학경련제, 전경련제 자극 및 유전적 소인을 포함한 다양한 자극으로부터 비롯되는 발작을 억제하였다. 화합물 9는 과장된 약리학의 징후로서 진정 및 운동실조를 유발하였다. 화합물을 개에서는 HPBCD 및 래트에서는 라브라솔(Labrasol)® 중의 용액으로서 화합물 9의 매일 투여를 사용하는 14-일 래트 및 개 독성학 연구에서 평가하였다.

[0380] 래트에서의 NOAEL은 3 mg/kg (암컷) 및 22.5 mg/kg (수컷)이고, 개에서는 2.5 mg/kg이었다. 주요 독성학 연구에서 개 또는 래트에 어떤 유해 효과도 없었다. 과장된 약리학과 관련된 것으로 의심된 독성동태학적 연구에서는 고용량에서 1마리의 암컷 래트에서의 단일 사망이 관찰되었다.

[0381] 실시예 2. 건강한 지원자에서의 화합물 9 경구 용액의 최대 허용 용량 (MTD), 약동학 및 약역학, 및 본태성 진전을 갖는 대상체에서의 화합물 9의 안전성, 내약성 및 약동학을 결정하기 위한 I상, 이중-맹검, 위약-대조, 단일 상승 용량 연구.

[0382] 목적

[0383] 18-55세의 건강한 지원자에서 화합물 9 경구 용액의 최대 허용 용량 (MTD)을 결정하기 위함. 건강한 지원자에서:

[0384] ● 화합물 9 경구 용액의 안전성 및 내약성을 평가하기 위함;

[0385] ● 화합물 9 경구 용액 (음식물 존재 및 부재)의 단일 용량의 약동학 (PK) 프로파일을 평가하기 위함;

[0386] ● 화합물 9 대사물의 혈장 농도 및 화합물 9의 소변 농도를 조사하기 위함;

[0388] ● EEG 및 정신운동 시험을 사용하여 화합물 9 경구 용액 MTD의 약역학적 효과를 평가하기 위함; 본태성 진전을 갖지만 이외에는 건강한 대상체에서:

[0389] ● 화합물 9의 안전성, 내약성 및 약동학 (PK)을 평가하기 위함.

[0390] 물질 및 방법

[0391] 화합물 9 경구 용액은 40% HPBCD 및 0.0025 % 수크랄로스를 함유하는 화합물 9 약물 물질의 1 mg/mL 및 6 mg/mL 스톡 수용액으로서 제조되었다. 1 mg/mL 및 6 mg/mL 스톡 화합물 9 경구 용액은 병 안의 화합물 9 약물 물질 분말 및 병 안의 부형제(들) (cGMP 조건 하에 제조됨)로부터 배합되고, 투여를 위한 준비로 임상 장소에서 추가로 혼합되었다. 위약은 각각의 용량 코호트에서 연구 약물에 매칭될 것이다.

[0392] 스톡 화합물 9 경구 용액 1 mg/mL 및 6 mg/mL에 대한 배치 조성

[0393] 대상체 용량은 한 번에 전부 삼켜지도록 대략 40 mL 경구 용액, 이어서 투여 병을 헹구는데 사용된 대략 200 mL의 물로서 제조될 것이다. 대략 40 mL 경구 용액을 삼키는 시작 시간이 모든 평가에 대한 제0 시점이다.

[0394] SAD 코호트: 각각의 SAD 코호트에서, 대상체는 맹검 방식으로 화합물 9 (6명의 대상체) 또는 위약 (2명의 대상체)을 제공받도록 무작위로 배정될 것이다. 코호트 1은 용량 1을 제공받을 것이고, 코호트 2는 용량 2를 제공받는 등일 것이다.

[0395] 음식물 코호트: 화합물 9 단일 용량 MTD가 확인된 후에, 대상체는 개방-표지 방식으로 확인된 MTD의 50%에 가장 근사치인 용량으로 치료될 것이다.

[0396] EEG 코호트: 단일 용량 MTD가 결정된 후에, 대상체의 EEG 코호트는 MTD의 화합물 9 경구 용액 또는 위약을 제공받거나 또는 MTD의 50%에 가장 근사치인 SAD로부터의 용량 또는 위약을 제공받도록 1:1, 맹검 방식으로 무작위로 배정될 것이다. 이어서 대상체는 대략 1주 후에 클리닉으로 복귀하고 그의 코호트 내의 다른 치료로 교차될

것이다.

[0397] 본태성 진전 코호트: 단일 용량 MTD가 결정된 후에, 본태성 진전 코호트는 개방-표지 방식으로 MTD에 근사치인 용량으로의 화합물 9 경구 용액을 제공받도록 배정될 것이다.

[0398] 이 I상 연구에 대한 최대 권장 출발 용량은 0.25 mg이다. 용량은 하기 섹션에 기재된 안전성 검토 위원회 (SRC) 용량 증량 결정에 따라 보정될 수 있는 하기 제시된 용량 증량 계획에 기초하여 각각의 코호트에 대해 준비될 것이다.

[0399] 표 1. 용량 증량 계획

[0400]

코호트	이전 코호트로부터의 최대 제안된 증량	화학식 (I) 최대 계획된 용량(mg)	HPBCD 용량 g (wt %)	투여된 실제 용량 (mg)
1	N / A	0.25	0.113 (0.28%)	0.25
2	3x	0.75	0.343 (0.86%)	0.75
3	3x	2	0.910 (2.3%)	2
4	3x	6	0.460 (1.1%)	5.5
5	2x	12	0.910 (2.3%)	11
6	2x	24	1.83 (4.6%)	22
7	2x	48	3.66 (9.1%)	44
8	2x	96	7.31 (18.3%)	66
9	N/A	N/A	4.19 (10.47%)	55
10 (음식물)	N/A	MTD의 50%	1.83 (4.6%)	22
11A (EEG)	N/A	MTD의 50%	1.83 (4.6%)	22
11B (EEG)	N/A	MTD	4.19 (10.47%)	55
12 (ET)	N/A	MTD	4.19 (10.47%)	55

[0401] 연구 설계

[0402] 이 4-파트 연구는 화합물 9의 단일 용량의 효과를 평가할 것이다. 연구의 초기 파트는 화합물 9 경구 용액의 최대 허용 용량 (MTD) 및 약동학 (PK) 프로파일을 확인하려는 목적을 갖는 건강한 성인 지원자에서의 이중-맹검, 위약-대조 단일 상승 용량 (SAD) 설계이다. 다음 용량으로의 상승은 단지 안전성 및 PK 데이터가 안전성 검토 위원회 (SRC)에 의해 검토되고 용량을 증가시키는 것이 안전하다는 동의에 도달한 후에만 착수될 것이다. SRC는 대상체 및/또는 코호트를 완료된 안전성 검토에 기초하여 맹검해제하는데 SRC가 동의하지 않는 한 어떤 맹검해제 PK 데이터도 제공받지 않을 것이다.

[0403] 연구의 제2 파트는 원래 이 용량을 시험한 동일한 코호트에서 표준 식사의 소비 후에 MTD의 50%에 가장 근사치인 단일 용량의 PK 프로파일을 관찰함으로써 음식물 영향을 평가할 것이고; 이 용량 수준은 안전성 이유로 조정될 수 있다.

[0404] 연구의 제3 파트에서, 중추 신경계 (CNS)에 대한 화합물 9의 약역학적 효과는 뇌파계 (EEG) 및 CNS 효과를 나타내는 다른 시험을 사용하여 공복 대상체의 2개의 코호트에서 평가될 것이다. 하나의 EEG 코호트에서, 대상체는 MTD 또는 위약을 제공받은 다음, 클리닉으로 복귀하여 교차 방식으로 다른 치료를 제공받을 것이다. 제2 EEG 코호트는 MTD의 50%에 가장 근사치인 용량 또는 위약을 제공받은 다음, 클리닉으로 복귀하여 교차 방식으로 다른 치료를 제공받을 것이다. 2개의 EEG 코호트는 교차 기간 사이에 대략 1주를 가질 것이다.

[0405] 단일 용량 MTD가 확인된 후에, 연구의 제4 파트는 본태성 진전을 갖지만 이외에는 건강한 6명 대상체의 1개 코호트에서 개방 표지 방식으로 화합물 9의 단일 용량의 안전성, 내약성 및 약동학을 평가할 것이다. 대상체는 투여 전에 표준 클리닉 조식을 먹을 것이다. 이 코호트 내로의 등록은 6명의 대상체가 투여될 때까지 계속될 것이다.

[0406] SAD 및 EEG 코호트는 적극 또는 위약 치료에 무작위로 배정된 8명의 대상체로 이루어질 것이다. 감시 투여는 제1 SAD 코호트를 위해 사용될 것이며, 여기서 1명의 대상체는 제1일에 화합물 9 및 다른 위약을 제공받도록 무작위화된다. 제1 코호트 내 다른 6명의 대상체는 대략 24시간 후에 투여될 것이다. 음식물 영향 코호트는 최대 6명의 대상체로 구성될 것이며, 이들 모두는 적극 치료를 제공받을 것이다. 감시 투여는 제1 코호트를 위해 사용될 것이며, 여기서 1명의 대상체는 제1일에 화합물 9 및 다른 위약을 제공받도록 무작위화된다. 제1 코호

트 내 다른 6명의 대상체는 대략 24시간 후에 투여될 것이다. 각각의 코호트는 수집, 및 안전성 및 PK 데이터의 검토에 적절한 시간을 허용하기 위해 대략 매주 간격으로 투여될 것이다. 본태성 진전 코호트는 개방-표지 방식으로 SAD MTD에 근사치인 용량을 제공받도록 배정된 6명의 대상체로 구성될 것이다.

[0407] 표 2. 계획된 투여 계획 (안전성 검토 위원회에 의해 조정이 가능함)

활성 용량:	용량 1	용량 2	용량 3	용량 4	용량 5	용량 6	용량 7	용량 8	용량 9	용량 "50"	MTD
파트 1											
코호트 1	6A 2P										
코호트 2		6A 2P									
코호트 3			6A 2P								
코호트 4				6A 2P							
코호트 5					6A 2P						
코호트 6						6A 2P					
코호트 7							6A 2P				
코호트 8								6A 2P			
코호트 9									6A 2P		
파트 2											
코호트 음식물										6A	
파트 3											
코호트 EEG-A											4A:4P X 4P:4A
코호트 EEG-B										4A:4P X 4P:4A	
파트 4											
코호트 본태성 진전											6A

[0408]

[0409] 기호:

[0410] P = 위약을 받는 대상체; A = 화합물 9를 사용한 적극 치료를 받는 대상체

[0411] 용량 "50" = MTD의 50%에 가장 근사치인 용량

[0412] 코호트 음식물 = 이전 코호트에서 이전에 용량 "50" (또는 가장 가까운 용량)을 제공받은 6명의 대상체

[0413] 코호트 음식물, EEG-A, EEG-B 및 본태성 진전은 공동으로 수행될 수 있다.

[0414] 절차

[0415] 단일 상승 용량 (SAD) 및 MTD의 결정

[0416] 각각의 SAD 코호트에서, 대상체는 맹검 방식으로 화합물 9 (6명의 대상체) 또는 위약 (2명의 대상체)을 제공받도록 무작위로 배정될 것이다. 코호트 1은 용량 1을 제공받을 것이고, 코호트 2는 용량 2를 제공받는 등일 것이다. 음식물 코호트를 제외하고, 연구 약물은 공복 상태 (이전 12시간 동안 음식물 부재 및 단지 물만)에서 투여될 것이고, 표준 I상 단위 식이는 투여 후 대략 4 내지 5시간에 시작하여 투여될 것이다. 제1 코호트에 대한 감시 투여 계획 (2명의 대상체가 제1일에 맹검 연구 약물을 투여받으며, 여기서 1명은 화합물 9를 제공받고 다른 사람은 위약을 제공받고, 이어서 코호트 내 나머지 대상체는 대략 24시간 이후에 연구 약물을 투여받음) 후에, 각각의 코호트 내 모든 대상체는 투여 계획이 계획된 대로 계속되는 것이 허용되는지 여부를 결정할 SRC에 의한 안전성, 내약성 및 약동학적 데이터의 검토를 위한 시간이 가능하도록 대략 1주 떨어져 동일한 날에 연구 약물이 투여될 것이다 (SRC는 공식 맹검해제 절차가 이어지지 않는한 맹검해제 PK 데이터를 제공받지 않을 것임). 연구의 이 파트에 대해 각각의 방문에서 수행된 평가의 상세한 개관은 사건 스케줄 (표 6)에 제공된다.

[0417] 음식물 영향

[0418] MTD가 확인된 후에, 화합물 9의 약동학, 안전성 및 내약성에 대한 음식물의 영향은 대상체가 표준 I상 단위 식사에 이어서 화합물 9 MTD의 50%에 가장 근사치인 SAD의 용량의 화합물 9를 소비하게 함으로써 결정될 것이다.

연구의 SAD 부분에서 이 용량의 화합물 9 경구 용액을 사용한 적극 치료를 제공받은 동일한 6명의 대상체는 섭식 상태에서 동일한 용량을 제공받을 것이다. 이 용량의 위약을 제공받은 대상체는 음식물 영향 코호트에 포함되지 않을 것이다. 사건 스케줄 (표 6)을 참조한다.

[0419] 약역학 (EEG 및 정신운동 시험)

[0420] 화합물 9 경구 용액 MTD의 약역학적 (PD) 효과는 EEG, 시선 추적, 기분, 정신운동 시험 및 주관적 약물 효과를 통해 평가될 것이다. 연구의 EEG 부분에 참가한 대상체에 대한 투여 스케줄은 하기 기재된 방식으로 결정될 것이다. 화합물 9 경구 용액 MTD가 결정되었으면, 대상체의 마지막 2개 코호트가 표 2에 제시된 바와 같이 치료를 제공받도록 맹검 방식으로 무작위로 배정될 것이다 (코호트 EEG-A 및 EEG-B, 각각의 코호트에 8명의 대상체). 코호트 EEG-A 내 대상체는 MTD의 50%에 가장 근사치인 SAD로부터의 용량 또는 위약에 무작위화된 다음 1-주 휴약 후 다른 치료로 교차될 것이다. 코호트 EEG-B 내 대상체는 MTD 또는 위약에 무작위화된 다음 1-주 휴약 후 다른 치료로 교차될 것이다. 연구의 이 파트에서의 대상체는 투여 시작 후 대략 24시간 동안 연속 EEG가 수집될 것이고; 표준화된 시선 추적 및 정신운동 시험이 또한 수행될 것이다 (표 8).

[0421] 본태성 진전

[0422] 화합물 9의 안전성, 내약성 및 약동학은 본태성 진전을 갖지만 이외에는 건강한 6명의 대상체에서 평가될 것이다. 모든 6명의 대상체는 개방-표지 방식으로 SAD MTD에 근사치인 용량을 제공받도록 배정될 것이다 (표 9). 이 코호트 내 대상체는 본태성 진전에서의 가능한 2상 연구의 설계를 공지하는데 사용될 탐색적 진전 진폭 데이터를 생성하기 위해 임상의-등급화 TETRAS (수행 하위척도) 및 가속도계 기반 멀미 측정 (그레이트 레이크스 뉴로테크놀로지스, 오하이오주 밸리 뷰)을 수행할 것이다. 본태성 진전 코호트 내 대상체는 표준 조식을 먹은 후에 투여될 것이다.

[0423] 결과

[0424] 연구의 SAD 부분의 모든 안전성 분석을 위해, 위약 용량 군은 코호트에 걸쳐 풀링될 것이다. AE는 임상 연구 보고에 명시된 사용 버전을 갖는 MedDRA™를 사용하여 코드화될 것이다. AE의 전체 발생률은 기관계 분류 (SOC), 선호 용어, 용량 군 및 코호트에 의해 표시될 것이다. AE의 발생률은 또한 최대 중증도 및 연구 약물에 대한 관계에 의해 제공될 것이다. 활력 징후, 임상 실험실 측정, ECG 및 C-SSRS로부터의 데이터는 용량 군 및 코호트에 의한 기술 통계학 (적용가능한 경우에)을 사용하여 요약될 것이다.

[0425] 연속 종점은 n, 평균, 표준 편차, 중앙값, 최소 및 최대로 요약될 것이다. 추가로, 기준선 값으로부터의 변화는 각각의 시점에서 계산되고, 동일한 요약 통계를 사용하여 요약될 것이다. 범위를 벗어난 안전성 종점은 적용가능한 경우에 저 또는 고로 범주화될 수 있다. 모든 범주형 종점에 대해, 요약은 계수 및 백분율을 포함할 것이다. 유도된 PK 파라미터는 혈장 농도 곡선하 면적 (AUC0-inf), 분포 반감기 및 말단 반감기 (t1/2), 최대 농도 (Cmax), 최대 농도에 도달하는 시간 (Tmax), 및 클리어런스 (CL) 및 소변 배출을 포함할 것이다. PK 파라미터는 적절한 기술 통계학을 사용하여 요약될 것이다. 최대 농도에 도달하는 시간 (Tmax)은 n, 평균, 표준 편차, 중앙값, 최소 및 최대를 사용하여 요약될 것이다. 모든 다른 PK 파라미터는 n, 기하 평균, 변동 계수, 중앙값, 최소 및 최대를 사용하여 요약될 것이다.

[0426] 용량 비례성은 종속 변수로서 PK 파라미터 (AUC 및 Cmax)의 로그, 및 독립 변수로서 용량의 로그를 사용하여 ANCOVA 모델을 사용하여 분석될 것이다. 포인트 추정치 및 상응하는 CI는 AUC 및 Cmax 둘 다에 대해 추정될 것이다. 음식물 영향 분석의 경우, 로그-변환된 AUC 및 Cmax는 대응표본 t-검정을 사용하여 음식물 조건에 걸쳐 비교될 것이다. 추가의 통계적 시험은 생물분석 통계적 분석 계획에 따라 수행될 수 있다.

[0427] EEG 종점의 약역학 분석 및 그의 정신운동 시험 및 시선 추적 측정에 대한 관계는 별개의 분석 계획에서 설명될 것이다. 추가로, PK/PD 탐색적 분석은 진정, 기분, EEG 및 정신운동 데이터를 이용하여 수행될 것이다. SSS, MOAA/S, BL-VAS 및 DEQ-5 값의 2차 종점은 안전성 변수에 대해 상기 기재된 동일한 기술 통계학을 사용하여 요약될 것이다.

[0428] 대상체

[0429] 연구 코호트의 수에 따라 최대 94명의 대상체가 연구에 모집될 것이며; 이는 88명의 건강한 대상체 및 본태성 진전을 갖지만 이외에는 건강한 6명의 대상체를 포함한다. 대상체는 단지 이들이 연구 약물 투여 전에 철회하거나/철회될 경우에만 대체될 것이다. 특히 본태성 진전을 갖는 대상체가 입원 후에 TETRAS에 대한 자격을 얻지 못하고 투여 전에 연구로부터 철회될 수 있다는 것을 주목한다. 이들 대상체는 이 코호트에서 투여되는 6명

의 대상체가 존재한다는 것을 보장하기 위해 대체될 것이다. 대상체는 이들이 음식물 코호트 또는 EEG 또는 본태성 진전 코호트 중 하나에서 계획된 제2 용량 전에 철회하거나/철회될 경우에는 대체되지 않을 것이다.

[0430] 추가의 코호트는 용량 반복 또는 연구의 SAD 파트에서 계획된 것보다 더 느린 용량 증량을 수용하는 것으로 간주될 수 있다. 연구의 이중-맹검, 무작위화 부분에 참가한 대상체는 독립적 통계학자에 의해 준비된 무작위화 스케줄에 따라 위약 또는 화합물 9 경구 용액을 사용한 적극 치료에 무작위로 배정될 것이다. 음식물 코호트 대상체는 MTD가 결정되었으면 개방-표지 방식으로 MTD의 50%에 가장 근사치인 용량으로 연구 약물을 제공받을 것이다. EEG 코호트 대상체는 초기에 1:1, 이중-맹검 방식으로 화합물 9 MTD 또는 MTD의 50%에 가장 근사치인 용량 또는 위약을 제공받을 것이고, 그 코호트에 대해 다른 치료를 제공받는 연구의 교차 부분에 복귀할 것이다. 본태성 진전 코호트 대상체는 개방-표지 방식으로 SAD MTD에 근사치인 용량을 제공받기 위해 배정될 것이다.

[0431] 화합물 9 투여 요법

[0432] 각각의 SAD 코호트 내 대상체는 단일 용량의 연구 약물, 화합물 9 경구 용액 (6명의 대상체) 또는 위약 (2명의 대상체)을 제공받을 것이다. 연구의 SAD 파트에 대한 제안된 용량 증량 계획은 표 3에 제시된다. 음식물 코호트에서, MTD의 50%에 가장 근사치인 용량을 제공받은 6명의 대상체는 표준 식사의 섭취 후 제2 시간에 이 용량을 제공받을 것이다. 연구의 EEG 파트에서, 각각 8명의 대상체의 2개의 코호트는 2가지 투여 기간을 사용하여 시험될 것이다.

[0433] 하나의 EEG 코호트는 MTD를 제공받을 것이고; 다른 EEG 코호트는 MTD의 50%에 가장 근사치인 용량을 제공받을 것이다. 각각의 EEG 코호트의 제1 투여 기간 동안, 대상체는 단일 용량의 화합물 9 또는 매칭 위약을 제공받을 것이다 (적극 및 위약 치료당 4명의 대상체). 이들 대상체는 교차 방식으로 그의 코호트 내에서 MTD 또는 위약 (코호트 EEG-A) 또는 MTD의 50%에 가장 근사치인 용량 또는 위약 (코호트 EEG-B)을 제공받기 위해 대략 1-주 휴약 기간 후에 복귀할 것이다. 모든 8명의 대상체는 제1 또는 제2 투여 기간 동안 각각의 2개의 EEG 코호트에서 적극 치료를 제공받을 것이다. 적절한 용량의 화합물 9 경구 용액 또는 위약은 약사에게 이용가능한 무작위화 스케줄에 따라 투여될 것이다. 용량 증량 패턴은 안전성 검토 위원회에 의해 변형될 수 있다.

[0434] 본태성 진전 코호트 내 대상체는 개방-표지 방식으로 SAD MTD에 근사치인 용량으로 화합물 9 경구 용액에 의한 연구 약물의 단일 용량을 제공받을 것이다.

[0435] 용량은 한 번에 전부 삼켜지도록 대략 40 mL 경구 용액, 이어서 투여 병을 헹구는데 사용된 대략 200 mL의 물로서 제조될 것이다. 대략 40 mL 경구 용액을 삼키는 시작 시간이 모든 평가에 대한 제0 시점이다. 본태성 진전 코호트 내 대상체는 연구 의약을 복용할 때 클리닉 직원으로부터 도움을 받을 수 있다. 이 코호트 내 대상체는 표준 클리닉 조식의 소비 후에 투여될 것이다.

[0436] 표 3. 연구의 SAD 파트 동안 제안된 용량 증량 스케줄

[0437]

코호트	이전 코호트로부터의 최대 제안된 증량	화학식 (I) 최대 계획된 용량 (mg)	HPβCD 용량 g (wt %)	투여된 실제 용량 (mg)
1	N / A	0.25	0.113 (0.28%)	0.25
2	3x	0.75	0.343 (0.86%)	0.75
3	3x	2[a]	0.910 (2.3%)	2
4	3x	6	0.460 (1.1%)	5.5
5	2x	12	0.910 (2.3%)	11
6	2x	24	1.83 (4.6%)	22
7	2x	48	3.66 (9.1%)	44
8	2x	96	7.31 (18.3%)	66
9	N/A	N/A	4.19 (10.47%)	55
10 (음식물)	N/A	MTD의 50%	1.83 (4.6%)	22
11A (EEG)	N/A	MTD의 50%	1.83 (4.6%)	22
11B (EEG)	N/A	MTD	4.19 (10.47%)	55
12 (ET)	N/A	MTD	4.19 (10.47%)	55

[0438] 용량은 증량의 편의를 위해 반올림됨.

[0439] 용량 증량 및 정지 규칙 (SAD 코호트)

[0440] ● 심각한 유해 사건: 코호트 내 임의의 대상체가 SRC에 의해 화합물 9와 관련된 것으로 결정된 심각한 유해 사건 (SAE)을 갖는 경우에, SRC는 연구의 SAD 단계를 정지시킬 수 있거나, 또는 진행중인 투여를 사건의 성질에 따라 사건이 발생한 용량보다 더 낮은 용량의 화합물 9로 허용할 수 있다.

[0441] ● 중증 유해 사건: 코호트 내 3명 이상의 적극 치료 대상체가 안전성 위원회에 의해 화합물 9와 관련된 것으로 결정된 중증 유해 사건을 갖는 경우에, 안전성 위원회는 연구의 SAD 단계를 정지시킬 수 있거나, 또는 진행중인 투여를 사건의 성질 및 사건이 발생한 용량(들)에 따라 동일한 또는 더 낮은 용량의 화합물 9로 허용할 수 있다.

[0442] ● MOAA/S 점수: 코호트 내 적어도 1명의 화합물 9-노출된 대상체가 보통 깨어있는 시간 (≥ 08:00h에서 ≤ 22:00h) 동안 임의의 시점에 2 이하 (≤2)의 MOAA/S 점수를 갖고, 이 점수가 확인되는 경우, 즉 반복 평가가 동일하거나 더 낮은 경우에, 또는 2명 이상 (≥2)의 화합물 9-노출된 대상체가 보통 깨어있는 시간 (≥ 08:00h에서 ≤ 22:00h) 동안 임의의 시점에 3 이하 (≤3)의 확인된 MOAA/S 점수를 갖고, 이 점수가 확인되는 경우, 즉 반복 평가가 동일하거나 더 낮은 경우에, 다음 계획된 용량으로의 용량 증량은 발생하지 않을 것이다. 추가의 투여는 화합물 9를 더 낮은 용량으로 투여함으로써 또는 진정의 정도 및 지속기간에 따라 이들 사건이 발생한 용량 및 진정이 발생한 용량(들)을 반복함으로써 허용될 수 있다. 안전성 검토 위원회는 MOAA/S 점수를, 단지 확인 점수가 제1 평가와 동일하거나 더 낮은 경우 및 동일한 시점에 SSS 점수와의 일치가 존재하는 경우에만 기준을 정지시킬 자격이 있는 것으로 간주할 것이다.

[0443] ● 하기 소견 중 어느 것이 코호트 내 화합물 9 경구 용액에 노출된 적어도 두명 (2명)의 대상체에서 발생하는 경우에, SRC는 적어도 2명의 대상체가 동일한 소견을 보고한다면 용량-증량을 허용하지 않을 수 있다. 그러나, 각각의 대상체가 상이한 소견을 보고한 경우에, SRC는 계획된 것보다 더 낮은 증분으로 용량 증량을 허용할 수 있다. 모든 상황에서 SRC는 용량-반복 또는 용량 감소를 허용할 수 있다:

[0444] ○ 적어도 5분 동안 지속된 60 mmHg의 앙와위 수축기 혈압의 투여전으로부터의 증가, 또는 적어도 5분 동안 지속된 30 mmHg의 앙와위 수축기 혈압 또는 적어도 5분 동안 지속된 ≤70 mmHg 또는 ≥200 mmHg의 앙와위 수축기 혈압의 투여전으로부터의 감소;

[0445] ○ 적어도 5분 동안 지속된 40 mmHg의 앙와위 확장기 혈압의 투여전으로부터의 증가, 또는 적어도 5분 동안 지

속된 30 mmHg의 앙와위 확장기 혈압 또는 적어도 5분 동안 지속된 ≤40 mmHg 또는 ≥110 mmHg의 앙와위 확장기 혈압의 투여전으로부터의 감소;

[0446] ○ 적어도 5분 동안 지속된 50 bpm의 앙와위 심박수의 투여전으로부터의 증가, 또는 적어도 5분 동안 지속된 30 bpm의 앙와위 심박수 또는 적어도 5분 동안 지속된 ≤45 bpm 또는 ≥170 bpm의 앙와위 심박수의 투여전으로부터의 감소;

[0447] ○ ≥60 msec로 증가하고 적어도 10분 동안 지속되는 QTcF 또는 >500 msec 및 적어도 30분 동안 지속되는 QTcF로 정의된 QTc 연장;

[0448] ○ 알라닌 아미노트랜스퍼라제 (ALT) 또는 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제 (AST)의 >3 x 정상 상한치 (ULN)로의 지속적인 증가, 이는 48시간 이내에 > 3 x ULN으로의 상승이 확인되어야 함;

[0449] ○ 48시간 이내에 반복 시험에서 확인된 >2 x ULN으로의 총 빌리루빈 증가;

[0450] ○ 48시간 이내에 반복 시험에서 확인된 총 빌리루빈 >1.5 x ULN과 동시에 ALT 또는 AST >2 x ULN;

[0451] ○ 48시간 이내에 반복 시험에서 확인된 혈청 크레아티닌 >1.5 x ULN;

[0452] ○ 48시간 이내에 반복 시험에서 확인된 백혈구 수 <2.5 x 10^9개/L;

[0453] ○ 48시간 이내에 반복 시험에서 확인된 호중구 수 <1.0 x 10^9개/L;

[0454] ○ 48시간 이내에 반복 시험에서 확인된 혈소판 수 <100 x 10^9개/L.

[0455] ○ AUC 및 Cmax: 이전 코호트로부터의 혈장 농도 정보에 기초하여, SRC는 다음 코호트의 >50%의 Cmax가 400 ng/mL (암컷 래트에서의 최하위 NOAEL 제14일 Cmax에 기초하여 추정된 인간 Cmax)를 초과하는 것으로 예상되는 경우에 다음 코호트에 대한 용량 조정 (용량 감소, 용량 반복, 또는 감소된 용량 증량)을 고려할 것이다. 추가로, SRC는 독성학 연구에서 최하위 NOAEL 노출 (수컷 래트 14-일 독성학, AUC 5,050 ng.h/mL) 초과의 AUC를 유발할 것으로 예측된 것을 넘는 용량으로의 상승을 허용하지 않을 것이다.

[0456] 음식물-영향 코호트 용량의 결정

[0457] SRC는 SAD 단계 내에서 허용된 용량에 기초하여 음식물 영향 코호트에 대한 용량을 선택할 것이고; MTD의 50%에 가장 근사치인 용량이 연구의 음식물 부분에 이용될 것이다.

[0458] 약역학 (PD)/EEG 코호트 용량의 결정

[0459] 2개의 코호트는 연구의 EEG 단계 동안 시험될 것이다: 하나의 코호트는 최대 허용 용량 (MTD) 또는 위약을 제공받을 것이고 (EEG-A); 다른 코호트는 MTD의 50%에 가장 근사치인 용량 또는 위약을 제공받을 것이다 (EEG-B). 각각의 코호트는 그 코호트 내에서 다른 치료로 교차하기 위해 대략 1주 내에 복귀할 것이다.

[0460] 본태성 진전 코호트 용량의 결정

[0461] 본태성 진전 코호트 내 대상체는 SAD MTD에 가장 근사치인 용량으로 화합물 9 경구 용액의 연구 약물의 단일 용량을 제공받을 것이다.

[0462] 용량 조정 또는 정지를 위한 약동학 기준

[0463] 연구의 SAD 파트 동안, 의뢰자 PK 리드는 결과가 증가된 용량에 비례하는 이전 용량으로부터의 선형 증가를 나타내는지 여부 및 구획 증후군 또는 역치 효과의 임의의 지표가 존재하는지 여부를 결정하기 위해 각각의 용량으로부터 투여후 처음 24시간 동안 혈장 PK 데이터를 검토할 것이다. 이어서 의뢰자 PK 리드는 전체 PK 결과에 관하여 의뢰자 연구 의사에게 피드백을 제공할 것이고, SRC는 이에 따라 논의할 것이다. SRC는 대상체 및/또는 코호트를 그 코호트에 대해 완료된 안전성 검토에 기초하여 맹검해제하는데 SRC가 동의하지 않는 한 어떤 맹검해제 PK 데이터도 제공받지 않을 것이다.

[0464] SRC는 독성학 연구에서 최하위 NOAEL 노출 (수컷 래트 14-일 독성학, AUC 5,050 ng.h/mL) 초과의 AUC를 유발할 것으로 예측된 것을 넘는 용량의 상승을 허용하지 않을 것이다. 이전 코호트로부터의 혈장 농도 정보에 기초하여, SRC는 다음 코호트의 >50%의 Cmax가 400 ng/mL (암컷 래트에서의 최하위 NOAEL 제14일 Cmax에 기초하여 추정된 인간 Cmax)를 초과하는 것으로 예상되는 경우에 다음 코호트에 대한 용량 조정 (용량 감소, 용량 반복, 또

는 감소된 용량 증량)을 고려할 것이다.

[0465] 포함 기준

[0466] ● 임의의 연구-특이적 절차 전에 사전 동의 서명이 수행된다;

[0467] ● 적격성에 관한 질문이 존재하는 경우에 의사와 협의할 연구자에 의해 결정된 바와 같은 임상적으로 관련된 의학적 장애의 어떤 병력 또는 증거도 갖지 않는, 스크리닝 시에 ≥ 18 내지 ≤ 55세의 비-니코틴 또는 담배를 사용하는 건강한 보행 남성 및 여성 대상체.

[0468] ● 스크리닝 방문시에 체중 ≥ 60 kg 및 체질량 지수 (BMI) ≥ 18.0 및 ≤ 30.0 kg/m2.

[0469] ● 신체 및 신경계 검사, 임상 실험실 값 (1회의 반복 시험 허용), 활력 징후 (연구자에 따른 정상 범위, 1회의 반복 허용), 및 심전도 (ECG)는 연구자 및 의뢰자에게 임상적으로 허용가능하다.

[0470] ● 남성 대상체는 연구 중인 동안, 및 연구 약물의 용량을 제공받은 후 13주 동안 효과적인 산아 제한의 허용가능한 방법을 실시하는데 동의하여야 한다. 산아 제한의 효과적인 방법은 성적 금욕; 정관절제술; 또는 여성 파트너의 방법, 예를 들어 호르몬 산아 제한 또는 자궁내 장치와 조합된 살정자제 함유 콘돔 (남성)을 포함한다. 여성 대상체는 비-가임, 예를 들어 폐경후 (마지막 월경 이후 적어도 12개월) 또는 외과적으로 불임 (난관 결찰, 양측 난소절제술 또는 자궁절제술)이어야 한다.

[0471] ● 남성은 연구 약물의 용량을 제공받은 후 13주에 걸쳐 연구 중인 동안 정자 기증을 기꺼이 삼가해야 한다. 본태성 진전 코호트에 대해 보정된다 (나타낸 바와 같이 보정된 경우를 제외하고 상기 기준을 충족해야 한다).

[0472] ● 입원 방문시에 ≥8의 TETRAS 상지 총 점수에서 확인된 바와 같은 상지 증상이 분명히 존재하는, 본태성 진전 이외에는 건강한 대상체에서의 본태성 진전의 진단;

[0473] ● 치료하는 신경과의사에 의해 확인된 바와 같은, 스크리닝 전 적어도 3년 동안 존재하는 진전;

[0474] ● ≥18 내지 ≤75세의 남성 또는 여성;

[0475] ● 신체 및 신경계 검사, 임상 실험실 값, 활력 징후 (연구자에 따른 정상 범위), 및 심전도 (ECG)는 임상적으로 허용가능하다.

[0476] 배제 기준

[0477] ● 스크리닝 및 입원 방문시에 혈액학, 임상 화학 또는 요분석에 대한 임상적으로 유의한 비정상적 값. 연구자에 의해 임상적으로 유의하지 않은 것으로 간주되는 이상은 허용가능하다.

[0478] ● 2년 이내에 자살 행동의 병력을 갖거나, 또는 스크리닝 또는 제-1일 방문시에 C-SSRS 상의 질문 3, 4 또는 5에 대해 예라고 응답하였거나, 또는 연구자의 견해에서 현재 자살의 위험이 있는 대상체.

[0479] ● 스크리닝 또는 입원 방문시에 임상적으로 유의한 비정상적 신체 검사 또는 12-리드 심전도 (ECG). 주: 남성에서 > 450 msec 또는 여성에서 > 470 msec의 QTc(F) 간격은 연구로부터의 배제에 대한 근거일 것이다. ECG는 획득된 초기 값이 명시된 한계를 초과하는 경우에 확증적 목적으로 반복될 수 있다.

[0480] ● 간, 신장, 심혈관, 폐, 위장, 혈액, 면역, 안과, 대사 또는 종양학적 질환의 유의한 병력 및/또는 존재.

[0481] ● 정신 또는 신경계 질환 또는 상태의 병력 또는 존재 (간질, 임상적으로 유의한 후유증을 동반한 폐쇄 두부 외상, 부분적 발병 발작, 섭식 장애 등을 포함하나 이에 제한되지는 않음); 본태성 진전의 진단은 본태성 진전 코호트 내 대상체에 대한 배제가 아니다.

[0482] ● 알콜 및 약물 사용/오용:

[0483] ○ 연구의 SAD, 음식물 및 EEG 파트에서의 대상체는 이들이 알콜 또는 약물 남용 (연구자에 의해 판단됨)의 최근 병력 (이전 6개월 이내)을 갖거나, 또는 스크리닝 전 마지막 3개월 동안 > 2개 알콜 드링크/일 (1개 유리병은 대략 다음과 등가이다: 맥주 [284 mL], 와인 [125 mL/4 온스] 또는 증류주 [25 mL/1 온스])을 소비한 경우에 배제된다. 1일에 3개 유리병 그러나 1주에 14개 미만의 유리병의 알콜 음료를 소비하는 대상체는 연구자의 판단으로 등록될 수 있다. 스크리닝 또는 입원 방문시에 알콜 또는 통제 물질에 대한 양성 스크린은 대상체를 연구 참가로부터 실격시킬 것이다.

[0484] ○ 본태성 진전 코호트 내 대상체는, 알콜 또는 약물 남용 (연구자에 의해 판단됨)의 최근 병력 (이전 6개월 이

내)이 존재하는 경우; 대상체가 알콜로 자기-치료하고 있을 수 있는 것으로 이해됨에 따라 이 코호트에서 알콜 소비에 대해 명시된 양이 존재하지 않는 경우에, 배제된다. 스크리닝 또는 입원 방문시에 알콜 또는 통제 물질에 대한 양성 스크린은 대상체를 연구 참가로부터 실격시킬 것이다.

[0485] ● 담배 사용:

[0486] ○ 연구의 SAD, 음식물 및 EEG 파트 내 대상체는 이들이 담배 또는 담배-함유 제품 (궐련, 파이프 등)을 현재 사용하거나 또는 스크리닝 전 적어도 1개월 동안 정기적으로 사용한 경우 또는 스크리닝 또는 입원 방문시에 양성 소변 코티닌 스크린 (>400 ng/mL)을 갖는 경우에 배제된다.

[0487] ○ 본태성 진전 코호트 내 대상체는 담배 사용자일 수 있고, 스크리닝 또는 입원 방문시에 양성 소변 코티닌 스크린을 가질 수 있다.

[0488] ● B형 간염 표면 항원, C형 간염 항체, 또는 HIV 항체 1 및 2에 대한 혈청학적 양성 결과의 병력, 존재 및/또는 현재 증거를 갖는 임의의 대상체.

[0489] ● 투여 전 60일 이내에 혈액의 1개 이상의 단위의 공여 또는 등가량의 혈액의 급성 상실 (1개 단위 = 450 mL).

[0490] ● 연구 약물 투여 전, 30일 또는 임상시험용 약물의 5회 반감기 중 더 긴 기간 동안, 규제 승인을 받지 않은 임상시험용 약물 또는 장치를 사용한 치료를 제공받은 임의의 대상체.

[0491] ● 의약:

[0492] ○ 연구의 SAD, 음식물 및 EEG 파트 내 대상체는 이들이 연구 약물의 투여 전 14일 이내에 임의의 처방 또는 비처방 의약, 허브 의약, 비타민 또는 미네랄 보충제를 사용하거나 사용한 경우에 배제된다. 1일에 최대 3 g의 아세트아미노펜은 허용될 것이다.

[0493] ○ 본태성 진전 코호트 내 대상체는 연구 약물 투여 전, 적어도 48시간 또는 최소 5회 반감기 (이 중 더 긴 기간)에 임의의 의약의 사용을 정지해야 하고, 이들은 스크리닝 기간 동안 의뢰자 연구 의사에 의해 승인되지 않는 한 연구 약물 투여 후 48시간보다 더 일찍 의약을 취할 수 없다. 대상체가 유닛에 감금되어 있는 동안 의약이 연구 의사에 의해 처방됨에 따라 1일에 최대 3 g의 아세트아미노펜이 허용될 것이다.

[0494] ○ 약물 대사에 영향을 미치는 것으로 공지된 작용제의 사용: 14일 또는 5회 반감기 (이 중 더 긴 기간) 이내에 임의의 공지된 CYP450 억제제 및/또는 유도제의 사용 또는 연구 약물의 제1 용량을 제공받기 전 30일 이내에 그레이프프루트 주스, 그레이프프루트, 세비야 오렌지 또는 세인트 존스 워트 또는 이들 함유 제품 소비.

[0495] ● 입원 전 30일 이내에 1일에 커피, 차, 콜라 또는 다른 카페인성 음료의 6회 초과의 제공량 (1회 제공량은 대략 120 mg의 카페인과 등가임)으로 정의되는 과도한 양의 카페인을 소비하는 임의의 대상체.

[0496] ● 연구 약물에 대한 이전 노출을 갖거나, 또는 화합물 9 또는 그의 주요 부형제 HPBCD를 포함한 임의의 그의 부형제에 대해 알레르기성인 것으로 공지된 임의의 대상체.

[0497] ● 임상시험 장소 요원 또는 그의 직계 가족 (배우자, 부모, 아동 또는 동기 (생물학적이든 또는 법적으로 입양되든)).

[0498] ● 연구 절차를 기꺼이 준수하지 않거나 준수할 수 없는 임의의 대상체.

[0499] 치료

[0500] 연구의 이중-맹검, 무작위화 부분에 참가한 대상체는 독립적 통계학자에 의해 준비된 무작위화 스케줄에 따라 위약 또는 화합물 9 경구 용액을 사용한 적극 치료에 무작위로 배정될 것이다. 음식물 코호트 대상체는 MTD가 결정되었으면 개방-표지 방식으로 MTD의 50%에 가장 근사치인 용량으로 연구 약물을 제공받을 것이다. EEG 코호트 대상체는 초기에 1:1, 이중-맹검 방식으로 화합물 9 (MTD 또는 MTD의 50%에 가장 근사치인 용량) 또는 위약을 제공받을 것이고, 그 코호트에 대해 다른 치료를 제공받는 연구의 교차 부분에 복귀할 것이다. 각각의 SAD 코호트 내 대상체는 단일 용량의 연구 약물, 화합물 9 경구 용액 (6명의 대상체) 또는 위약 (2명의 대상체)을 제공받을 것이다.

[0501] 음식물 코호트에서, MTD의 50%에 가장 근사치인 용량을 제공받은 6명의 대상체는 표준 식사의 섭취 후 제2 시간에 이 용량을 제공받을 것이다. 연구의 EEG 파트에서, 각각 8명의 대상체의 2개의 코호트는 2가지 투여 기간을 사용하여 시험될 것이다. 하나의 EEG 코호트는 MTD를 제공받을 것이고; 다른 EEG 코호트는 MTD의 50%에 가장

근사치인 용량을 제공받을 것이다.

[0502] 각각의 EEG 코호트의 제1 투여 기간 동안, 대상체는 단일 용량의 화합물 9 또는 매칭 위약을 제공받을 것이다 (적극 및 위약 치료당 4명의 대상체). 이들 대상체는 교차 방식으로 그의 코호트 내에서 MTD 또는 위약 (코호트 EEG-A) 또는 MTD의 50%에 가장 근사치인 용량 또는 위약 (코호트 EEG-B)을 제공받기 위해 대략 1-주 휴약 기간 후에 복귀할 것이다. 모든 8명의 대상체는 제1 또는 제2 투여 기간 동안 각각의 2개의 EEG 코호트에서 적극 치료를 제공받을 것이다.

[0503] 본태성 진전 코호트에서, 6명의 대상체는 SAD MTD에 가장 근사치인 용량으로 화합물 9 경구 용액의 단일 용량을 제공받을 것이다. 대상체는 표준 클리닉 조식 후에 투여될 것이다. 본태성 진전을 갖는 대상체가 입원 후에 TETRAS에 대한 자격을 얻지 못하고 투여 전에 연구로부터 철회될 수 있다는 것을 주목한다. 이들 대상체는 이 코호트에서 투여되는 6명의 대상체가 존재한다는 것을 보장하기 위해 대체될 것이다.

[0504] 적절한 용량의 화합물 9 경구 용액 또는 위약은 약사에게 이용가능한 무작위화 스케줄에 따라 투여될 것이다. 용량 증량 패턴은 안전성 검토 위원회에 의해 변형될 수 있다.

[0505] 절차 / 측정

[0506] SAD 코호트는 투여 전 최대 28일 및 투여 후 14일의 기간에 걸쳐 최대 6회 방문으로 이루어질 것이다.

[0507] 음식물 영향 코호트는 투여 전 최대 28일 및 초기 투여 후 21일의 기간에 걸쳐 9회 방문으로 이루어질 것이다. 이 코호트는 MTD의 50%에 가장 근사치인 용량의 반복이 투여될 것이다.

[0508] EEG 코호트는 투여 전 최대 28일 및 초기 투여 후 21일의 기간에 걸쳐 9회 방문으로 이루어질 것이다.

[0509] 본태성 진전 코호트는 투여 전 최대 28일 및 투여 후 대략 14일의 기간에 걸쳐 최대 5회 방문으로 이루어질 것이다.

[0510] 연구의 각각의 단계 동안, 대상체는 예상된 투여 시간으로부터 대략 24시간 전에 유닛에 입원될 것이다. 연구의 SAD 파트 동안, 대상체는 각각의 투여 후 대략 72시간 동안 유닛에 감금될 것이다. 연구의 음식물 영향 파트의 경우, 대상체는 투여 후 대략 48시간 동안 유닛에 감금될 것이고; 대상체는 약물의 혈장 농도가 투여 후 48시간보다 더 일찍 정량화 수준 미만일 것으로 예측되는 경우에 더 일찍 해방될 수 있다. 연구의 EEG 부분 동안, 대상체는 대략 36시간 동안 또는 약물의 혈장 농도가 정량화 수준 미만인 것으로 예측될 때까지 유닛에 감금될 것이다. 본태성 진전 코호트 내 대상체는 투여 후 24시간 동안 유닛에 감금된다.

[0511] 대상체가 연구 약물과 관련될 수 있는 유해 사건을 계속해서 갖지 않는 것으로 연구자가 확신할 때까지 대상체는 유닛으로부터 해방될 수 없다.

[0512] 신체 검사, 활력 징후, 실험실 평가 및 경험있는 I상 요원에 의한 관찰은 모든 코호트에 대한 사건 스케줄에 기초하여 연구 전반에 걸쳐 착수될 것이다. 스탠포드 졸림증 척도 (SSS) 및 변형된 각성/진정의 관찰자 평가 척도 (MOAA/S)는 진정 효과를 평가하는데 사용될 것이다. 본드-라더 VAS는 자기-보고 기분의 다양한 측면을 평가할 것이고; 약물 효과 설문지 (DEQ-5)는 대상체가 약물을 "좋아하였는지" 및/또는 "최고"로 느꼈는지 여부를 평가할 것이다. 정신운동 시험은 다양한 도메인, 예컨대 주의력, 작업 기억, 삽화성 부차적 기억, 실행 기능 및 운동 기능에 있어서 인지 기능을 평가하기 위해 EEG 코호트 동안 착수될 것이다. 감소된 유형의 인지 검사가 SAD 코호트 내 대상체에게 적용될 것이다.

[0513] 연속 기록을 위해 설정된 적어도 24개의 채널을 갖는 EEG가 투여 2시간 전에 적용될 것이고, 단지 EEG 단계에서만 투여 후 대략 36시간 동안 유지될 것이다. 5분 이완기는 하기와 같이 36시간 동안 수행될 것이다: V2 및 V5: 투여 전 -20분 내지 -15분; 투여후 60분 (+1시간) 내지 65분; 투여 후 120분 (2시간) 내지 125분; 420분 (7시간) 내지 425분; 1,380분 내지 1,385분 (23시간). 이완기는 추가될 수 있거나 또는 이완기의 시기가 연구의 SAD 파트 동안 관찰된 Tmax 또는 다른 소견에 기초하여 조정될 수 있다.

[0514] 시선 추적은 단지 EEG 코호트에 대해서만 평가될 것이다.

[0515] SAD 코호트에 대한 용량 조정 기준

[0516] 주요 연구자, 의뢰자 연구 의사 및 CRO 약물 안전성 의사로 구성된 안전성 검토 위원회 (SRC)가 확립될 것이다. 피지명자는 SRC 헌장에 일치되게 이용될 수 있다. 임의적 참석자가 필요에 따라 참가할 수 있다. SRC의 역할 및 책임은 투여될 연구 약물의 제1 용량 전에 동의 및 서명될 SRC 헌장에 기재될 것이다. SRC의 역할은 각각의

용량 수준에 대해 수집된 안전성, 내약성 및 약동학 정보를 평가하고 다음 코호트가 하기여야 한다는 것을 결정하는 것이다:

[0517] ○ 다음 계획된 용량 수준으로 진행함;

[0518] ○ 다음 계획된 용량 수준보다 더 낮은 용량으로 진행함; 또는

[0519] ○ 이전 용량 수준을 반복함.

[0520] 추가로, SRC는 언제든지 안전성 이유로 연구를 정지할 수 있고, 사전정의된 정지 규칙을 사용하여 언제 MTD에 도달하였는지를 결정할 것이다. 위원회는 이들 정지 기준을 보다 보존적이게 함으로써, 즉 계획된 것보다 더 낮은 다음 용량에 의해 무효화할 수 있으나, 다음 용량이 계획된 것보다 더 높아야 하는 것으로 결정을 내릴 수는 없다. SRC는 대상체 및/또는 코호트를 완료된 안전성 검토에 기초하여 맹검해제하는데 SRC가 동의하지 않는 한 어떤 맹검해제 PK 데이터도 제공받지 않을 것이다.

[0521] SAD 코호트에 대한 용량 증량 및 정지 규칙

[0522] ● 심각한 유해 사건: 코호트 내 임의의 대상체가 SRC에 의해 화합물 9와 관련된 것으로 결정된 심각한 유해 사건 (SAE)을 갖는 경우에, SRC는 연구의 SAD 단계를 정지시킬 수 있거나, 또는 진행중인 투여를 사건의 성질에 따라 사건이 발생한 용량보다 더 낮은 용량의 화합물 9로 허용할 수 있다.

[0523] ● 중증 유해 사건: 코호트 내 3명 이상의 적극 치료 대상체가 안전성 위원회에 의해 화합물 9와 관련된 것으로 결정된 중증 유해 사건을 갖는 경우에, 안전성 위원회는 연구의 SAD 단계를 정지시킬 수 있거나, 또는 진행중인 투여를 사건의 성질 및 사건이 발생한 용량(들)에 따라 동일한 또는 더 낮은 용량의 화합물 9로 허용할 수 있다.

[0524] ● MOAA/S 점수: 코호트 내 적어도 1명의 화합물 9-노출된 대상체가 보통 깨어있는 시간 (≥ 08:00h에서 ≤ 22:00h) 동안 임의의 시점에 2 이하 (≤2)의 MOAA/S 점수를 갖고, 이 점수가 확인되는 경우, 즉 반복 평가가 동일하거나 더 낮은 경우에, 또는 2명 이상 (≥2)의 화합물 9-노출된 대상체가 보통 깨어있는 시간 (≥ 08:00h에서 ≤ 22:00h) 동안 임의의 시점에 3 이하 (≤3)의 확인된 MOAA/S 점수를 갖고, 이 점수가 확인되는 경우, 즉 반복 평가가 동일하거나 더 낮은 경우에, 다음 계획된 용량으로의 용량 증량은 발생하지 않을 것이다. 추가의 투여는 화합물 9를 더 낮은 용량으로 투여함으로써 또는 진정의 정도 및 지속기간에 따라 이들 사건이 발생한 용량 및 진정이 발생한 용량(들)을 반복함으로써 허용될 수 있다. 안전성 검토 위원회는 MOAA/S 점수를, 단지 확인 점수가 제1 평가와 동일하거나 더 낮은 경우 및 동일한 시점에 SSS 점수와의 일치가 존재하는 경우에만 기준을 정지시킬 자격이 있는 것으로 간주할 것이다.

[0525] ● 하기 소견 중 어느 것이 코호트 내 화합물 9 경구 용액에 노출된 적어도 두명 (2명)의 대상체에서 발생하는 경우에, SRC는 적어도 2명의 대상체가 동일한 소견을 보고한다면 용량-증량을 허용하지 않을 수 있다. 그러나, 각각의 대상체가 상이한 소견을 보고한 경우에, SRC는 계획된 것보다 더 낮은 용량으로 용량 증량을 허용할 수 있다. 모든 상황에서 SRC는 용량-반복 또는 용량 감소를 허용할 수 있다:

[0526] ● 적어도 5분 동안 지속된 60 mmHg의 앙와위 수축기 혈압의 투여전으로부터의 증가, 또는 적어도 5분 동안 지속된 30 mmHg의 앙와위 수축기 혈압 또는 적어도 5분 동안 지속된 ≤70 mmHg 또는 ≥200 mmHg의 앙와위 수축기 혈압의 투여전으로부터의 감소;

[0527] ● 적어도 5분 동안 지속된 40 mmHg의 앙와위 확장기 혈압의 투여전으로부터의 증가, 또는 적어도 5분 동안 지속된 30 mmHg의 앙와위 확장기 혈압 또는 적어도 5분 동안 지속된 ≤40 mmHg 또는 ≥110 mmHg의 앙와위 확장기 혈압의 투여전으로부터의 감소;

[0528] ● 적어도 5분 동안 지속된 50 bpm의 앙와위 심박수의 투여전으로부터의 증가, 또는 적어도 5분 동안 지속된 30 bpm의 앙와위 심박수 또는 적어도 5분 동안 지속된 ≤45 bpm 또는 ≥170 bpm의 앙와위 심박수의 투여전으로부터의 감소;

[0529] ● ≥60 msec로 증가하고 적어도 10분 동안 지속되는 QTcF 또는 >500 msec 및 적어도 30분 동안 지속되는 QTcF로 정의되는 QTc 연장;

[0530] ● 알라닌 아미노트랜스퍼라제 (ALT) 또는 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제 (AST)의 >3 x 정상 상한치 (ULN)로의 지속적인 증가, 이는 48시간 이내에 > 3 x ULN으로의 상승이 확인되어야 함;

[0531] ● 48시간 이내에 반복 시험에서 확인된 >2 x ULN으로의 총 빌리루빈 증가;

[0532] ● 48시간 이내에 반복 시험에서 확인된 총 빌리루빈 >1.5 x ULN과 동시에 ALT 또는 AST >2 x ULN;

[0533] ● 48시간 이내에 반복 시험에서 확인된 혈청 크레아티닌 >1.5 x ULN;

[0534] ● 48시간 이내에 반복 시험에서 확인된 백혈구 수 <2.5 x 10^9개/L;

[0535] ● 48시간 이내에 반복 시험에서 확인된 호중구 수 <1.0 x 10^9개/L;

[0536] ● 48시간 이내에 반복 시험에서 확인된 혈소판 수 <100 x 10^9개/L.

[0537] ● AUC 및 Cmax: 이전 코호트로부터의 혈장 농도 정보에 기초하여, SRC는 다음 코호트의 >50%의 Cmax가 400 ng/mL (암컷 래트에서의 최하위 NOAEL 제14일 Cmax에 기초하여 추정된 인간 Cmax)를 초과하는 것으로 예상되는 경우에 다음 코호트에 대한 용량 조정 (용량 감소, 용량 반복, 또는 감소된 용량 증량)을 고려할 것이다. 추가로, SRC는 독성학 연구에서 최하위 NOAEL 노출 (수컷 래트 14-일 독성학, AUC 5,050 ng.h/mL) 초과의 AUC를 유발할 것으로 예측된 것을 넘는 용량으로의 상승을 허용하지 않을 것이다.

[0538] 약동학 평가

[0539] 화합물 9의 농도에 대한 분석을 위해 약동학 혈액 샘플이 채취 및 처리될 것이다. 선택된 샘플은 또한 화합물 9 대사물의 농도에 대해 분석될 수 있고; 소변 샘플이 또한 화합물 9의 농도에 대해 시험될 것이다.

[0540] 혈액 샘플 수집

[0541] PK 분석을 위한 혈장 샘플은 SAD, 음식물 및 본태성 진전 코호트에 대한 표 4 및 EEG 코호트에 대한 표 5에 명시된 샘플링 수집 시간에 따라 수집될 것이다. 연구 약물 투여의 시작 시간은 제0 시점이고, 모든 투여후 샘플링 시간은 이 시간에 대한 것이다. 연구자 또는 피지명자는 생물분석을 위해 지시된 바와 같이 혈장 샘플이 수송되도록 준비할 것이다.

[0542] 선택된 샘플은 또한 화합물 9의 대사물의 농도에 대해 분석될 수 있다.

[0543] 추가의 PK 샘플은 임상적으로 지시된 경우 및 연구자의 판단으로 언제든지 수집될 수 있다 (예를 들어 비통상적 또는 중증 AE에 대한 것). 각각의 샘플은 적어도 연구 번호, 대상체 수 및 공칭 샘플 시간을 갖는 고유한 식별자로 표시될 것이다. 혈액 샘플이 채취된 날짜 및 실제 시간은 사례 보고서 또는 등가물 상에 기록될 것이다.

[0544] 소변 샘플 수집

[0545] 단지 SAD 단계 동안에만, 모든 배설뇨는 하기 기간에 걸쳐 수집 및 풀링될 것이다: 투여전; 0-4시간; 4-8시간; 8-12시간; 12-24시간; 24-36시간; 36-48시간. 화합물 9 농도의 분석을 위해 샘플은 각각의 풀링된 샘플로부터 수득 및 처리될 것이다. 화합물 9 대사물 농도에 대한 샘플이 수집될 수 있다. 투여전 소변 샘플은 투여 직전에 수집될 것이다. 투여후 수집 기간은 투여에 대한 것이다. 계획된 시점이 매일 ≥ 22.00h 내지 ≤ 08.00h의 시간이거나 또는 대상체가 연구의 음식물, EEG 및 본태성 진전 단계 동안 +72시간 시점 전에 해방되는 경우에, 평가는 그 시점에서 수행될 필요가 없다.

[0546] 약동학적 및 소변 샘플의 저장 및 운송

[0547] 혈장 및 소변 샘플은 분석될 때까지 대략 -70 내지 -80℃에서 동결되도록 유지되어야 한다. 이들은 수송 동안 파손을 피하고 적어도 72시간 동안 해동을 방지하기 위해 충분한 드라이 아이스를 사용하여 지시된 바와 같이 포장되어야 한다. 시편-확인서 또는 등가물이 완성되어 각각의 세트의 샘플과 함께 실험실에 보내져야 한다. 임상 장소는 PK 지침서에 상세화된 대로 생물분석을 위해 지시된 바와 같이 혈장 및 소변 샘플이 수송되도록 준비할 것이다.

[0548] 샘플 분석

[0549] 화합물 9 수준의 결정을 위한 혈장 샘플의 생물분석은 매사추세츠주 우스터 소재 아길룩스 래보러토리즈의 검증된 LC-MS/MS 방법을 이용하여 수행될 것이다. 소변 생물분석을 위한 방법론은 개발 중에 있고, 나중에 저장된 샘플을 사용하여 아길룩스에 의해 수행될 것이다.

[0550] 하기 목록은 적절한 시점에 수행될 실험실 시험을 열거한다:

[0551] ● 혈액학: 감별에 의한 호염기구, 감별에 의한 호산구, 감별에 의한 림프구, 감별에 의한 단핵구, 감별에 의한 호중구, 망상적혈구, 헤모글로빈, 적혈구용적률, 혈소판, 적혈구 계수, 백혈구 계수.

[0552] ● 생화학, 신장: 글루코스, 칼슘, 인, 혈액 우레아 질소, 크레아티닌, 나트륨, 칼륨, 클로라이드, 비카르보네이트.

[0553] ● 생화학, 간: 알부민, ALT, AST, 총 빌리루빈, 직접 빌리루빈, 간접 빌리루빈, 알칼리성 포스파타제, 총 단백질, 락테이트 데히드로게나제, GGT.

[0554] ● 기타: 트리글리세리드, 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 (APTT), 프로트롬빈 시간, INR, HBsAG, 항HCV 항체, HIV -1 및 -2 항체.

[0555] ● 요분석: 단백질, 글루코스, pH, 혈액, 백혈구; 유로빌리노겐; 빌리루빈, 케톤, 니트라이트.

[0557] ● 기타: FSH 및 혈청 임신 검사는 스크리닝 동안 시험될 것이다.

[0558] 맛 평가

[0559] 각각의 투여 후 대략 1시간에, 대상체는 100 mm 시각 상사 척도를 완성하도록 요청될 것이며, 여기서 0은 "내가 지금까지 삼킨 가장 맛없는 액체"이고 100은 "내가 지금까지 삼킨 가장 맛있는 액체"이다. 대상체는 의약의 맛을 설명하도록 요청될 것이다 ("쓴" 또는 "단"과 같은 단어를 사용하여). 맛 평가 척도는 부록 11에 제공된다.

[0560] 12-리드 심전도 (ECG)

[0561] 앙와위 12-리드 ECG는 하기 명시된 시간에서 수행될 것이고, 표준 간격 뿐만 아니라 이상이 기록될 것이다. 12-리드 ECG는 SAD V1 (스크리닝 및 제-1일 [입원]), SAD V5, 음식물 V1 및 V8, EEG V1 및 EEG V8에서 평가될 것이다. 모든 시점은 투여 시간에 대한 것이다. ECG 계획된 시점이 매일 ≥ 22.00h 내지 ≤ 08.00h의 시간이거나 또는 대상체가 연구의 음식물 및 EEG 단계 동안 +72시간 시점 전에 해방된 경우에, 평가는 그 시점에서 수행될 필요가 없다.

[0562] SAD 코호트: V1 입원; 투여후 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36, 48 및 72시간.

[0563] 음식물 코호트: V1 입원; V5 투여전 및 투여후 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36; V7 48 및 72시간.

[0564] EEG 코호트: V2 내지 V7 - 투여전; 투여후 투여 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36, 48 및 72시간 후.

[0565] 본태성 진전 코호트: V1 (스크리닝 및 제-1일 [입원]); V2 - 투여전; 투여후 4, 8, 24시간; V3 - 투여 후 48h; V4.

[0566] 맥박 산소측정법

[0567] 연속 맥박 산소측정법은 투여 전 30분에 시작하여 투여 후 처음 24h 동안 계속되며 모든 코호트에서 활력 징후와 동일한 시점에 기록될 것이다. 맥박 산소측정법 판독은 또한 V1 (스크리닝)에서 실시될 것이다. 연속 맥박 산소측정법은 수면 시간 동안에 취소되지 않을 것이고, 모든 스케줄링된 시점에 계속 수집될 것이다.

[0568] 연속 ECG (cECG)

[0569] 연속 ECG 모니터링은 투여전 대략 1시간에서 해방 날 마지막 평가 시점까지 수행될 것이고; 대상체는 임의의 심장 리듬 이상을 검출하기 위해 연속 ECG 모니터링 (원격측정법)을 받을 것이다. 임의의 이러한 임상적으로 유의한

[0570] 콜럼비아 - 자살 중증도 등급화 척도 (C-SSRS)

[0571] "기준선/스크리닝" C-SSRS 서식은 입원 방문 동안 완성될 것이다 (생애 이력 및 과거 24개월). "마지막 방문 이후" C-SSRS 서식은 하기 상세화된 바와 같이 모든 후속 스케줄링된 시점에 완성될 것이다. C-SSRS는 부록 4에 제공된다.

[0572] SAD 코호트: V1 (제-1일 [입원]); V2 투여전, V4 투여후 72h, 및 V5.

[0573] 음식물 코호트: V1 (음식물 코호트에 대한 제-1일 입원); V7 투여후 72h, 및 V8.

[0574] EEG 코호트: V1 (제-1일 [입원]); V4 투여후 72h, V5 (교차) 투여전, V7 투여후 72h, 및 V8.

[0575] 본태성 진전 코호트: 기준선/스크리닝 시험: V1 (제-1일 [입원]); 마지막 방문 시험 이후: V2 투여후 24h; V3 투여후 48h; V4.

[0576] 스탠포드 졸림증 척도 (SSS)

[0577] SSS는 각각의 코호트에 대해 하기 제시된 시점에 투여될 것이다. 모든 시점은 투여 시간에 대한 것이다. 계획된 시점이 매일 ≥ 22.00h 내지 ≤08.00h의 시간이거나 또는 대상체가 연구의 음식물 및 EEG 단계 동안 +72시간 시점 전에 해방된 경우에, 평가는 그 시점에서 수행될 필요가 없다. SSS는 부록 5에 제공된다. SSS는 MOAA/S 점수 전에 수행되어야 한다.

[0578] SAD 코호트: V2 - 투여전 및 투여후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 22 및 24시간; V3 - 투여후 28, 32, 36, 40 및 48시간; V4 - 투여후 60 및 72시간.

[0579] 음식물 코호트: V5 - 투여전 및 투여후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 22 및 24시간; V6 - 투여후 28, 32, 36, 40 및 48시간; V7 - 투여후 60 및 72시간.

[0580] EEG 코호트: V2 - 투여전 및 투여후 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16 및 24시간; V3 - 투여후 36 및 48시간; V4 - 투여후 60 및 72시간; V5 (교차) - 투여전 및 투여후 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16 및 24시간; V6 - 투여후 36 및 48시간; V7 - 투여후 60 및 72시간.

[0581] 본태성 진전 코호트: V2 - 투여전 및 투여후 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16 및 24시간; V3 - 투여후 48시간; V4.

[0582] 변형된 각성/진정의 관찰자 평가 척도 (MOAA/S)

[0583] MOAA/S는 SSS보다 더 깊은 진정 상태의 탐색을 가능하게 한다. MOAA/S는 각각의 코호트에 대해 하기 제시된 시점에 투여될 것이다. 모든 시점은 투여 시간에 대한 것이다. 계획된 시점이 매일 ≥ 22.00h 내지 ≤08.00h의 시간이거나 또는 대상체가 연구의 음식물 및 EEG 단계 동안 +72시간 시점 전에 해방된 경우에, 평가는 그 시점에서 수행될 필요가 없다. 3 이하 (≤3)의 MOAA/S 점수가 관찰되는 경우에, 대략 10분을 기다리고 MOAA/S 평가를 재실시함으로써 점수를 확인한다. 스케줄링된 평가 및 스케줄링되지 않은 평가 둘 다를 기록한다.

[0584] 모든 시점은 연구 약물의 투여에 관한 것이다.

[0585] SAD 코호트: V2 - 투여전 및 투여후, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 22 및 24시간; V3 - 투여후 28, 32, 36, 40 및 48시간; V4 - 투여후 60 및 72시간.

[0586] 음식물 코호트: V5 - 투여전 및 투여후, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 22 및 24시간; V6 - 투여후 28, 32, 36, 40 및 48시간; V7 - 투여후 60 및 72시간.

[0587] EEG 코호트: V2 - 투여전 및 투여후, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16 및 24시간; V3 - 투여후 36 및 48시간; V4 - 투여후 60 및 72시간; V5 (교차) - 투여전 및 투여후 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16 및 24시간; V6 - 투여후 36 및 48시간; V7 - 투여후 60 및 72시간.

[0588] 본태성 진전 코호트: V2 - 투여전 및 투여후 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16 및 24시간; V3 - 투여후 48시간; V4.

[0589] 본드-라더 VAS (기분 등급화 척도) (BL-VAS)

[0590] 기분은 단지 EEG 및 본태성 진전 코호트 동안에만 본드-라더 기분 등급화 척도를 사용하여 평가될 것이다. 이는 자기-보고 기분의 다양한 측면을 탐색하기 위해 100 mm 시각 상사 척도를 사용하는 16-파트 자기-실시 설문지이다. 계획된 시점이 매일 ≥ 22.00h 내지 ≤08.00h의 시간이거나 또는 대상체가 연구의 음식물 및 EEG 단계 동안 +72시간 시점 전에 해방된 경우에, 평가는 그 시점에서 수행될 필요가 없다. BL-VAS는 부록 7에 제공된다.

[0591] 기분 척도는 하기 시점에 실시될 것이다:

[0592] EEG: V2 - 투여전 및 투여후 2, 12 및 24시간; V3 - 투여후 36 및 48시간; V4 - 투여 후 72시간; V5 (교차) - 투여전 및 투여후 투여 2, 12 및 24시간 후; V6 - 투여 후 36 및 48시간; V7 - 투여후 72시간; V8.

[0593] 본태성 진전 코호트: V2 - 투여전 및 투여후 2, 12 및 24시간.

[0594] 약물 효과 설문지 (DEQ-5)

[0595] 약물 효과 설문지 (DEQ-5)는 하기와 같이 실시될 것이다:

[0596] 1. 당신은 지금 약물 효과를 느끼는가?

[0597] 2. 당신은 지금 최고 상태인가?

[0598] 3. 당신은 당신이 지금 느끼고 있는 임의의 약물 효과를 싫어하는가?

[0599] 4. 당신은 당신이 지금 느끼고 있는 임의의 약물 효과를 좋아하는가?

[0600] 5. 당신은 당신이 지금 투여받고 있는 약물을 더 많이 투여받고 싶은가?

[0601] 응답은 각각에 대해 양끝에 "전혀 아니다" 및 "매우 많이 그렇다"의 응답을 사용하는 100mm 시각 상사 척도 상에 기록된다. 약물 효과가 느껴지지 않는 경우 질문 3 및 4에서 및 연구 의약의 투여 전에는 질문 5에서 "적용 가능하지 않다"로 기록될 옵션이 있을 것이다. 계획된 시점이 매일 ≥ 22.00h 내지 ≤08.00h의 시간이거나 또는 대상체가 연구의 음식물 및 EEG 단계 동안 +72시간 시점 전에 해방된 경우에, 평가는 그 시점에서 수행될 필요가 없다. DEQ5는 음식물 코호트를 제외한 모든 코호트에서 하기 시점에 실시될 것이다:

[0602] SAD 코호트: V2 - 투여전 및 투여후 2, 4, 12 및 24시간.

[0603] EEG 코호트: V2 - 투여전 및 투여후 2, 4, 12 및 24시간; V3 - 투여후 36 및 48시간; V4 - 투여후 72시간; V5 (교차) - 투여전 및 투여후 2, 12 및 24시간; V6 - 투여 후 36 및 48시간; V7 - 투여후 72.

[0604] 본태성 진전 코호트: V2 - 투여전 및 투여후 2, 4, 12 및 24시간.

[0605] DEQ-5는 부록 8에 제공된다.

[0606] 정신운동 시험

[0607] 정신운동 시험은 다양한 도메인, 예컨대 주의력, 작업 기억, 삽화성 부차적 기억, 실행 기능 및 운동 기능에 있어서 인지 기능을 평가하기 위해 수행될 것이다. 계획된 시점이 매일 ≥ 22.00h 내지 ≤08.00h의 시간이거나 또는 대상체가 연구의 음식물 및 EEG 단계 동안 +72시간 시점 전에 해방된 경우에, 평가는 그 시점에서 수행될 필요가 없다.

[0608] SAD 코호트: V2 - 투여전 및 투여후 3, 8 및 24시간. 감소된 유형의 인지 검사가 SAD 코호트 내 대상체에게 적용될 것이다. EEG 코호트: V2 - 투여전 및 투여후 투여 3, 8 및 후 24시간 후; V3 투여후 48시간; V4 - 투여후 72시간; V5 (교차) - 투여전 및 투여후 3, 8 및 24시간; V6 - 투여후 48시간; V7 - 투여후 72시간. 대상체는 제-1일에서의 입원시에 또는 제1 스케줄링된 시점 전 언제든지 실시 세션을 완료할 것이다.

[0609] EEG

[0610] 단지 EEG 코호트에 대해서만, 연속 기록을 위해 설정된 최소 24개의 채널을 갖는 EEG가 투여 대략 2시간 전에 적용될 것이고, 투여 후 대략 36시간 동안 유지될 것이다. 5분 이완기는 하기 열거된 시점에서 수행될 것이다. 이들 기간 동안 대상체는 그의 눈을 감고 이완하며 그의 정신에서 생각을 비우도록 요청받는다. 이완기가 또 다른 평가와 동시에 스케줄링되어 있는 경우에, 이완기가 우선한다. PK 샘플이 예정되어 있는 경우에, 샘플은 이완기를 시작하기 직전에 취해져야 한다. EEG 이완기: 5분 이완기는 V2 및 V5: 투여 전 -20분 내지 -15분; 투여후 60분 (+1시간) 내지 65분; 투여 후 120분 (+2시간) 내지 125분 (+2시간); 420분 (7시간) 내지 425분; 1,380분 내지 1,385분 (+23시간)에 착수될 것이다. 이완기는 추가될 수 있거나 또는 이완기의 시기가 연구의 SAD 파트 동안 관찰된 Tmax 또는 다른 소견에 기초하여 조정될 수 있다.

[0611] 시선 추적

[0612] 단지 EEG 코호트에 대해서만, 시선 추적이 하기 시점에서 평가될 것이다. 계획된 시점이 매일 ≥ 22.00h 내지 ≤08.00h의 시간이거나 또는 대상체가 연구의 음식물 및 EEG 단계 동안 +72시간 시점 전에 해방된 경우에, 평가는 그 시점에서 수행될 필요가 없다.

[0613] EEG 코호트: V2 및 V5 - 투여전 및 투여후 2.5, 7.5, 9.5 및 23.5시간.

[0614] 멀미 (가속도계-기반) 및 TETRAS

[0615] 본태성 진전 코호트에 대해, TRG 본태성 진전 등급화 평가 척도 (TETRAS) 성능 하위척도 (부록 12) 및 가속도계-기반 멀미 평가가 하기 제시된 시점에서 실시될 것이다. 방문 1 (입원) 동안 수행된 시험에 대한 TETRAS 점수는 적격성을 결정하는데 사용될 것이고 ≥8이어야 한다는 것을 주목한다. 투여 직전 방문 2에서 수행된 시험은 임의의 결과가 <8일지라도 대상체를 실격시키지 않을 것이다. 투여는 제3 투여전 TETRAS를 완료한 후 가능한

한 빨리 이루어져야 한다.

[0616] 본태성 진전 코호트 멀미 및 TETRAS 시험: V1 - 입원 (적격성을 결정함); V2- 투여전 -적어도 30분 이격된 3개의 시험; V2 투여후 투여 1, 2, 4, 6, 8, 12 및 24시간 후.

[0617] 유해 사건 및 심각한 유해 사건

[0618] 유해 사건 (AE)

[0619] AE는 제약 제품에 노출된 후 또는 그 동안, 제품과 우연히 관련된 것으로 간주되든 또는 간주되지 않든, 바람직하지 않은 의학적 상태의 발생 또는 기존 의학적 상태의 악화이다. 임상 연구에서, AE는 기준선 또는 휴약 기간, 심지어 어떤 연구 치료도 투여되지 않은 경우를 비롯하여 언제든지 발생하는 바람직하지 않은 의학적 상태를 포함할 수 있다.

[0620] 임의의 대상체가 치료 전에, 치료 동안에, 또는 치료 중지 후 14일 이내에 등록된 후에 발생하는 모든 AE는, 이들이 연구와 관련되든 또는 관련되지 않든, 피지명자에 의해 제공되는 서식 상에 기록되어야 한다.

[0621] 심각한 유해 사건 (SAE)

[0622] 심각한 유해 사건은 임의의 연구 단계 (즉, 기준선, 치료, 휴약 또는 추적) 동안에, 하기 중 1개 이상을 충족하는 임의의 용량의 임상시험용 제품, 비교약 또는 위약에서 발생하는 AE이다:

[0623] ● 사망을 유발함

[0624] ● 즉시 생명을 위협함

[0625] ● 입원환자 입원 또는 기존 입원의 연장을 요구함

[0626] ● 지속성이거나 유의한 장애 또는 불능을 유발함

[0627] ● 선천성 이상 또는 출생 결함을 유발함

[0628] ● 대상체를 위태롭게 할 수 있거나 또는 상기 열거된 결과 중 하나를 방지하도록 의학적 개입을 요구할 수 있는 중요한 의학적 사건임.

[0629] 유해 사건으로서의 진정 기록

[0630] 진정은 이 연구에서 특정 등급화 척도를 사용하여 평가될 것이다. 진정의 유해 사건 보고에 일관성을 적용하기 위해, 연구자는 SSS에서 ≥5의 점수 및/또는 MOAA/S에서 ≤2의 점수가 존재하지 않는 한 진정을 유해 사건으로서 기록하지 않을 것이다. 진정 특징을 기재하는데 가장 적절한 용어를 고려하여야 한다.

[0631] 연구 약물에 대한 관계

[0632] 의학에 자격이 있는 연구자는 각각의 AE에 대해 임상시험용 제품에 대한 관계를 결정해야 한다 (비관련, 관련 가능성 있음 또는 관련 개연성 있음). 연구자는 그 또는 그녀의 의학적 판단으로, 사건이 임상시험용 제품에 의해 유발되었을 수 있는 합리적인 가능성이 존재하는지 여부를 결정하여야 한다. 관계를 제안하는데 어떤 유효한 이유도 존재하지 않는다면, AE는 "비관련된" 것으로 분류되어야 한다. 임상시험용 제품과 AE의 발생 사이의 가능한 원인-및-효과 관계를 의심하는데 미정이긴 하지만 어떤 유효한 이유가 존재한다면, AE는 "관련된" 것으로 간주되어야 한다.

[0633] 관련되지 않음: 경험과 연구 약물의 투여 사이에 관계가 없음; 다른 병인, 예컨대 병용 의약 또는 대상체의 임상 상태와 관련됨.

[0634] 관련 가능성 있음: 연구 약물의 투여로부터 그럴듯한 일시적 순서를 따르고 의심되는 연구 약물에 대한 공지된 반응 패턴을 따르는 반응. 반응은 대상체의 임상 상태 또는 대상체에게 투여된 요법의 다른 모드에 의해 생성된 것일 수 있지만, 이것이 확실히 공지되지는 않음.

[0635] 관련 개연성 있음: 연구 약물의 투여로부터 그럴듯한 일시적 순서를 따르고 의심되는 연구 약물에 대한 공지된 반응 패턴을 따르는 반응. 반응은 대상체의 임상 상태의 공지된 특징 또는 대상체에게 투여된 요법의 다른 모드에 의해 합리적으로 설명될 수 없다. AE/SAE와 임상시험용 제품 사이의 관계가 "가능성 있는" 또는 "개연성 있는" 것으로 결정되는 경우에, 사건은 신속 규제 보고의 목적으로 임상시험용 제품과 관련된 것으로 간주될 것이다.

[0636] 유해 사건 기록

[0637] 대상체에 의해 자발적으로 보고되고/거나 연구 요원으로부터의 개방 질문에 반응하여 보고되거나 또는 관찰에 의해 밝혀진 유해 사건은 임상시험 장소에서 연구 동안 기록될 것이다. 실험실 값, 혈압 및 맥박의 임상적으로 유의한 변화는, 이들이 연구자에 의한 교정 의학적 행위를 촉발하거나, SAE를 구성하거나 또는 연구 약물의 투여의 중단을 유도하지 않는 한, AE로 보고될 필요가 없다.

[0638] AE에 관한 정보는 동의서의 서명에서부터 그 대상체에 대한 연구의 최종 방문까지 수집될 것이다. 연구 약물의 제1 투여 후에 발생하는 유해 사건은 치료 발현성 유해 사건으로 표시될 것이다. 모든 AE는 이들이 해결되거나 또는 향후 변화의 예상이 없는 임상 정체기에 도달할 때까지 이어질 것이다.

[0639] AE 용어는 가능한 경우에 표준 의학 용어에서 보고되어야 한다. 각각의 AE에 대해, 연구자는 발병 (날짜 및 시간), 해결 또는 임상 정체기 (날짜 및 시간), 강도, 인과율, 취한 행위, 심각한 결과 (적용 가능한 경우), 및 그것이 대상체로 하여금 연구를 중단하도록 유발하였는지 아닌지를 평가 및 보고할 것이다.

[0640] 강도는 하기 척도에 따라 평가될 것이다:

[0641] ● 경도 (징후 또는 증상의 인식, 그러나 용이하게 허용됨)

[0642] ● 중등도 (정상 활동의 방해를 유발하기에 충분한 불편)

[0643] ● 중증 (정상 활동을 수행할 수 없는 무력화)

[0644] 심각한 유해 사건 보고

[0645] 모든 SAE (관련 및 비관련)는 동의서 서명에서부터 연구 약물의 마지막 용량 후 28일까지 기록될 것이다. 임상시험용 제품과 관련 가능성 또는 개연성이 있는 것으로 간주되고 연구 후에 언제든지 연구자에 의해 발견된 임의의 SAE는 보고되어야 한다. 모든 SAE는 사건의 처음 인식으로부터 24시간 이내에 전화 및 서면으로 즉시 또는 가능한 한 빨리, 그러나 늦어도 6시간까지 의뢰자 또는 의뢰자의 피지명자에게 보고되어야 한다. 연구자는 SAE 페이지를 완성하고, 서명하고, 날짜를 기입하여야 하며, 피지명자에게 상응하는 원본 문서와 함께 SAE 페이지 상에 기록된 정보의 정확도를 검증하여야 한다.

[0646] 안전성 분석

[0647] 연구의 SAD 부분의 모든 안전성 분석을 위해, 위약 용량 군은 코호트에 걸쳐 풀링될 것이다. AE는 임상 연구 보고에 명시된 사용 버전을 갖는 MedDRA™를 사용하여 코드화될 것이다. AE의 전체 발생률은 기관계 분류 (SOC), 선호 용어, 용량 군 및 코호트에 의해 표시될 것이다. AE의 발생률은 또한 최대 중증도 및 연구 약물에 대한 관계에 의해 제공될 것이다. 활력 징후, 임상 실험실 측정, ECG 및 C-SSRS로부터의 데이터는 적용가능한 경우에 용량 군 및 코호트에 의한 기술 통계학을 사용하여 요약될 것이다. 연속 종점은 n, 평균, 표준 편차, 중앙값, 최소 및 최대로 요약될 것이다. 추가로, 기준선 값으로부터의 변화는 각각의 시점에서 계산되고, 동일한 요약 통계를 사용하여 요약될 것이다. 범위를 벗어난 안전성 종점은 적용가능한 경우에 저 또는 고로 범주화될 수 있다. 모든 범주형 종점에 대해, 요약은 계수 및 백분율을 포함할 것이다.

[0648] 약동학적 분석

[0649] 유도된 PK 파라미터는 혈장 농도 곡선하 면적 (AUC0-inf), 분포 반감기 및 말단 반감기 (t1/2), 최대 농도 (Cmax), 최대 농도에 도달하는 시간 (Tmax), 및 클리어런스 (CL) 및 소변 배출을 포함할 것이다. PK 파라미터는 적절한 기술 통계학을 사용하여 요약될 것이다. 최대 농도에 도달하는 시간 (Tmax)은 n, 평균, 표준 편차, 중앙값, 최소 및 최대를 사용하여 요약될 것이다.

[0650] 모든 다른 PK 파라미터는 n, 기하 평균, 변동 계수, 중앙값, 최소 및 최대를 사용하여 요약될 것이다.

[0651] 용량 비례성은 종속 변수로서 PK 파라미터 (AUC 및 Cmax)의 로그, 및 독립 변수로서 용량의 로그를 사용하여 ANCOVA 모델을 사용하여 분석될 것이다. 포인트 추정치 및 상응하는 CI는 AUC 및 Cmax 둘 다에 대해 추정될 것이다.

[0652] 음식물 영향 분석

[0653] 음식물 영향 분석의 경우, 로그-변환된 AUC 및 Cmax는 대응표본 t-검정을 사용하여 음식물 조건에 걸쳐 비교될 것이다. 추가의 통계적 시험은 생물분석 통계적 분석 계획에 따라 수행될 수 있다.

[0654] 다른 종점 분석

[0655] SSS, MOAA/S, BL-VAS 및 DEQ-5 값의 2차 종점은 안전성 변수에 대해 상기 기재된 동일한 기술 통계학을 사용하여 요약될 것이다. EEG 종점의 약역학 분석 및 그의 정신운동 시험 및 시선 추적 측정에 대한 관계는 별개의 분석 계획에서 설명될 것이다. 추가로, PK/PD 탐색적 분석은 진정, 기분, EEG 및 정신운동 데이터를 이용하여 수행될 것이다. 본태성 진전 코호트에 대해, TRG 본태성 진전 등급화 평가 척도 (TETRAS) 성능 하위척도의 탐색적 종점 및 가속도계-기반 멀미 점수는 안전성 및 2차 종점에 대해 기재된 바와 같이 요약될 것이다.

[0656] 통계적 고려사항

[0657] 안전성 집단은 연구 약물이 투여되는 모든 대상체로 정의된다. 약동학 (PK) 집단은 화합물 9가 투여되고 화합물 9의 혈장 농도에 대한 적어도 1가지 생물분석 결과를 갖는 모든 대상체로 정의된다.

[0658] 이 안전성 및 내약성 연구에 대해 어떤 형식적 샘플 크기 계산도 착수되지 않았다. 각각의 코호트 및 각각의 용량 수준에서의 대상체 수는 화합물 9의 단일 용량 후 예비적 안전성 및 내약성을 평가하기에 충분한 것으로 생각된다. 이 I상 연구에 대해 어떤 효능 파라미터도 수집 또는 분석되지 않는다.

[0659] 연구의 SAD 부분의 모든 안전성 분석을 위해, 위약 용량 군은 코호트에 걸쳐 풀링될 것이다. AE는 임상 연구 보고에 명시된 사용 버전을 갖는 MedDRA™를 사용하여 코드화될 것이다. AE의 전체 발생률은 기관계 분류 (SOC), 선호 용어, 용량 군 및 코호트에 의해 표시될 것이다. AE의 발생률은 또한 최대 중증도 및 연구 약물에 대한 관계에 의해 제공될 것이다. 활력 징후, 임상 실험실 측정, ECG 및 C-SSRS로부터의 데이터는 적용가능한 경우에 용량 군 및 코호트에 의한 기술 통계학을 사용하여 요약될 것이다. 연속 종점은 n, 평균, 표준 편차, 중앙값, 최소 및 최대로 요약될 것이다. 추가로, 기준선 값으로부터의 변화는 각각의 시점에서 계산되고, 동일한 요약 통계를 사용하여 요약될 것이다. 범위를 벗어난 안전성 종점은 적용가능한 경우에 저 또는 고로 범주화될 수 있다. 모든 범주형 종점에 대해, 요약은 계수 및 백분율을 포함할 것이다. PK 파라미터는 적절한 기술 통계학을 사용하여 요약될 것이다.

[0660] 최대 농도에 도달하는 시간 (Tmax)은 n, 평균, 표준 편차, 중앙값, 최소 및 최대를 사용하여 요약될 것이다. 모든 다른 PK 파라미터는 n, 기하 평균, 변동 계수, 중앙값, 최소 및 최대를 사용하여 요약될 것이다.

[0661] 용량 비례성은 종속 변수로서 PK 파라미터 (AUC 및 Cmax)의 로그, 및 독립 변수로서 용량의 로그를 사용하여 ANCOVA 모델을 사용하여 분석될 것이다. 포인트 추정치 및 상응하는 CI는 AUC 및 Cmax 둘 다에 대해 추정될 것이다.

[0662] 음식물 영향 분석의 경우, 로그-변환된 AUC 및 Cmax는 대응표본 t-검정을 사용하여 음식물 조건에 걸쳐 비교될 것이다. 추가의 통계적 시험은 생물분석 통계적 분석 계획에 따라 수행될 수 있다.

[0663] SSS, MOAA/S, BL-VAS 및 DEQ-5 값의 2차 종점은 안전성 변수에 대해 상기 기재된 동일한 기술 통계학을 사용하여 요약될 것이다. EEG 종점의 약역학 분석 및 그의 정신운동 시험 및 시선 추적 측정에 대한 관계는 별개의 분석 계획에서 설명될 것이다. 추가로, PK/PD 탐색적 분석은 진정, 기분, EEG 및 정신운동 데이터를 이용하여 수행될 것이다.

[0664] 약동학 예시적인 스케줄

[0665] 표 4. SAD, 음식물 영향 및 본태성 진전 코호트 - 투여에 대한 모든 샘플링 시간 (hr)

SAD 및 본태성 진전에 대한 방문 2/음식물-영향에 대한 방문 5																	
투여전	0.25	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5	6	7	8	10	12	16	24

하기 추가의 시점이 본태성 진전 코호트에 대해 수집될 것이다:

방문 3
48

하기 추가의 시점이 SAD 및 음식물 영향 코호트에 대해 수집될 것이다:

방문 3/방문 6			
28	32	36	48

[0666]

[0667] 표 5. EEG 코호트 - 투여에 대한 모든 샘플링 시간 (hr)

[0668]

PD/EEG에 대한 방문 2 및 방문 5*											방문 3/6
투여전	2	2.5	3	6	7.5	8	9	9.5	23	23.5	24	36

[0669] * 화합물 9의 혈장 농도에 대한 혈액 샘플은 임의의 스케줄링된 이완기 직전에 취해져야 한다.

[0670] 표 6. 사건 스케줄 SAD 코호트

[0671]

방문	V1	V2	V3	V4	V5	V6
방문 윈도우	D-28에서 D-1	0에서 +24h	+24h에서 +48h	+48h에서 +72h	V2+7d (±1d)	V2+14d (±1d)
방문 일	스크린	D1	D2	D3	추적	연구 종료
사전 동의	X					
포함/배제	X					
인구통계	X					
병력	X					
신체 검사	X					X
체중/키	X					
CBS/혈청 화학[1]	X	X		X	X	
요분석[1]	X	X		X	X	
약물/알콜 스크린[10]	X	X				
간염 & HIV 스크린	X					
유전자 샘플		X				
활력 징후[2]	X	X	X	X	X	
맥박 산소측정법	X	X				
12-리드 ECG[3]	X	X	X	X	X	
cECG		X	X	X		
C-SSRS[4]	X	X		X	X	
SSS[5]		X	X	X		
MOAA/S[6]		X	X	X		
DEQ5[7]		X				
정신운동 시험[8]		X				
혈장 PK 샘플[9]		X	X			
소변 PK 샘플		X	X			
유닛 감금		X	X	X		
연구 약물 투여		X				
맛 평가		X				
유해 사건[11]	X	X	X	X	X	X
병용 의약[11]	X	X	X	X	X	X
연구 완료						X

[0672] [1]스크리닝 및 안전성 실험실 시험 SAD 코호트: V1 (스크리닝 및 제-1일 [입원]); V2 투여전; V4 투여후 72h; V5.

[0673] [2]활력 징후 SAD 코호트: V1 (스크리닝 및 제-1일 [입원]); V2 투여전 및 투여후 15, 30, 60, 90 및 120분, 및 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 7, 8, 10, 12, 16 및 24시간; V3 - 투여 후 28, 32, 36 및 48시간; V4 - 투여 후 60 및 72시간; V5.

[0674] [3]12-리드 ECG SAD 코호트 V1: V1 스크리닝 및 제-1일 (입원), 투여전 및 투여후 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36, 48 및 72시간.

[0675] [4]C-SSRS SAD 코호트: 스크리닝 및 제-1일 (입원), V4 투여후 72h, 및 V5.

[0676] [5]SSS SAD 코호트: V2 - 투여전 및 투여후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 22 및 24시간; V3 - 투여후 28, 32, 36, 40 및 48시간; V4 - 투여후 60 및 72시간.

[0677] [6]MOAA/S SAD 코호트: V2 - 투여전 및 투여후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 22 및 24시간; V3 - 투

여후 28, 32, 36, 40 및 48시간; V4 - 투여후 60 및 72시간.

[0678] [7]DEQ5 SAD 코호트: V2 - 투여전 및 투여후 2, 12 및 24시간.

[0679] [8]정신운동 시험 SAD 코호트: V2 - 투여전 및 투여후 3, 8 및 24시간. 대상체는 그의 제-1일 (입원) 평가 전에 스크리닝 동안 실시 세션을 완료할 것이다.

[0680] [9]부록 2 참조.

[0681] [10]소변 약물 스크린 및 알콜 음주측정기는 스크리닝 및 제-1일 (입원) 동안 방문 1에서 수행될 것이다.

[0682] [11]유해 사건 및 병용 의약 (신규 또는 변경)은 사건 스케줄에 나타낸 다른 시점에 추가로 스크리닝 및 제-1일 (입원) 둘 다에서 방문 1 동안 수집될 것이다.

[0683] 표 7. 사건 스케줄 음식물 코호트

[0684] 대상체는 연구의 SAD 부분을 이미 완료하였을 것이고 연구의 "공복" 파트에 복귀 중이며; SAD 부분에 대해 입원 전에 완료된 스크리닝 평가는 "음식물 코호트에 대한 V1 입원" 방문 전에 28일 넘게 경과되었더라도 반복될 필요가 없다는 것을 주목한다.

방문	V1 음식물에 대한 입원	V5 음식물	V6 음식물	V7 음식물	V8 추적	V9 연구 종료
방문 윈도우	D-1	0 에서 +24h	V5+24h 에서 +48h	V5+48h 에서 +72h	V5+7d (±1d)	V5+14d (±1d)
포함/배제	X					
신체 검사	X					X
체중/키	X					
CBS/혈청 화학[1]	X			X	X	
요분석	X			X	X	
약물/알콜 스크린	X					
활력 징후[2]	X	X	X	X	X	
맥박 산소측정법		X				
12-리드 ECG[3]	X	X	X	X	X	
cECG		X	X	X		
C-SSRS[4]	X			X	X	
SSS[5]		X	X	X		
MOAA/S[6]		X	X	X		
혈장 PK 샘플[7]		X	X			
유닛 감금	X	X	X	X		
연구 약물 투여		X				
맛 평가		X				
유해 사건	X	X	X	X	X	X
병용 의약	X	X	X	X	X	X
연구 완료						X

[0685]

[0686] [1]스크리닝 및 안전성 실험실 시험 음식물 코호트: 방문 1 (음식물 코호트에 대한 입원); V7 투여후 72h, 및 V8.

[0687] [2]활력 징후 음식물 코호트: V1 (음식물 코호트에 대한 입원); V5 투여전 및 투여후 15, 30, 60, 90 및 120분, 및 투여 후 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 7, 8, 10, 12, 16 및 24시간; V6 - 투여 후 28, 32, 36 및 48시간; V7 - 투여 후 60 및 72시간; V8.

[0688] [3]12-리드 ECG 음식물 코호트: V1 (음식물 코호트에 대한 입원); V5 투여전 및 투여후 1, 2, 4, 8, 12, 24; V6 36, 48; V7 72시간; V8.

[0689] [4]C-SSRS 음식물 코호트: V1 음식물 코호트에 대한 입원; V7 투여후 72h, 및 V8.

[0690] [5]SSS 음식물 코호트: V5 - 투여전 및 투여후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 22 및 24시간; V6 - 투여후 28, 32, 36, 40 및 48시간; V7 - 투여후 60 및 72시간.

[0691] [6]MOAA/S 음식물 코호트: V5 - 투여전 및 투여후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 22 및 24시간; V6 - 투여후 28, 32, 36, 40 및 48시간; V7 - 투여후 60 및 72시간.

[0692] [7]부록 2 참조.

[0693] 표 8. 사건 스케줄 EEG 코호트

방문	V1 스크린	V2 EEG	V3 EEG	V4 EEG	V5 EEG	V6 EEG	V7 EEG	V8 추적	V9 연구 종료
방문 윈도우	D-28 에서 D-1	0-+24h	V2+24h 에서 +48h	V2+48h 에서 +72h	V2+7d 0에서 +24h	V5+24h 에서 +48h	V5+48h 에서 +72h	V2+14d (±1d)	V2+21d (±1d)
사전 동의	X								
포함/배제	X								
인구통계	X								
병력	X								
신체 검사	X								X
체중/키	X								
CBS/혈청 화학[1]	X	X		X	X		X	X	
요분석	X	X		X	X		X	X	
약물/알콜 스크린	X	X			X				
간염 & HIV 스크린	X								
유전자 샘플		X							
활력 징후[2]	X	X	X	X	X	X	X	X	
맥박 산소측정법	X	X							
12-리드 ECG[3]	X	X	X	X	X	X	X	X	
cECG		X	X	X	X	X	X		
C-SSRS[4]	X			X	X		X	X	
SSS[5]		X	X	X	X	X	X		
MOAA/S[6]		X	X	X	X	X	X		
본드-라더 기분 척도[7]		X	X	X	X	X	X	X	
DEQS[8]		X	X	X	X	X	X		
정신운동 시험[9]	X	X	X	X	X	X	X		
EEG[10]		X	X		X	X			
시선 추적[11]		X			X				
혈장 PK 샘플[12]		X	X		X	X			
유닛 감금		X	X	X	X	X	X		
연구 약물 투여		X			X				
맛 평가		X							
유해 사건	X	X	X	X	X	X	X	X	X
병용 의약	X	X	X	X	X	X	X	X	X
연구 완료									X

[0694]

[0695] [1]스크리닝 및 안전성 실험실 시험 EEG 코호트: V1 (스크리닝 및 제-1일 [입원]); V2 투여전; V4 투여후 72h; V5 (교차) 투여전; V7 투여후 72h, 및 V8.

[0696] [2]활력 징후 EEG 코호트: V1 (스크리닝 및 제-1일 [입원]); V2 - 투여전 및 투여후 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 14, 16, 22 및 24시간; V3 - 투여 후 28, 32, 36 및 48시간; V4 - 투여 후 60 및 72시간; V5 (교차) - 투여전 및 투여후 투여 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 14, 16, 22 및 24시간 후; V6 - 투여 후 28, 32, 36 및 48시간; V7 - 투여 후 60 및 72시간; V8.

[0697] [3]12-리드 ECG EEG 코호트: V1 (스크리닝 및 제-1일 [입원]); V2 - 투여전; 투여후 4, 8, 24; V5 48 및 방문 7 투여 후 72시간.

[0698] [4]C-SSRS EEG 코호트: V1 (제-1일 [입원]); V4 투여후 72h, V5 (교차) 투여전, V7 투여후 72h, 및 V8.

[0699] [5]SSS EEG 코호트: V2 - 투여전 및 투여후 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 22 및 24시간; V3 - 투여후 36 및 48시간; V4 - 투여후 60 및 72시간; V5 (교차) - 투여전 및 투여후 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 22 및 24시간; V6

- 투여후 36 및 48시간; V7 - 투여후 60 및 72시간.

[0700] [6]MOAA/S EEG 코호트: V2 - 투여전 및 투여후 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 22 및 24시간; V3 - 투여후 36 및 48시간; V4 - 투여후 60 및 72시간; V5 (교차) - 투여전 및 투여후 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 22 및 24시간; V6 - 투여후 36 및 48시간; V7 - 투여후 60 및 72시간.

[0701] [7]BL-VAS EEG 코호트: V2 - 투여전 및 투여후 2, 12 및 24시간; V3 - 투여후 36 및 48시간; V4 - 투여후 72시간; V5 (교차) - 투여전 및 투여후 투여 2, 12 및 24시간 후; V6 - 투여후 36 및 48시간; V7 - 투여후 72시간; V8.

[0702] [8]DEQ5 EEG 코호트: V2 - 투여전 및 투여후 2, 4, 12 및 24시간; V3 - 투여후 36 및 48시간; V4 - 투여후 72시간; V5 (교차) - 투여전 및 투여후 2, 12 및 24시간; V6 - 투여후 36 및 48시간; V7 - 투여후 72.

[0703] [9]정신운동 시험 EEG 코호트: V2 - 투여전 및 투여후 투여 3, 8 및 24시간 후; V3 - 투여후 48시간; V4 - 투여후 72시간; V5 (교차) - 투여전 및 투여후 3, 8 및 24시간; V6 - 투여후 48시간; V7 - 투여후 72시간. 대상체는 스크리닝 동안 및 제-1일 (입원)에 실시 세션을 완료할 것이다.

[0704] [10]EEG 이완기 EEG 코호트: V2 및 V5: 투여 전 -20분 내지 -15분; 투여후 60분 (1시간) 내지 65분; 투여 후 120분 (2시간) 내지 125분; 420분 (7시간) 내지 425분; 1,380분 내지 1,385분 (23시간). 이완기는 추가될 수 있거나 또는 이완기의 시기가 연구의 SAD 파트 동안 관찰된 T_{max} 또는 다른 소견에 기초하여 조정될 수 있다.

[0705] [11]안구 추적 EEG 코호트: V2 및 V5 - 투여 전 및 투여후 2.5, 7.5, 9.5 및 23.5시간.

[0706] [12]부록 2 참조.

[0707] 표 9. 사건 스케줄 본태성 진전 코호트

방문	V1		V2	V3	V4	V5
방문 윈도우	-28d에서 -24h	-24h에서 0h	0h에서 +24h	+24h에서 +48h	V2 + 7d (±1d)	V2 + 14d (±1d)
방문 일	스크린	입원	D1	D2	추적	연구 종료
사전 동의	X					
포함/배제	X					
인구통계	X					
병력	X					
신체 검사	X				X	
체중/키	X					
CBS/혈청 화학[1]	X		X		X	
요분석	X		X		X	
약물/알콜 스크린	X	X				
간염 & HIV 스크린	X					
유전자 샘플			X			
활력 징후[2]	X	X	X	X	X	
맥박 산소측정법[2]	X		X			
12-리드 ECG[3]	X	X	X	X	X	
C-SSRS[4]		X	X	X	X	
SSS[5]			X	X	X	
MOAA/S[6]			X	X	X	
본드-라더 기분 척도[7]			X			
DEQ5[8]			X			
멀미		X	X			
TETRAS 수행 하위척도[9]		X	X			
혈장 PK 샘플[10]			X	X		
유닛 감금		X	X			
연구 약물 투여			X			
유해 사건	X	X	X	X	X	X
병용 의약	X	X	X	X	X	X
연구 완료						X

[0708]

[0709] [1]스크리닝 및 안전성 실험실 시험 본태성 진전 코호트: V1 (스크리닝 및 제-1일 [입원]); V2 투여전; V4.

[0710] [2]활력 징후 본태성 진전 코호트: V1 (스크리닝 및 제-1일 [입원]); V2 - 투여전 및 투여후 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 14, 16, 22 및 24시간; V3 투여 후 48시간; V4. 연속 맥박 산소측정법은 투여전 30분에 시작하고 투여후 24h까지 이루어짐.

[0711] [3]12-리드 ECG: V1 (스크리닝 및 제-1일 [입원]); V2 - 투여전; 투여후 4, 8, 24; V3 48; V4.

[0712] [4]C-SSRS 본태성 진전 코호트: V1 (제-1일 [입원]; V2 투여후 24h; V3 투여후 48h; V4.

[0713] [5]SSS 본태성 진전 코호트: V2 - 투여전 및 투여후 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16 및 24시간; V3 48시간; V4.

[0714] [6]MOAA/S 본태성 진전 코호트: V2 - 투여전 및 투여후 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16 및 24시간; V3 48시간; V4.

[0715] [7]BL-VAS 본태성 진전 코호트: V2 - 투여전 및 투여후 2, 12 및 24시간.

[0716] [8]DEQ5 본태성 진전 코호트: V2 - 투여전 및 투여후 2, 12 및 24시간.

[0717] [9]멀미 및 TETRAS 시험 본태성 진전 코호트: V1 (입원/적격성); V2 - 투여전 (3개의 평가가 적어도 30분 이격됨) 및 투여후 투여 1, 2, 4, 6, 8, 12 및 24시간 후.

[0718] [10]PK 샘플링 시간: 부록 2 참조.

[0719] 이 단일 상승 용량 연구에서의 5개의 코호트가 투여되었으며, 이 연구는 진행중이다. 하기 유해 사건이 지금까지 보고되었으며, 연구자에 의해 연구 약물과 관련 가능성 또는 개연성이 있는 것으로 간주되었다; 경도 졸음, 경도 혼란, 졸림, 두통, 기립성 심박수 증가, 무관심, 불안, 인후통 및 경도 복부 불편감.

[0720] 예상된 위험은 화합물 9에 대한 독성학 및 안전성 약리학 연구 및 임상 연구 실시예 2에서 확인된 것이다. 종, 연구 및 용량에 걸쳐 관찰된 가장 흔한 약물-관련 효과는 용량-관련 진정이었다. 이것은 임상 연구에서, 하나는 "졸림증"을 모니터링하도록 설계된 것 (스탠포드 졸림증 척도)이고 하나는 보다 깊은 진정을 모니터링하는 것 (변형된 각성/진정의 관찰자 평가)인 2종의 척도를 사용하여 모니터링될 것이다.

[0721] 다른 효과가 독성학 연구에서 언급되었지만, 이는 비-유해하고, 가역적이며, 화합물 9 투여와 관련 가능성이 있는 것으로 결정되었다. 수컷 및 암컷 래트 둘 다에서, 현미경적 상관관계 없이 APTT의 경미한 연장, 현미경적 상관관계 없이 소변 pH의 경미한 증가, 및 현미경적 상관관계 없이 고용량 수컷 및 암컷 래트에서 AST/ALT의 경미한 (< 2배) 증가 (최소 간세포 공포형성의 증가된 발생률)가 발견되었다. 개에서, 심부 체온의 일시적 감소, 심박수의 일시적 증가, 및 최소 신세관 공포형성 (널리 기록된 비히클 효과 (Stella and He, 2008))이 관찰되었다.

[0722] 안전성 검토 위원회는 각각의 코호트로부터 이용가능한 데이터를 검토하고, 각각의 코호트에 대한 최대 제안된 용량을 초과하지 않도록 후속 코호트에 대한 용량 선택을 결정하기 위해 사용될 것이다. 프로토콜은 또한 진정 및 다른 관심 의학적 사건, 뿐만 아니라 유해 사건의 심각성 및 중증도와 관련하여 명확한 정지 규칙을 포함한다.

[0723] 다음 코호트에 대해 용량을 증가시키기 전에 대부분의 이들 효과를 모니터링하는 능력 및 안전성 데이터의 주의 깊은 고찰, 및 사전-명시된 상승 및 정지 규칙은 이들 효과의 위험을 완화시킨다.

[0724] 도 8에 나타난 바와 같이, MOAA/S ≤ 2는 용량 증량에 대한 정지 기준 중 하나였다. SAD의 66 mg 용량에서의 2명의 대상체 (정지 기준 충족); SAD의 55 mg 용량에서의 2명의 대상체 (정지 기준 미충족). 2명의 대상체는 ≤ 2의 MOAA/S 점수를 가졌으며, 반복시에 1명의 대상체는 > 2의 값을 가졌다.

[0725] MOAA/S 척도: 0, 통증성 승모근 압착 후 반응 부재; 1, 단지 통증성 승모근 압착 후에만 반응함; 2, 단지 가볍게 쿡 찌르거나 흔든 후에만 반응함; 3, 단지 이름이 큰소리로 및/또는 반복해서 불린 후에만 반응함; 4, 정상 톤으로 말한 이름에 대해 기면상태로 반응함; 5, 정상 톤으로 말한 이름에 대해 용이하게 반응함.

[0726] 도 9에 제시된 바와 같이, 단지 1 또는 2의 점수 (깊은 진정)만이 35 mg 군에서 2명의 대상체에 대해 관찰되었으며; 모두 투여후 1시간에 발생하였다. 투여후 4시간까지, 평균 MOAA/S는 기준선 값에 접근하였다.

[0727] 실시예 3. 건강한 지원자에서 화합물 9 경구 용액의 안전성, 내약성, 약동학 및 약역학을 결정하기 위한 I상,

이중-맹검, 위약-대조, 다중 상승 용량 연구.

[0728] 목적

[0729] ● 자발적으로 보고된 유해 사건, 신체 검사, 활력 징후 측정, 실험실 시험, 12-리드 ECG, 스탠포드 졸림증 척도 (SSS), 변형된 각성/진정의 관찰자 평가 척도 (MOAA/S), 및 콜럼비아-자살 중증도 등급화 척도 (C-SSRS)에 의해 평가되는, 18-55세의 건강한 지원자에서 화합물 9 경구 용액의 다중 용량의 안전성 및 내약성을 결정하기 위함;

[0730] ● 표준 PK 파라미터의 계산에 의해 평가되는, 화합물 9 경구 용액의 다중 용량의 약동학 (PK) 프로파일을 결정하기 위함;

[0731] ● 다중 경구 투여 후에 혈장 및 소변 중 화합물 9 대사물의 농도를 조사하기 위함;

[0732] 정신운동 시험 (검출 과제, 확인 과제, 1 카드 학습 과제 및 그로톤 미로 학습 시험으로 이루어진 코그스테이트 초기 단계 배터리), 기분, 불안 및 우울증 (본드-라더 VAS 및 병원 불안 및 우울증 척도), 약물 호감도 (약물 효과 설문지 - 5), 및 시선 추적을 동반한 뇌파검사 (EEG)에 의해 평가되는, 화합물 9 경구 용액의 다중 용량의 약역학적 효과를 조사하기 위함;

[0733] ● 약물-약물-상호작용 (DDI) 코호트에서 화합물 9에 대한 노출 전후에 심바스타틴 및 부프로피온을 투여함으로써 평가되는, 화합물 9 경구 용액이 CYP3A4 및 CYP2B6 경로를 통해 대사되는 약물의 대사를 유도하는지 여부를 조사하기 위함.

[0734] 물질

[0735] 화합물 9 경구 용액은 40% HPBCD (클렙토스(Kleptose)®) 및 0.0025% 수크랄로스를 함유하는 화합물 9 약물 물질의 1 mg/mL 및 6 mg/mL 스톡 수용액으로서 이용가능하며, 이는 선택된 투여량을 달성하기 위해 멸균 주사용수으로 추가로 희석된다. 1 mg/mL 및 6 mg/mL 스톡 화합물 9 경구 용액은 병 안의 화합물 9 약물 물질 분말 및 병 안의 부형제(들) (파마텍에서 cGMP 조건 하에 제조됨)로부터 배합될 것이고, 추가로 투여를 위한 준비로 임상 장소에서 혼합된다. 위약은 각각의 용량 코호트에서 연구 약물에 매칭될 것이다. 연구 약물 제조에 대한 상세한 지침은 조제 매뉴얼에 제공될 것이다. 파렉셀 임상 I상 유닛은 CYP 유도 약물 (부프로피온 및 심바스타틴)을 입수할 책임이 있을 것이다. 부프로피온 투여를 위해, 웰부트린 IR(Wellbutrin IR)®이 바람직하지만 의뢰자로부터의 허가 하에 제네릭으로 대체될 수 있다. 심바스타틴에 대한 제네릭 등가물 조코르(Zocor)®는 허용가능하다.

[0736] 임상시험용 제품의 조성물 및 제약 품질은 현행 우수 제조 관리기준 (GMP) 및 우수 임상 관리기준 (GCP) 가이드라인에 따라 유지될 것이고 연구 의약 문서에서의 검토에 이용가능할 것이다. 화합물 9는 병 안의 분말 및 병 단위 안의 부형제(들)로서 1상 유닛에 제공될 것이고, 1 mg/mL 또는 6 mg/mL 원액의 125 mL 부피로 조제실에서 배합되고, 확인된 용량에서 대략 40 mL로 추가로 희석될 것이다. 모든 요구되는 정보를 가지며 모든 적용가능한 CFR 및 GMP/GCP 가이드라인에 따르는 연구 약물 라벨은 I상 유닛에 의해 준비될 것이다.

[0737] 연구 의약은 조제 매뉴얼에 명시된 온도에서 (예를 들어, 제조 후 최대 24시간 동안 대략 2 - 8℃ 또는 실온에서 저장된 임상 투여 용액), 안전하게 및 다른 약물로부터 분리되어 주의깊게 저장되어야 한다.

[0738] 치료 프로토콜

[0739] 이 연구는 건강한 성인 지원자에서 위약 없이 개방-표지 약물-약물 상호작용 연구 (DDI)가 이어지는 이중 맹검 위약-대조 다중 상승 용량 (MAD) 연구를 포함한다. 각각 12명의 대상체의 4개의 코호트가 총 48명의 대상체를 위해 모집될 것이다. 코호트 1, 2 및 3 내 대상체는 연구의 다중-상승-용량 (MAD) 파트에 참가할 것이고, 코호트 4 내 대상체는 연구의 약물-약물-상호작용 (DDI) 파트에 참가할 것이다.

[0740] 연구의 MAD 파트의 목적은 화합물 9 경구 용액 (이하에서 화합물 9로 지칭됨)을 사용한 7일의 투여의 안전성, 내약성, 약동학 (PK) 및 약역학적 (PD) 프로파일을 결정하는 것이다.

[0741] 안전성은 신체 검사, 활력 징후 측정, 안전성 실험실 시험, 12-리드 ECG, 진정 점수 (스탠포드 졸림증 척도 (SSS) 및 변형된 각성/진정의 관찰자 평가 척도 (MOAA/S), 및 콜럼비아-자살 중증도 등급화 척도 (C-SSRS))를 이용하여 평가될 것이다. 내약성은 자발적으로 보고된 유해 사건에 의해 평가될 것이다.

[0742] 화합물 9를 사용한 다중 일의 투여의 약역학적 (PD) 효과는 코호트 1 - 3에서 평가될 것이다. 중추 신경계

(CNS)에 대한 약역학적 효과는 정신운동 시험 (검출 과제, 확인 과제, 1 카드 학습 과제 및 그로톤 미로 학습 시험으로 이루어진 코그스테이트 초기 단계 배터리 또는 유사물), 기분, 불안 및 우울증 (자기-보고 기분 평가를 위한 본드-라더 VAS 및 병원 불안 및 우울증 척도 [HADS]), 약물 호감도 설문지 (약물 효과 설문지 [DEQ-5]), 및 시선 추적을 동반한 뇌파검사 (EEG)에 의해 평가될 것이다. 수면 질은 코호트 3 파트 2 (야간 투여)에서 대상체-등급화 설문지를 통해 평가될 것이다.

[0743] 각각의 MAD 코호트에 대한 계획된 총 1일 용량은 진행중인 단일 상승 용량 (SAD) 연구 동안 획득된 정보에 기초한다 (실시예 2). 정보, 예컨대 화합물 9의 단일 용량의 반감기는 1일-1회 (QD) 투여할지 또는 1일-2회 (BID) 투여할지 여부를 결정하기 위해 검토될 것이다. SAD 연구에 기초한 실시예 3에서의 각각의 코호트에 대한 계획된 총 1일 용량은 하기에 제공된다:

[0744] ● 코호트 1: 대략 400 ng*h/mL의 AUC를 달성한 I상 SAD 연구로부터의 용량

[0745] ● 코호트 2: 코호트 1에서 시험된 용량의 대략 2 내지 4배

[0746] ● 코호트 3: SAD 연구로부터의 대략 MTD

[0747] 연구의 MAD 파트 동안 QD 투여하는 경우에, 각각의 코호트에 대한 총 1일 용량의 화합물 9 또는 위약은 7일 동안 아침에 투여될 것이다.

[0748] 투여가 1일 2회 (BID)인 경우에, 총 1일 용량은 동등하게 나누어져, 6일 동안 50%는 아침에 및 50%는 저녁에 투여될 것이며; 총 1일 용량의 50%는 제7일에 단지 아침에만 투여되어 완전한 PK 프로파일을 가능하게 할 것이다. 아침 투여는 대략 08:00h 내지 09:00h의 시간에 이루어질 것이고, 저녁 투여는 대략 19:00h 내지 20:00h의 시간에 이루어질 것이다. 화합물 9는 최소 8시간 공복 후의 공복 대상체에게 아침에 투여될 것이며 표준 식이는 투여 후 대략 4시간에 시작될 것이다.

[0749] 공복은 어떤 저녁 투여 전에도 요구되지 않는다. 각각의 코호트에서 투여 시간은 다른 평가, 예를 들어 EEG의 시기에 따라 시차를 두거나/조정될 수 있다는 것을 주목한다. 각각의 요법에 대한 용량은 하기 기준을 사용하는 단일 상승 용량 (SAD) 1상 연구로부터의 정보에 기초하여 선택될 것이다:

[0750] ● 코호트 1: 화합물 9 총 1일 용량은 대략 400 ng*h/mL의 중앙 AUC를 유발한 SAD 용량에 근사치일 것이다;

[0751] ● 코호트 2: 화합물 9 총 1일 용량은 코호트 1로부터의 임상 관찰에 기초한 코호트 1 MAD 용량으로부터의 2 내지 4배 증가에 근사치일 것이다;

[0752] ● 코호트 3: 화합물 9 총 1일 용량은 SAD 연구 MTD에 근사치일 것이다. 1일 1회 투여가 사용되는 경우에, 코호트 3의 파트 1은 각각의 아침 대략 08:00h 내지 09.00h에 총 1일 용량의 화합물 9/위약이 투여될 것이고, 코호트 3의 파트 2는 대략 19:00h 내지 20:00h에 총 1일 용량의 화합물 9/위약이 투여될 것이다. 1일 2회 투여가 사용되는 경우에, 코호트 3은 단지 하나의 파트만을 가질 수 있다.

[0753] ● 코호트 3 파트 2가 저녁 투여에 이용되지 않는 경우에, SRC는 총 1일 용량이 연구의 MAD 파트에 사용된 총 1일 용량을 초과하지 않는 한 탐색적 용량 또는 투여 요법을 위해 코호트 3의 제2 파트를 사용할 수 있다.

[0754] MAD 코호트 내 12명의 대상체 중, 9명은 화합물 9에 무작위화되고 3명은 위약에 무작위화될 것이다. 이 연구에 대해 투여가 QD인 경우, 코호트 3에 참가한 대상체는 7일 동안 아침에 투여될 것이고 (파트 1), 이어서 적어도 7일의 적합한 휴약 기간 후 저녁에 7일 투여의 제2 기간을 위해 복귀한다 (코호트 3 파트 2). 코호트 3 파트 2 대상체가 저녁 투여를 위해 복귀한 경우에, 이들은 아침 투여에 제공받았던 것과 동일한 연구 약물 (활성 또는 위약)을 저녁 투여에 제공받을 것이다. BID 투여가 사용되는 경우에, 안전성 검토 위원회가 코호트 3의 제1 파트에 투여된 것보다 더 낮은 용량을 탐색하거나 또는 상이한 투여 요법을 평가하기 위해 코호트 3 파트 2를 이용하기로 결정하지 않는 한, 코호트 3은 투여의 제2 기간을 위해 복귀하지 않을 것이다. 총 1일 용량은 연구의 MAD 파트의 보다 초기 파트 동안 평가된 것을 초과하지 않을 것이다. 혈장 및 소변 중 화합물 9의 농도는 경구 투여의 다중 일 후에 평가될 것이다. 약동학은 화합물 9 농도의 생물분석을 위한 빈번한 샘플링으로부터 유래된 파라미터에 기초하여 평가될 것이다. 혈장 및 소변 중 화합물 9의 대사물 농도가 또한 조사될 것이다.

[0755] CYP 약물-약물 상호작용 투여 요법

[0756] 연구의 DDI 파트 (코호트 4)는 화합물 9를 사용한 다중 투여가 CYP3A4 또는 CYP2B6 효소의 대사를 유도하는지 여부를 조사할 것이다. 연구의 DDI 파트 내 모든 12명의 대상체는 연구의 MAD 파트에서 투여된 최대 우수-내약성 단일 용량에 근사치인 화합물 9의 총 1일 용량을 사용하여 개방-표지 방식으로 화합물 9를 제공받을 것이다.

[0757] 연구의 MAD 파트에서와 같이, BID 요법을 사용하여 화합물 9를 투여하는 것이 요구될 수 있다. DDI 코호트 투여 스케줄은 하기에 제공된다. 화합물 9 투여는 화합물 9를 BID 투여하기로 결정되지 않는 한 공복 상태의 대상체에게 이루어지며, 이 경우에 단지 아침 용량만이 공복 상태의 대상체에게 투여될 것이고; 대상체는 부프로피온 또는 심바스타틴을 사용한 투여 전에 표준 조식을 먹을 수 있다. 연구의 DDI 파트 동안 투여 요법은 하기에 제공된다:

[0758] 제1일: 부프로피온 100 mg (웰부트린 IR® 또는 제네릭 등가물)

[0759] 제2일: 심바스타틴 20 mg (조코르® 또는 제네릭 등가물)

[0760] 제3일 - 제9일: 대략 MAD MTD의 화합물 9

[0761] 제10일: 심바스타틴 20 mg (조코르® 또는 제네릭 등가물)

[0762] 제11일: 부프로피온 100 mg (웰부트린 IR® 또는 제네릭 등가물)

[0763] 혈장 샘플은 심바스타틴, 부프로피온 및 화합물 9의 농도, 및 화합물 9 투여 전후에 심바스타틴 및 부프로피온 농도에 대해 이루어진 비교를 완전히 특징화하기 위해 수득될 것이다.

[0764] 용량 증량 및 정지 규칙

[0765] SRC는 용량 증량을 정지할 수 있고, 하기 중 어느 것이 발생하는 경우에 진행중인 투여를 동일한 또는 더 낮은 총 1일 용량으로 허용할 수 있다:

[0766] ● 심각한 유해 사건: 코호트 내 임의의 대상체가 SRC에 의해 화합물 9와 관련된 것으로 결정된 심각한 유해 사건 (SAE)을 갖는 경우에, SRC는 연구의 MAD 단계를 정지시킬 수 있거나, 또는 진행중인 투여를 사건의 성질에 따라 사건이 발생한 용량보다 더 낮은 용량의 화합물 9로 허용할 수 있다.

[0767] ● 중증 유해 사건: 코호트 내 3명 이상의 적극 치료 대상체가 안전성 위원회에 의해 화합물 9와 관련된 것으로 결정된 중증 유해 사건을 갖는 경우에, 안전성 위원회는 연구의 MAD 단계를 정지시킬 수 있거나, 또는 진행중인 투여를 사건의 성질 및 사건이 발생한 용량(들)에 따라 동일한 또는 더 낮은 용량의 화합물 9로 허용할 수 있다.

[0768] ● MOAA/S 점수: 코호트 내 적어도 1명의 화합물 9-노출된 대상체가 보통 깨어있는 시간 (≥ 08:00h에서 ≤ 22:00h) 동안 임의의 시점에 2 이하 (≤2)의 MOAA/S 점수를 갖고, 이 점수가 확인되는 경우, 즉 반복 평가가 동일하거나 더 낮은 경우에, 또는 2명 이상 (≥2)의 화합물 9-노출된 대상체가 보통 깨어있는 시간 (≥ 08:00h에서 ≤ 22:00h) 동안 임의의 시점에 3 이하 (≤3)의 확인된 MOAA/S 점수를 갖는 경우에, 다음 계획된 용량으로의 용량 증량은 발생하지 않을 것이다.

[0769] 추가의 투여는 화합물 9를 더 낮은 용량으로 투여함으로써 또는 진정의 정도 및 지속기간에 따라 이들 사건이 발생한 용량 및 진정이 발생한 용량(들)을 반복함으로써 허용될 수 있다. 안전성 검토 위원회는 MOAA/S 점수를, 단지 확인 점수가 제1 평가와 동일하거나 더 낮은 경우 및 동일한 시점에 SSS 점수와의 일치가 존재하는 경우에만 기준을 정지시킬 자격이 있는 것으로 간주할 것이다.

[0770] ● 하기 소견 중 어느 것이 코호트 내 화합물 9 경구 용액에 노출된 적어도 두명 (2명)의 대상체에서 발생하고 (적용가능한 경우) 그 소견이 확인되는 경우에, SRC는 적어도 2명의 대상체가 동일한 소견을 보고한다면 용량-증량을 허용하지 않을 수 있다. 그러나, 각각의 대상체가 상이한 소견을 보고한 경우에, SRC는 계획된 것보다 더 낮은 용량으로 용량 증량을 허용할 수 있다. 모든 상황에서 SRC는 용량 반복 또는 용량 감소를 허용할 수 있다:

[0771] ○ 적어도 5분 동안 지속된 60 mmHg의 앙와위 수축기 혈압의 투여전으로부터의 증가, 또는 적어도 5분 동안 지속된 30 mmHg의 앙와위 수축기 혈압 또는 적어도 5분 동안 지속된 ≤70 mmHg 또는 ≥200 mmHg의 앙와위 수축기 혈압의 투여전으로부터의 감소;

[0772] ○ 적어도 5분 동안 지속된 40 mmHg의 앙와위 확장기 혈압의 투여전으로부터의 증가, 또는 적어도 5분 동안 지속된 30 mmHg의 앙와위 확장기 혈압 또는 적어도 5분 동안 지속된 ≤40 mmHg 또는 ≥110 mmHg의 앙와위 확장기 혈압의 투여전으로부터의 감소;

[0773] ○ 적어도 5분 동안 지속된 50 bpm의 앙와위 심박수의 투여전으로부터의 증가, 또는 적어도 5분 동안 지속된 30 bpm의 앙와위 심박수 또는 적어도 5분 동안 지속된 ≤45 bpm 또는 ≥170 bpm의 앙와위 심박수의 투여전으로부터

의 감소;

[0774] ○ >60 msec로 증가하고 적어도 10분 동안 지속되는 QTcF 또는 >500 msec 및 적어도 30분 동안 지속되는 QTcF로 정의된 QTc 연장;

[0775] ○ 알라닌 아미노트랜스퍼라제 (ALT) 또는 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제 (AST)의 >3 x 정상 상한치 (ULN)로의 지속적인 증가, 이는 48시간 이내에 > 3 x ULN으로의 상승이 확인되어야 함 (간 안전성 평가 최적 실시 워크샵 2014의 가이드라인 [Avigan et al., 2014]);

[0776] ○ 48시간 이내에 공복 상태 하에 반복 시험에서 확인된 >2 x ULN으로의 총 빌리루빈 증가;

[0777] ○ 48시간 이내에 반복 시험에서 확인된 총 빌리루빈 >1.5 x ULN과 동시에 ALT 또는 AST >2 x ULN;

[0778] ○ 48시간 이내에 반복 시험에서 확인된 혈청 크레아티닌 >1.5 x ULN;

[0779] ○ 48시간 이내에 반복 시험에서 확인된 백혈구 수 <2.5 x 10^9개/L;

[0780] ○ 48시간 이내에 반복 시험에서 확인된 호중구 수 <1.0 x 10^9개/L;

[0781] ○ 48시간 이내에 반복 시험에서 확인된 혈소판 수 <100 x 10^9개/L.

[0782] ○ AUC 및 Cmax: 이전 코호트로부터의 혈장 농도 정보에 기초하여, SRC는 다음 코호트의 >50%의 Cmax가 400 ng/mL (암컷 래트에서의 최하위 NOAEL 제14일 Cmax에 기초하여 추정된 인간 Cmax)를 초과하는 것으로 예상되는 경우에 다음 코호트에 대한 용량 조정 (용량 감소, 용량 반복, 또는 감소된 용량 증량)을 고려할 것이다. 추가로, SRC는 독성학 연구에서 최하위 NOAEL 노출 (수컷 래트 14-일 독성학, AUC 5,050 ng.h/mL) 초과의 중앙 AUC를 유발할 것으로 예측된 것을 넘는 용량으로의 상승을 허용하지 않을 것이다.

[0783] 통계적 고려사항

[0784] 안전성 집단은 연구 약물이 투여되는 모든 대상체로 정의된다. 약동학 (PK) 집단은 화합물 9가 투여되고 화합물 9의 혈장 농도에 대한 적어도 1가지 생물분석 결과를 갖는 모든 대상체로 정의된다. 이 안전성 및 내약성 연구에 대해 어떤 형식적 샘플 크기 계산도 착수되지 않았다. 각각의 코호트 및 각각의 용량 수준에서의 대상체 수는 화합물 9의 다중 용량 후 예비적 안전성 및 내약성을 평가하기에 충분한 것으로 생각된다. 이 I상 연구에 대해 어떤 효능 파라미터도 수집 또는 분석되지 않는다.

[0785] 연구의 MAD 부분의 모든 안전성 분석을 위해, 위약 용량 군은 코호트에 걸쳐 풀링될 것이다. AE는 임상 연구 보고에 명시된 사용 버전을 갖는 MedDRA™를 사용하여 코드화될 것이다. AE의 전체 발생률은 기관계 분류 (SOC), 선호 용어, 용량 군 및 코호트에 의해 표시될 것이다. AE의 발생률은 또한 최대 중증도 및 연구 약물에 대한 관계에 의해 제공될 것이다. 활력 징후, 임상 실험실 측정, ECG 및 C-SSRS로부터의 데이터는 적용가능한 경우에 용량 군 및 코호트에 의한 기술 통계학을 사용하여 요약될 것이다. 연속 종점은 n, 평균, 표준 편차, 중앙값, 최소 및 최대로 요약될 것이다. 추가로, 기준선 값으로부터의 변화는 각각의 시점에서 계산되고, 동일한 요약 통계를 사용하여 요약될 것이다. 범위를 벗어난 안전성 종점은 적용가능한 경우에 저 또는 고로 범주화될 수 있다. 모든 범주형 종점에 대해, 요약은 계수 및 백분율을 포함할 것이다.

[0786] PK 파라미터는 적절한 기술 통계학을 사용하여 요약될 것이다. 최대 농도에 도달하는 시간 (Tmax)은 n, 평균, 표준 편차, 중앙값, 최소 및 최대를 사용하여 요약될 것이다. 모든 다른 PK 파라미터는 n, 기하 평균, 변동 계수, 중앙값, 최소 및 최대를 사용하여 요약될 것이다.

[0787] 용량 비례성은 종속 변수로서 PK 파라미터 (AUC 및 Cmax)의 로그, 및 독립 변수로서 용량의 로그를 사용하여 ANCOVA 모델을 사용하여 분석될 것이다. 포인트 추정치 및 상응하는 CI는 AUC 및 Cmax 둘 다에 대해 추정될 것이다.

[0788] 시험 약물 심바스타틴 및 시험 약물 부프로피온의 혈장 PK 프로파일에 대한 화합물 9의 투여의 효과를 평가하기 위해, 심바스타틴 및 부프로피온에 대한 AUC 및 Cmax에 대한 PK 파라미터가 자연 로그-변환되고 치료에 대해 고정 효과 기간을 갖는 선형 혼합 효과 모델을 사용하여 평가될 것이다. 부등 치료 분산을 가능하게 하고 SAS PEOC MIXED에서의 REPEATED 진술을 통해 각각의 대상체 내 치료 측정 사이의 상관관계를 모델링하기 위해 비구조적 공분산 매트릭스가 사용될 것이다. 켄워드 및 로저 방법이 고정 효과에 대한 분모 자유도 (DDFM=KR)를 계산하는데 사용될 것이다.

[0789] 각각의 AUC 및 Cmax에 대한 로그 척도에서의 최소 제곱 평균의 차이에 대해 90 퍼센트 (90%) 신뢰 구간 (CI)이 구축될 것이다.

[0790] 로그-척도 90% CI 지수화는 기하 평균 비 (심바스타틴 + 화합물 9/심바스타틴 단독 또는 부프로피온 + 화합물 9/부프로피온 단독)에 대해 90% CI를 제공할 것이다.

[0791] SSS, MOAA/S, BL-VAS, HADS 및 DEQ-5 값의 2차 종점은 안전성 변수에 대해 상기 기재된 동일한 기술 통계학을 사용하여 요약될 것이다. EEG 종점의 약역학 분석 및 그의 정신운동 시험 및 시선 추적 측정에 대한 관계는 별개의 분석 계획에서 설명될 것이다. 추가로, PK/PD 탐색적 분석은 진정, 기분, 불안, 우울증, EEG 및 정신운동 데이터를 이용하여 수행될 것이다. 상기 분석의 추가의 세부사항은 통계적 분석 계획에 제공될 것이다.

[0792] 위약은 각각의 다중 상승 용량 (MAD) 코호트에서 연구 약물에 매칭될 것이다. 연구의 약물-약물 상호작용 (DDI) 파트는 화합물 9, 부프로피온 및 심바스타틴을 사용하여 개방-표지 방식으로 수행될 것이다.

[0793] 절차/측정

[0794] 연구의 MAD 파트의 코호트 1 및 2는 투여 전 최대 28일의 기간에 걸친 최대 14회 방문, 유닛에 감금되는 대략 11일 (입원, 화합물 9를 사용한 투여 7일 및 추적 최대 3일) 및 화합물 9의 마지막 용량 후 대략 14일로 이루어질 것이다.

[0795] 코호트 3 (QD 투여를 가정하는 파트 1 및 2)은 투여 전 최대 28일의 기간에 걸친 최대 25회 방문, 유닛에 감금되는 대략 22일 (대략 7일로 이격된 2개의 11-일 기간 [입원, 화합물 9를 사용한 투여 7일 및 각각의 화합물 9 투여 기간과 함께 추적 최대 3일]) 및 화합물 9의 마지막 용량 후 대략 14일로 이루어질 것이다. MAD 투여가 BID인 것으로 결정되는 경우에, 코호트 3은 일어나지 않거나 또는 이전 코호트 동안 시험된 최대 총 1일 용량을 초과하지 않는 총 1일 용량을 사용하는, SRC에 의해 결정된 투여 요법을 가질 것이다.

[0796] DDI 코호트는 CYP-유도 약물 투여 전 최대 28일의 기간에 걸친 최대 16회 방문, 유닛에 감금되는 대략 13일 (입원, CYP-유도 약물 투여 2일, 화합물 9를 사용한 투여 7일, 화합물 9의 마지막 용량 후 3일 사내 추적 (이는 CYP-유도 약물 투여 2일을 포함)), 및 화합물 9의 마지막 용량 후 14일로 이루어질 것이다.

[0797] 연구의 각각의 단계 동안, 대상체는 연구 약물 (화합물 9 [코호트 1, 2 및 3] 또는 CYP-유도 약물 [코호트 4]의 제1 용량 전에 대략 24시간 유닛에 입원될 것이다. 연구의 MAD 및 DDI 파트 동안, 대상체는 화합물 9의 마지막 용량 (또는 연구의 MAD 파트에서 위약) 후 대략 72시간 동안 유닛에 감금될 것이고; 대상체는 화합물 9의 혈장 농도가 투여 후 72시간보다 더 일찍 정량화 수준 미만일 것으로 예측되는 경우에 더 일찍 해방될 수 있다. 대상체가 유닛으로부터 해방되는 것이 안전한 것으로 연구자가 확신할 때까지 대상체는 유닛으로부터 해방될 수 없다.

[0798] 신체 검사, 활력 징후, 실험실 평가 및 경험있는 I상 요원에 의한 관찰은 사건 스케줄에 기초하여 연구 전반에 걸쳐 착수될 것이다. 스탠포드 졸림증 척도 (SSS) 및 변형된 각성/진정의 관찰자 평가 척도 (MOAA/S)는 진정 효과를 평가하는데 사용될 것이다. 본드-라더 VAS 및 병원 불안 및 우울증 척도 (HADS)는 자기-보고 기분, 불안 및 우울증의 다양한 측면을 평가할 것이고; 약물 효과 설문지 (DEQ-5)는 대상체가 약물을 "좋아하였는지" 및/또는 "최고"로 느꼈는지 여부를 평가할 것이다. 정신운동 시험은 다양한 도메인, 예컨대 주의력, 작업 기억, 삽화성 부차적 기억, 실행 기능 및 운동 기능에 있어서 인지 기능을 평가하기 위해 MAD 코호트 동안 착수될 것이다. 수면은 투여가 QD인 경우에 코호트 3 파트 2에서 평가될 것이다.

[0799] 연속 기록을 위해 설정된 적어도 24개의 채널을 갖는 EEG가 투여 대략 1시간 전에 적용될 것이고, 제1일 및 제7일에 코호트 1, 2 및 3 파트 1 동안 화합물 9/위약 투여 후 대략 9시간 동안 유지될 것이다.

[0800] EEG 이완기 및 시선 추적은 투여전 대략 30분 및 투여후 대략 2 및 8시간에 완료될 것이다.

[0801] 연구 평가 및 시기의 전체 목록에 대해서는 각각의 코호트에 대한 사건 스케줄 표를 참조한다.

[0802] 대상체

[0803] 대략 48명의 건강한 대상체가 연구에 모집될 것이다.

[0804] 포함 기준

[0805] 1. 임의의 연구-특이적 절차 전에 사전 동의 서명이 수행된다;

[0806] 2. 의뢰자와 협의하여 연구자에 의해 결정된 바와 같은 임상적으로 관련된 의학적 장애의 어떤 병력 또는 증거도 갖지 않는, 스크리닝 방문시에 ≥ 18 내지 ≤ 55세의 건강한 보행 남성 및 여성 대상체.

[0807] 3. 스크리닝 방문시에 체중 ≥ 50 kg 및 체질량 지수 (BMI) ≥ 18.0 및 ≤ 32.0 kg/m2.

[0808] 4. 신체 및 신경계 검사, 임상 실험실 값, 활력 징후 (연구자에 따른 정상 범위), 및 심전도 (ECG)는 연구자에게 임상적으로 허용가능하다.

[0809] 5. 남성 대상체는 스크리닝 방문에서부터, 연구 중인 동안, 및 연구 약물의 마지막 용량을 제공받은 후 13주 동안 고도로 효과적인 산아 제한의 허용가능한 방법을 실시하는데 동의하여야 한다. 산아 제한의 고도로 효과적인 방법은 성적 금욕; 정관절제술; 또는 고도로 효과적인 여성 파트너의 방법, 예를 들어 호르몬 산아 제한 또는 자궁내 장치와 조합된 살정자제 함유 콘돔 (남성)을 포함한다. 여성 대상체는 비-가임, 예를 들어 폐경후 (마지막 월경 이후 적어도 12개월) 또는 외과적으로 불임 (난관 결찰, 양측 난소절제술, 자궁절제술)이어야 한다.

[0810] 6. 남성은 스크리닝 방문에서부터, 연구 중인 동안, 및 연구 약물의 마지막 용량을 제공받은 후 13주 내내 정자 기증을 기꺼이 삼가해야 한다.

[0811] 주요 배제 기준

[0812] 1. 스크리닝 및 입원 방문시에 혈액학, 임상 화학 또는 요분석에 대한 임상적으로 유의한 비정상적 값. 연구자에 의해 임상적으로 유의하지 않은 것으로 간주되는 이상은 허용가능하다.

[0813] 2. 2년 이내에 자살 행동의 병력을 갖거나, 또는 스크리닝 또는 입원 방문시에 C-SSRS 상의 질문 3, 4 또는 5에 대해 예라고 응답하였거나, 또는 연구자의 견해에서 현재 자살의 위험이 있는 대상체.

[0814] 3. 스크리닝 또는 입원 방문시에 임상적으로 유의한 비정상적 신체 검사 또는 12-리드 심전도 (ECG). 주: 남성에서 ≥ 450 msec 또는 여성에서 ≥ 470 msec의 QTcF 간격은 연구로부터의 배제에 대한 근거일 것이다. ECG는 획득된 초기 값이 명시된 한계를 초과하는 경우에 확증적 목적으로 반복될 수 있다.

[0815] 4. 간, 신장, 심혈관, 폐, 위장, 혈액, 면역, 안과, 대사 또는 종양학적 질환의 유의한 병력 및/또는 존재.

[0816] 5. 정신 또는 신경계 질환 또는 상태의 병력 또는 존재 (간질, 임상적으로 유의한 후유증을 동반한 폐쇄 두부 외상, 부분적 발병 발작, 섭식 장애 등을 포함하나 이에 제한되지는 않음).

[0817] 6. 알콜 또는 약물 남용 (연구자에 의해 판단됨)의 최근 병력 (스크리닝 전 이전 6개월 이내)을 갖거나, 또는 스크리닝 전 마지막 3개월 동안 > 2개 알콜 드링크/일 (1개 유리병은 대략 다음과 등가이다: 맥주 [284 mL], 와인 [125 mL/4 온스] 또는 증류주 [25 mL/1 온스])을 소비한 경우. 1일에 3개 유리병 그러나 1주에 14개 미만의 유리병의 알콜 음료를 소비하는 대상체는 연구자의 판단으로 등록될 수 있다. 스크리닝 또는 입원 방문시에 알콜 또는 통제 물질에 대한 양성 스크린은 대상체를 연구 참가로부터 실격시킬 것이다.

[0818] 7. 담배 또는 담배-함유 제품 (궐련, 파이프 등)을 현재 사용하거나 또는 스크리닝 전 적어도 30일 동안 정기적으로 사용한 경우 또는 스크리닝 또는 입원 방문시에 양성 소변 코티닌 스크린 (>400 ng/mL)을 갖는 임의의 대상체.

[0819] 8. B형 간염 표면 항원, C형 간염 항체, 또는 HIV 항체 1 및 2에 대한 혈청학적 양성 결과의 병력, 존재 및/또는 현재 증거를 갖는 임의의 대상체.

[0820] 9. 스크리닝 방문 전 60일 이내에 혈액의 공여 또는 혈액의 급성 상실.

[0821] 10. 스크리닝 방문 전, 30일 또는 5회 반감기 중 더 긴 기간 동안, 임상시험용 약물을 사용한 치료를 제공받은 임의의 대상체. 스크리닝 방문 30일 이내에 임상시험용 의료 장치에 대한 노출.

[0822] 11. 연구 약물의 최초 투여 전 14일 이내에 임의의 처방 또는 비처방 의약, 허브 의약, 비타민 또는 미네랄 보충제의 사용.

[0823] 12. 약물 대사에 영향을 미치는 것으로 공지된 작용제의 사용: 연구 약물의 최초 투여 전 14일 또는 5회 반감기 (이 중 더 긴 기간) 이내에 임의의 공지된 CYP3A4 또는 CYP2B6 억제제 및/또는 유도제의 사용 또는 연구 약물의 최초 투여 전 30일 이내에 그레이프프루트 주스, 그레이프프루트, 세비야 오렌지 또는 세인트 존스 워트 또는 이들 함유 제품 소비.

[0824] 13. 스크리닝 방문 전 30일 이내에 1일에 커피, 차, 콜라 또는 다른 카페인성 음료의 6회 초과의 제공량 (1회 제공량은 대략 120 mg의 카페인과 등가임)으로 정의되는 과도한 양의 카페인을 소비하는 임의의 대상체.

[0825] 14. 화합물 9에 대한 이전 노출을 갖거나, 또는 화합물 9 또는 그의 주요 부형제 HPBCD를 포함한 임의의 그의 부형제에 대해 알레르기성인 것으로 공지되거나, 또는 코호트 4의 경우 부프로피온 또는 심바스타틴에 대한 공지된 알레르기를 갖는 임의의 대상체. 심바스타틴 및/또는 부프로피온에 대한 이전 노출은 허용된다.

[0826] 15. 임상시험 장소 요원 또는 그의 직계 가족 (배우자, 부모, 아동 또는 동기 (생물학적이든 또는 법적으로 입양되든)).

[0827] 16. 연구 절차를 기꺼이 준수하지 않거나 준수할 수 없는 임의의 대상체

[0828] 약동학 평가

[0829] 기재된 시점에 화합물 9의 농도에 대한 분석을 위해 약동학 혈액 샘플이 채취 및 처리될 것이다. 선택된 샘플은 또한 화합물 9 대사물의 농도에 대해 분석될 수 있고; 소변 샘플이 또한 화합물 9의 농도에 대해 시험될 것이다. 코호트 4에 참가한 대상체로부터의 샘플은 또한 심바스타틴, 심바스타틴 산, 부프로피온 및 히드록실-부프로피온의 농도에 대해 시험될 것이다.

[0830] 혈액 샘플 수집

[0831] PK 분석을 위한 혈장 샘플은 MAD 및 DDI 코호트에 대해 명시된 샘플링 수집 시간에 따라 수집될 것이다. 연구 약물 투여 시간은 제0 시점이고, 모든 투여후 샘플링 시간은 이 시간에 대한 것이다. 연구자 또는 피지명자는 생물분석을 위해 지시된 바와 같이 혈장 샘플이 처리, 저장 및 수송되도록 준비할 것이다.

[0832] 선택된 샘플은 또한 화합물 9의 대사물의 농도에 대해 분석될 수 있다.

[0833] 추가의 PK 샘플은 임상적으로 지시된 경우 및 연구자의 판단으로 언제든지 수집될 수 있다 (예를 들어 비통상적 또는 중증 AE에 대한 것).

[0834] 각각의 샘플은 연구 번호, 대상체 수 및 공칭 샘플 시간과 같은 고유한 식별자로 표시될 것이다. 혈액 샘플이 채취된 날짜 및 실제 시간

[0835] 소변 샘플 수집

[0836] 제1일 및 제7일에 단지 MAD 단계 (코호트 1 및 2; 코호트 3 파트 1) 동안 모든 배설뇨는 하기 기간에 걸쳐 수집 및 풀링될 것이다: 투여전; 0-4시간; 4-8시간; 8-12시간. 화합물 9 농도의 분석을 위해 샘플은 각각의 풀링된 샘플로부터 수득 및 처리될 것이다. 소변 샘플은 또한 화합물 9 대사물 농도에 대해 분석될 수 있다. 투여전 소변 샘플은 투여 전 대략 60분 이내에 수집되어야 한다. 투여후 수집 기간은 투여에 대한 것이다.

[0837] 약동학적 및 소변 샘플의 저장 및 운송

[0838] 혈장 및 소변 샘플은 분석될 때까지 대략 -70℃ 내지 -80℃에서 동결되도록 유지되어야 한다. 이들은 수송 동안 파손을 피하고 적어도 72시간 동안 해동을 방지하기 위해 충분한 드라이 아이스를 사용하여 지시된 바와 같이 포장되어야 한다. 시편-확인서가 완성되어 각각의 세트의 샘플과 함께 실험실에 보내져야 한다. 임상 장소는 PK 지침서에 상세화된 대로 생물분석을 위해 지시된 바와 같이 혈장 및 소변 샘플이 수송되도록 준비할 것이다.

[0839] 샘플 분석

[0840] 화합물 9의 결정을 위한 혈장 샘플의 생물분석은 매사추세츠주 우스터 소재 아길룩스 래보러토리즈의 검증된 LC-MS/MS 방법을 이용하여 수행될 것이고; 심바스타틴, 심바스타틴 산, 부프로피온 및 히드록시부프로피온 수준의 결정을 위한 혈장 샘플의 생물분석은 검증된 실험실에서 수행될 것이다. 소변 생물분석을 위한 방법론은 개발 중에 있고, 나중에 저장된 샘플을 사용하여 수행될 것이다.

[0841] 유전체학 샘플

[0842] 혈장 샘플은 제-1일 (입원)에 모든 코호트에서 동의한 참가자로부터 채취될 것이고 (제1일의 시기는 유동적이고 파렉셀에 의해 결정될 것임), 가능한 향후 유전체학 연구를 위해 보유될 것이다. 유전체학 샘플은 의뢰자가 적합한 실험실을 확인할 때까지 파렉셀에 저장될 것이다. 이 샘플의 제공은 별개의 동의서 하에 대상체에게 임의적임을 주목한다.

[0843] 안전성 파라미터

[0844] 화합물 9의 다중 용량의 안전성 및 내약성은 유해 사건 보고, 활력 징후 측정, 실험실 데이터, ECG 파라미터, 진정 점수 및 콜럼비아-자살 중증도 등급화 척도 (C-SSRS)를 사용하는 자살 관념의 평가를 통해 평가될 것이다.

[0845] 연구의 각각의 단계 동안, 대상체는 화합물 9/위약 또는 CYP-상호작용 약물을 사용한 투여의 예상 시간 대략 24시간 전에 유닛에 입원될 것이다. 대상체는 모든 코호트에 대한 화합물 9 7-일 투여 기간의 완료 후 대략 72시간 동안 유닛에 감금될 것이고; 대상체는 약물의 혈장 농도가 화합물 9 투여 후 72시간보다 더 일찍 정량화 수준 미만일 것으로 예측되는 경우에 더 일찍 해방될 수 있다. 대상체가 유닛으로부터 해방되는 것이 안전한 것으로 연구자가 확신할 때까지 대상체는 유닛으로부터 해방될 수 없다.

[0846] 신체 검사, 활력 징후, 실험실 평가 및 경험있는 I상 요원에 의한 관찰은 하기 섹션 및 사건 스케줄에 기초하여 연구 전반에 걸쳐 착수될 것이다. 모든 연구 평가는 적합하게 훈련된 요원에 의해 수행될 수 있지만, 그러나 결과는 의료진에 의해 검토 및 서명되어야 한다.

[0847] PK 샘플 및 안전성 및 약역학적 평가는 Tmax와 일치하도록 현재 계획되지만, 그러나 샘플 시기는 임상 개발 프로그램에서 앞서 관찰된 PK 데이터에 따라 조정될 수 있다.

[0848] 화합물 9 주간 투여 일은 코호트 1, 2 및 3에 대해 제1일 - 제7일이고, 코호트 4에 대해 제3일 - 제9일이다.

[0849] 화합물 9 저녁 투여 일은 코호트 3 파트 2에 대해 제1일 - 제7일이다 (적용가능한 경우).

[0850] 화합물 9 비-투여 일은 다음을 포함한다: 모든 코호트에 대해 제-1일 (입원); 코호트 1, 2 및 3에 대해 제8일, 제9일 및 제10일; 및 코호트 4에 대해 제1일, 제2일, 제10일, 제11일.

[0851] 화합물 9 "빈번한 샘플링 일"은 코호트 1, 2 및 3에 대해 제1일 및 제7일이고, 코호트 4에 대해 제3일 및 제9일이다.

[0852] 12-리드 심전도 (ECG)

[0853] 12-리드 ECG는 대상체가 적어도 대략 5분 동안 앙와위인 후에 수행될 것이고, 표준 간격 뿐만 아니라 이상이 기록될 것이다. 모든 시점은 투여 시간에 대한 것이다. ECG 계획된 시점이 매일 대략 ≥22:00h 내지 ≤08:00h의 시간이거나 또는 대상체가 마지막 시점 전에 해방된 경우에, 평가는 그 시점에서 수행될 필요가 없다. 이 평가를 위한 시기는 실시예 2 SAD 연구에서 관찰된 Tmax 시기에 따라 조정될 수 있다. 시기는 하기에 제공된다.

[0854] 주간 PK 빈번한 샘플링 일에 (제1일 및 제7일에 대해): 1일 1회 투여가 투여전 및 투여후 2, 4, 8 및 12시간에 존재하는 경우, 또는 1일 2회 투여가 투여전 및 아침 투여후 2, 4, 8, 12시간 및 저녁 투여 후 2시간에 존재하는 경우.

[0855] 주간 화합물 9/위약 투여 일에 (제2일 - 제6일에 대해): 1일 1회 투여가 투여전 및 투여후 2 및 4시간에 존재하는 경우, 또는 1일 2회 투여가 투여전 및 아침 투여후 2 및 4시간 및 저녁 투여 후 2시간에 존재하는 경우.

[0856] 저녁 투여 일에 (코호트 3 파트 2 제1일 - 제7일): 투여전 및 투여후 12시간.

[0857] 연속 ECG (cECG)

[0858] 유닛에 감금되어 있는 동안, 대상체는 화합물 9/위약의 제1일 및 제7일 동안 연속 ECG 모니터링 (원격측정법)을 받을 것이며 cECG 기록은 4시간마다 출력될 것이다. 임의의 임상적으로 유의한 이상은 유해 사건으로서 기록될 것이며, 상응하는 cECG 기록은 연구에 대한 원본 문서에 보관될 것이다.

[0859] 콜럼비아 - 자살 중증도 등급화 척도 (C-SSRS)

[0860] 이 척도는 단지 MAD 코호트 동안에만 평가될 것이다. "기준선/스크리닝" C-SSRS 서식은 스크리닝 동안 완료될 것이다. "마지막 방문 이후" C-SSRS 서식은 화합물 9/위약 투여 일 제7일에 완료될 것이다. 부록 4를 참조한다.

[0861] 스탠포드 졸림증 척도 (SSS)

[0862] 이 척도는 각성/진정의 수준을 측정하며, 부록 5를 참조한다. 모든 시점은 투여 시간에 대한 것이다. 계획된 시점이 매일 대략 22:00h 내지 08:00h의 시간이거나 또는 대상체가 마지막 스케줄링된 시점 전에 해방된 경우에, 평가는 그 시점에서 수행될 필요가 없다.

[0863] 각각의 코호트에서 제1 및 마지막 화합물 9/위약 주간 투여 일에 (예를 들어, 코호트 1 제1일 및 제7일, 및 코호트 4 제3일 및 제9일): 1일 1회 투여가 투여전 및 투여후 1, 2, 4, 6, 8, 12 및 24시간에 존재하는 경우, 또는 1일 2회 투여가 투여전 및 아침 투여 후 1, 2, 4, 6, 8, 12시간 및 저녁 투여 후 1, 2 및 3시간에 존재하는 경우.

[0864] 모든 다른 주간 화합물 9 투여 일에: 1일 1회 투여가 투여전 및 투여후 1, 4, 8, 12 및 24시간에 존재하는 경우, 또는 1일 2회 투여가 투여전 및 아침 투여후 1, 4, 8, 12시간 및 저녁 투여 후 2 및 12시간에 존재하는 경우.

[0865] 화합물 9/위약 저녁 투여 일에 (코호트 3 파트 2, 적용가능한 경우): 투여전 및 투여후 1, 2, 3, 12, 14, 16 및 20시간.

[0866] 변형된 각성/진정의 관찰자 평가 척도 (MOAA/S)

[0867] MOAA/S는 SSS보다 더 깊은 진정 상태의 탐색을 가능하게 한다. 모든 시점은 투여 시간에 대한 것이다. 계획된 시점이 매일 22:00h 내지 08:00h의 시간이거나 또는 대상체가 +72시간 시점 전에 해방된 경우에, 평가는 그 시점에서 수행될 필요가 없다. 대상체가 깨기 어려운 경우에, 추가의 MOAA/S 평가가 PI의 판단으로 수행될 수 있다. 3 이하의 임의의 MOAA 점수는 반복되어야 한다. MOAA/S 평가는 동일한 시점에 스케줄링된 다른 평가 후에 수행되어야 한다. 모든 시점은 연구 약물의 투여에 관한 것이다.

[0868] 각각의 코호트에서 제1 및 마지막 주간 화합물 9/위약 투여 일에: 1일 1회 투여가 투여전 및 투여후 1, 2, 4, 6, 8 및 12시간에 존재하는 경우, 또는 1일 2회 투여가 투여전 및 아침 투여 후 1, 2, 4, 6, 8 및 12시간 및 저녁 투여 후 2시간에 존재하는 경우.

[0870] 모든 다른 주간 화합물 9/위약 투여 일에: 1일 1회 투여가 투여전 및 투여후 1, 4, 8, 12시간에 존재하는 경우, 또는 1일 2회 투여가 투여전 및 아침 투여후 1, 4, 8, 12시간 및 저녁 투여 후 2시간에 존재하는 경우.

[0871] 저녁 화합물 9/위약 투여 일에 (코호트 3, 제2 투여 기간): 투여전 및 투여후 1, 2, 3, 12, 14, 16 및 20시간.

[0872] 본드-라더 VAS (기분 등급화 척도)

[0873] 기분은 본드-라더 기분 등급화 척도를 사용하여 평가될 것이다 (부록 7). 이는 자기-보고 기분의 다양한 측면을 탐색하기 위해 100 mm 시각 상사 척도를 사용하는 16-파트 자기-실시 설문지이다. 기분 척도는 하기 시점에 투여될 것이다:

[0874] 제1 및 마지막 주간 화합물 9/위약 투여시에 (제1일 및 제7일에 대해): 1일 1회 투여가 투여전 및 투여후 대략 2, 4 및 12시간에 존재하거나; 또는 1일 2회 투여가 투여전 및 아침 투여후 대략 2, 4, 8 및 12시간 및 저녁 투여후 2시간에 존재하는 경우 (투여후 평가 시기는 실시예 2 SAD Tmax에 따라 조정될 수 있음).

[0875] 화합물 9 저녁 투여 제1일 및 제7일에: 투여전 및 투여후 대략 12시간.

[0876] 병원 불안 및 우울증 척도

[0877] 불안은 하기 시점에 병원 불안 및 우울증 척도 (HADS) (Zigmond and Snaith, 1983)를 사용하여 평가될 것이다:

[0878] 제1 및 마지막 주간 화합물 9/위약 투여시에 (제1일 및 제7일에 대해): 1일 1회 투여가 투여전 및 투여후 대략 2, 4 및 12시간에 존재하거나; 또는 1일 2회 투여가 투여전 및 아침 투여후 대략 2, 4, 8 및 12시간 및 저녁 투여후 2시간에 존재하는 경우 (투여후 평가 시기는 실시예 2 SAD Tmax에 따라 조정될 수 있음).

[0879] 화합물 9/위약 저녁 투여 제1일 및 제7일에: 투여전 및 투여후 대략 12시간.

[0880] 약동학 평가를 위한 혈액 샘플 수집

[0881] 화합물 9 농도의 분석을 위한 혈장 샘플은 제시된 바와 같이 투여에 대한 시점에서 수집될 것이다.

[0882] 연구 약물 투여 시간은 제0 시점이고, 모든 투여후 샘플링 시간은 이 시간에 대한 것이다. 연구자는 의뢰자에 의해 지시된 대로 생물분석을 위해 지시된 바와 같이 혈장 샘플을 처리 및 수송되도록 준비할 것이다. 선택된 샘플은 화합물 9의 대사물의 농도에 대해 분석될 수 있다. 화합물 9 농도의 분석을 위한 추가의 샘플은 임상적으로 지시된 경우 및 연구자의 판단으로 언제든지 수집될 수 있다 (예를 들어 비통상적 또는 중증 AE에 대한 것). CYP 유도 약물에 대한 샘플은 의뢰자에 의해 지시된 바와 같이 처리 및 수송될 것이다. 샘플 채취 시간

에 대한 시기는 이전 PK 결과에 기초하여 각각의 코호트에 대해 조정될 수 있다.

[0883] 각각의 샘플은 CRO에 의해 결정되고 의뢰자에 의해 동의된 바와 같은 고유한 식별자로 표시될 것이다.

[0884] 화합물 9의 혈장 농도를 위한 혈액 샘플은 샘플 시간이 EEG 시점과 일치할 때 임의의 스케줄링된 이완기 직전에 채취되어야 한다.

[0885] 약동학 평가를 위한 소변 샘플 수집

[0886] MAD 주간 투여 코호트 (1, 2 및 3 [파트 1]) 동안, 모든 배설뇨는 제1일 및 제7일에 하기 기간에 걸쳐 수집 및 풀링될 것이다: 투여전; 0-4시간; 4-8시간; 및 8-12시간. 화합물 9 농도의 분석을 위해 샘플은 각각의 풀링된 샘플로부터 수득 및 처리될 것이다. 소변 샘플은 또한 화합물 9 대사물 농도에 대해 분석될 수 있다. 투여전 소변 샘플은 투여 직전에 수집되어야 한다. 투여후 수집 기간은 투여에 대한 것이다.

[0887] 약물 효과 설문지 (DEQ-5)

[0888] 약물 효과 설문지 (DEQ-5) (부록 8 참조)는 하기와 같이 실시될 것이다:

[0889] 1. 당신은 지금 약물 효과를 느끼는가?

[0890] 2. 당신은 지금 최고 상태인가?

[0891] 3. 당신은 당신이 지금 느끼고 있는 임의의 약물 효과를 싫어하는가?

[0892] 4. 당신은 당신이 지금 느끼고 있는 임의의 약물 효과를 좋아하는가?

[0893] 5. 당신은 당신이 지금 투여받고 있는 약물을 더 많이 투여받고 싶은가?

[0894] 응답은 각각에 대해 양끝에 "전혀 아니다" 및 "매우 많이 그렇다"의 응답을 사용하는 100㎜ 시각 상사 척도 상에 기록된다. 약물 효과가 느껴지지 않는 경우 질문 3 및 4에서 및 연구 의약의 투여 전에는 질문 5에서 "적용 가능하지 않다"로 기록될 옵션이 있을 것이다.

[0895] DEQ5는 연구의 MAD 파트 동안 하기 시점에 실시될 것이다:

[0896] 제1 및 마지막 화합물 9/위약 주간 투여시에 (제1일 및 제7일에 대해): 1일 1회 투여가 투여전 및 투여후 2, 4, 8 및 12시간에 존재하는 경우, 또는 1일 2회가 투여전 및 아침 투여후 2, 4, 8 및 12시간 및 저녁 투여후 2시간에 존재하는 경우.

[0897] 화합물 9/위약 저녁 투여 제1일 및 제7일에: 투여전 및 투여후 12시간.

[0898] 정신운동 시험

[0899] 정신운동 시험은 다양한 도메인, 예컨대 주의력, 작업 기억, 삽화성 부차적 기억, 실행 기능 및 운동 기능에 있어서 인지 기능을 평가하기 위해 착수될 것이다. 정신운동 시험의 예는 검출 과제, 확인 과제, 1 카드 학습 과제 및 그로톤 미로 학습 시험을 포함한다. 수행된 실제 시험은 선택된 판매업체에 따라 달라질 수 있다. 정신운동 시험은 단지 MAD 코호트 동안에만 수행될 것이다.

[0900] 화합물 9 주간 투여 일에 (제1일 및 제7일): 투여전 및 투여후 3시간 (1일 2회 투여의 경우 아침 투여 후). 정신운동 시험은 코호트 3 파트 2에 대해 수행되지 않을 것이다.

[0901] 시선 추적을 동반한 EEG

[0902] 뇌 전기 활성의 측정은 신경계에 대한 임의의 직접적 영향을 나타낼 것이고, 행동 평가에 대한 중요한 부가물로서 사용된다. 소견은 화합물 9의 준임상 행동 효과를 연구하는데 사용될 수 있고, 용이하게 정량화될 수 있으며, 약동학 측정의 변화와 비교될 수 있다. 샘플은 EMG, 눈 움직임, 머리 운동 또는 다른 비-뇌 인공물을 위해 클리닝될 것이고; 이어서 클리닝된 데이터는 시간 경과에 따라 뇌에 대한 영향을 정량적으로 평가하기 위한 스펙트럼 분석을 실시하는데 제출될 것이다. 벤조디아제핀 미다졸람을 사용한 이전 연구는 피크 속도, 피크 가속도, 피크 감속의 유의한 용량-의존성 저속화, 감소된 확보기 가속/감속 비 및 확보기 정확도, 뿐만 아니라 증가된 진정 자기-평가를 제시하였다. 현재 연구는 화합물 9의 진정 효과를 평가하기 위해 확보기 속도의 측정을 사용할 것이다.

[0903] 연속 기록을 위해 설정된 적어도 24개의 채널을 갖는 EEG가 투여 대략 1시간 전에 적용될 것이고, 제1일 및 제7일에 MAD 코호트 1, 2 및 3 (단지 파트 1)에 참가한 대상체에 대한 투여 후 대략 9시간 동안 유지될 것이다.

EEG 이완기 및 시선 추적은 투여전 대략 30분 및 투여후 대략 2 및 8시간에 완료될 것이다. 투여후 평가 시기는 SAD 연구 실시예 2 또는 이전 MAD 코호트로부터의 이전 PK 결과에 따라 조정될 수 있다. 이완기 동안 대상체는 그의 눈을 감고 이완하며 그의 정신에서 생각을 비우도록 요청받는다. 시선 추적은 EEG가 기록되고 있을 때 동시에 평가될 것이다.

[0904] 수면 설문지

[0905] 내부 사용을 위해 작성된 6-항목 대상체-평가 수면 질 설문지는 제16일 내지 제22일의 아침에 깨었을 때 코호트 3 파트 2 (야간 투여)에서 대상체에게 실시될 것이다.

[0906] 범위 허용 문서

[0907] 연구 절차에 대한 명목상 시간과 실제 시간 사이의 간격의 허용가능한 범위, 예를 들어 PK 샘플링 시간의 경우 ±5분을 약술하는 "범위 허용 문서" 문서가 준비될 것이다. 이는 동일한 시점에 다중 절차가 스케줄링되어 있는 경우, 예를 들어 "투여 후 1h"에 취해지는 PK 샘플링 및 활력 징후 둘 다의 경우에 유연성을 허용할 것이다.

[0908] 유해 사건 (AE)

[0909] AE는 제약 제품에 노출된 후 또는 그 동안, 제품과 우연히 관련된 것으로 간주되든 또는 간주되지 않든, 바람직하지 않은 의학적 상태의 발생 또는 기존 의학적 상태의 악화이다. 임상 연구에서, AE는 기준선 또는 휴약 기간, 심지어 어떤 연구 치료도 투여되지 않은 경우를 비롯하여 언제든지 발생하는 바람직하지 않은 의학적 상태를 포함할 수 있다.

[0910] 임의의 대상체/대상체가 치료 전에, 치료 동안에, 또는 치료 중지 후 14일 이내에 등록된 후에 발생하는 모든 AE는, 이들이 연구와 관련되든 또는 관련되지 않든, 피지명자에 의해 제공되는 서식 상에 기록되어야 한다.

[0911] 심각한 유해 사건 (SAE)

[0912] 심각한 유해 사건은 임의의 연구 단계 (즉, 기준선, 치료, 휴약 또는 추적) 동안에, 하기 중 1개 이상을 충족하는 임의의 용량의 임상시험용 제품, 비교약 또는 위약에서 발생하는 AE이다:

[0913] ● 사망을 유발함

[0914] ● 즉시 생명을 위협함

[0915] ● 입원환자 입원 또는 기존 입원의 연장을 요구함

[0916] ● 지속성이거나 유의한 장애 또는 불능을 유발함

[0917] ● 선천성 이상 또는 출생 결함을 유발함

[0918] ● 대상체를 위태롭게 할 수 있거나 또는 상기 열거된 결과 중 하나를 방지하도록 의학적 개입을 요구할 수 있는 중요한 의학적 사건임.

[0919] 임의의 대상체/대상체가 치료 전에, 치료 동안에, 또는 치료 중지 후 28일 이내에 등록된 후에 발생하는 모든 SAE는, 이들이 연구와 관련되든 또는 관련되지 않든, 피지명자에 의해 제공되는 서식 상에 기록되어야 한다.

[0920] 유해 사건으로서의 진정 기록

[0921] 진정은 이 연구에서 특정 등급화 척도를 사용하여 평가될 것이다. 진정의 유해 사건 보고에 일관성을 적용하기 위해 및 점수화 척도를 사용하는 진정의 빈번한 평가를 고려하여, 연구자는 SSS에서 ≥5의 점수 및/또는 MOAA/S에서 ≤2의 점수가 존재하지 않는 한 진정을 유해 사건으로서 기록할 필요가 없다. 진정 특징을 기재하는데 가장 적절한 용어를 고려하여야 한다.

[0922] 연구 약물에 대한 관계

[0923] 의학에 자격이 있는 연구자는 각각의 AE에 대해 임상시험용 제품에 대한 관계를 결정해야 한다 (비관련, 관련 가능성 있음 또는 관련 개연성 있음). 연구자는 그 또는 그녀의 의학적 판단으로, 사건이 임상시험용 제품에 의해 유발되었을 수 있는 합리적인 가능성이 존재하는지 여부를 결정하여야 한다. 관계를 제안하는데 어떤 유효한 이유도 존재하지 않는다면, AE는 "비관련된" 것으로 분류되어야 한다. 임상시험용 제품과 AE의 발생 사이의 가능한 원인-및-효과 관계를 의심하는데 미정이긴 하지만 어떤 유효한 이유가 존재한다면, AE는 "관련된" 것으로 간주되어야 한다.

[0924] 관련되지 않음: 경험과 연구 약물의 투여 사이에 관계가 없음; 다른 병인, 예컨대 병용 의약 또는 대상체의 임상 상태와 관련됨.

[0925] 관련 가능성 있음: 연구 약물의 투여로부터 그럴듯한 일시적 순서를 따르고 의심되는 연구 약물에 대한 공지된 반응 패턴을 따르는 반응. 반응은 대상체의 임상 상태 또는 대상체에게 투여된 요법의 다른 모드에 의해 생성된 것일 수 있지만, 이것이 확실히 공지되지는 않음.

[0926] 관련 개연성 있음: 연구 약물의 투여로부터 그럴듯한 일시적 순서를 따르고 의심되는 연구 약물에 대한 공지된 반응 패턴을 따르는 반응. 반응은 대상체의 임상 상태의 공지된 특징 또는 대상체에게 투여된 요법의 다른 모드에 의해 합리적으로 설명될 수 없다.

[0927] AE/SAE와 임상시험용 제품 사이의 관계가 "가능성 있는" 또는 "개연성 있는" 것으로 결정되는 경우에, 사건은 신속 규제 보고의 목적으로 임상시험용 제품과 관련된 것으로 간주될 것이다.

[0928] 유해 사건 기록

[0929] 대상체/대상체에 의해 자발적으로 보고되고/거나 연구 요원으로부터의 개방 질문에 반응하여 보고되거나 또는 관찰에 의해 밝혀진 유해 사건은 임상시험 장소에서 연구 동안 기록될 것이다. 실험실 값, 혈압 및 맥박의 임상적으로 유의한 변화는, 이들이 연구자에 의한 교정 의학적 행위를 촉발하거나, SAE를 구성하거나 또는 연구 약물의 투여의 중단을 유도하지 않는 한, AE로 보고될 필요가 없다.

[0930] AE에 관한 정보는 동의서의 서명에서부터 그 대상체에 대한 연구의 최종 방문까지 수집될 것이다. 연구 약물의 제1 투여 후에 발생하는 유해 사건은 치료 발현성 유해 사건으로 표시될 것이다.

[0931] 모든 AE는 이들이 해결되거나 또는 향후 변화의 예상이 없는 임상 정체기에 도달할 때까지 이어질 것이다.

[0932] AE 용어는 가능한 경우에 표준 의학 용어에서 보고되어야 한다. 각각의 AE에 대해, 연구자는 발병 (날짜 및 시간), 해결 또는 임상 정체기 (날짜 및 시간), 강도, 인과율, 취한 행위, 결과, 및 그것이 대상체로 하여금 연구를 중단하도록 유발하였는지 아닌지를 평가 및 보고할 것이다.

[0933] 강도는 하기 척도에 따라 평가될 것이다:

[0934] ● 경도 (징후 또는 증상의 인식, 그러나 용이하게 허용됨)

[0935] ● 중등도 (정상 활동의 방해를 유발하기에 충분한 불편)

[0936] ● 중증 (정상 활동을 수행할 수 없는 무력화)

[0937] 심각한 유해 사건 보고

[0938] 모든 SAE (인과율에 상관없이)는 동의서 서명에서부터 연구 약물의 마지막 용량 후 28일까지 기록될 것이다. 임상시험용 제품과 관련 가능성 또는 개연성이 있는 것으로 간주되고 연구 후에 언제든지 연구자에 의해 발견된 임의의 SAE는 보고되어야 한다. 모든 SAE는 사건의 처음 인식으로부터 24시간 이내에 전화 및 서면으로 즉시 의뢰자 또는 의뢰자의 피지명자에게 보고되어야 한다.

[0939] 안전성 분석

[0940] 연구의 MAD 부분의 모든 안전성 분석을 위해, 위약 용량 군은 코호트에 걸쳐 풀링될 것이다. AE는 임상 연구 보고에 명시된 사용 버전을 갖는 MedDRA™를 사용하여 코드화될 것이다. AE의 전체 발생률은 기관계 분류 (SOC), 선호 용어 및 용량 군에 의해 표시될 것이다. AE의 발생률은 또한 최대 중증도 및 연구 약물에 대한 관계에 의해 제공될 것이다. 활력 징후, 임상 실험실 측정, ECG 및 C-SSRS로부터의 데이터는 적용가능한 경우에 용량 군 및 시점에 의한 기술 통계학을 사용하여 요약될 것이다.

[0941] 연속 종점은 n, 평균, 표준 편차, 중앙값, 최소 및 최대로 요약될 것이다. 추가로, 기준선 값으로부터의 변화는 각각의 시점에서 계산되고, 기술 통계학을 사용하여 요약될 것이다. 범위를 벗어난 안전성 종점은 적용가능한 경우에 저 또는 고로 범주화될 수 있다. 모든 범주형 종점에 대해, 요약은 계수 및 백분율을 포함할 것이다.

[0943] 약동학적 분석

[0944] 유도된 PK 파라미터는 혈장 농도 곡선하 면적 (AUC0-inf), 분포 반감기 및 말단 반감기 (t1/2), 최대 농도 (Cmax), 최대 농도에 도달하는 시간 (Tmax), 및 클리어런스 (CL) 및 소변 배출을 포함할 것이다. PK 파라미터는 적절한 기술 통계학을 사용하여 요약될 것이다. 최대 농도에 도달하는 시간 (Tmax)은 n, 앙값, 최소 및 최대를 사용하여 요약될 것이다. 모든 다른 PK 파라미터는 n, 기하 평균, 변동 계수, 중앙값, 최소 및 최대를 사용하여 요약될 것이다.

[0945] 화합물 9의 용량 비례성은 종속 변수로서 PK 파라미터 (AUC 및 Cmax)의 로그, 및 독립 변수로서 용량의 로그를 사용하여 선형 회귀 모델을 사용하여 분석될 것이다. 기울기 계수의 포인트 추정치 및 상응하는 CI는 AUC 및 Cmax 둘 다에 대해 추정될 것이다.

[0946] 예시적인 약동학 샘플링 스케줄

[0947] 표 10. MAD 코호트 PK 샘플링 스케줄 (투여에 대한 시간 (hr))

화학식 I MAD 코호트 1, 2 및 3 (파트 1)

	화학식 I 주간 투여 (제1일 및 제7일)												화학식 I 추적 (제8일)			
투여전	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	10	12	16*	24*	28	32	36	48

*BID 투여하는 경우, 단지 제7일에서만 수득함.

화학식 I MAD 야간 투여 (코호트 3 파트 2) (적용가능한 경우)

	화학식 I 야간 투여 (제1일 및 제7일)									화학식 I 추적 (제8일)	
투여전	0.25	0.5	1	1.5	2	3	12	16	24	36	48

[0948]

[0949] 표 11. DDI 코호트 PK 샘플링 스케줄 (투여에 대한 시간 (hr))

제1일 및 제2일 화학식 I 투여 전 CYP 유도 약물:

	심바스타틴 (제1일) 및 부프로피온 (제2일)										
투여전	1	2	3	4	5	6	8	10	12	16	24

제3일 – 제9일 화학식 I 투여:

	화학식 I 주간 투여 (제3일 및 제9일)												화학식 I 추적 (제10일)			
투여전	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	10	12	16	24	28	32	36	48

제10일 및 제11일 화학식 I 투여 후 CYP 유도 약물:

	부프로피온 (제10일) 및 심바스타틴 (제11일)										
투여전	1	2	3	4	5	6	8	10	12	16	24

[0950]

[0951] 약물-약물 상호작용 (DDI) 분석

[0952] 시험 약물 심바스타틴 및 시험 약물 부프로피온의 혈장 PK 프로파일에 대한 화합물 9의 투여의 효과를 평가하기 위해, 심바스타틴 및 부프로피온에 대한 AUC 및 Cmax에 대한 PK 파라미터가 자연 로그-변환되고 치료에 대해 고정 효과 기간을 갖는 선형 혼합 효과 모델을 사용하여 평가될 것이다. 부등 치료 분산을 가능하게 하고 SAS PEOC MIXED에서의 REPEATED 진술을 통해 각각의 대상체 내 치료 측정 사이의 상관관계를 모델링하기 위해 비구조적 공분산 매트릭스가 사용될 것이다. 켄워드 및 로저 방법이 고정 효과에 대한 분모 자유도 (DDFM=KR)를 계산하는데 사용될 것이다.

[0953] 각각의 AUC 및 Cmax에 대한 로그 척도에서의 최소 제곱 평균의 차이에 대해 90 퍼센트 (90%) 신뢰 구간 (CI)이 구축될 것이다. 로그-척도 90% CI 지수화는 기하 평균 비 (심바스타틴 + 화합물 9/심바스타틴 단독 또는 부프로피온 + 화합물 9/부프로피온 단독)에 대해 90% CI를 제공할 것이다.

[0954] 상기 DDI 분석의 추가의 세부사항은 통계적 분석 계획에 제공될 것이다.

[0955] 다른 종점 분석

[0956] SSS, MOAA/S, BL-VAS, HADS 및 DEQ-5 값의 2차 종점 및 탐색적 수면 질 데이터는 안전성 변수에 대해 상기 기재된 동일한 기술 통계학을 사용하여 요약될 것이다. EEG 종점의 약역학 분석 및 그의 정신운동 시험 및 시선 추적 측정에 대한 관계는 별개의 분석 계획에서 설명될 것이다. 추가로, PK/PD 탐색적 분석은 진정, 기분, 불

안, 우울증, EEG 및 정신운동 데이터를 이용하여 수행될 것이다. 수면 질은 자기실시 수면 설문지에 의해 평가될 것이다. PK/PD 분석은 SSS, MOAA/S, BL-VAS, HADS 및 DEQ-5 결과와 연관된 수치 평가 또는 점수에 대해 PK 농도를 플롯팅하는 기술적 도면으로 이루어질 것이다.

[0957] 표 12. 코호트 1, 2 및 3 파트 1 사건 스케줄

코호트 1 및 2 방문	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14
방문 윈도우	V2 -1-28d	V3-1d	0h - +24h	+24h - +48h	+48h - +72h	+72h - +96h	+96h - +120h	+120h - +144h	+144h - +168h	+168h - +196h	+196h - +220h	+220h - +244h	V9+7d (±1d)	V9+14d (±1d)
방문 일	스크린	입원	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	추적	연구 종료
사전 동의	X													
포함/배제	X	X												
인구통계	X													
병력	X													
신체 검사	X												X	
체중/키	X													
CBS/혈청 화학	X	X			X				X 단지 Wt				X	
요분석	X	X			X				X				X	
약물/알콜 스크린	X	X												
간염 & HIV 스크린	X													
유전자 샘플		X												
활력 징후[1]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
12-리드 ECG[2]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
cECG[3]			X						X					
C-SSRS[4]	X								X					
SSS[5]			X	X	X	X	X	X	X					
MOAA/S[6]			X	X	X	X	X	X	X					
DEQ5[7]			X						X					
본드-라더 기분 척도[8]			X						X					
HADS[9]			X						X					
정신운동 시험[9]			X						X					
EEG & 시선 추적[10]			X						X					
혈장 PK 샘플[11]			X						X	X				
소변 PK 샘플[12]			X						X					
유닛 감금		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
화학식 I / 위약 투여[13]			X	X	X	X	X	X	X					
유해 사건		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

코호트 1 및 2 방문	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14
병용 의약	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

[0958]

[0959] 사건 스케줄과 본문 섹션 사이에 불일치가 존재하는 경우에, 본문 섹션이 우선한다.

[0960] 표 13. 코호트 3 파트 2 사건 스케줄

[0961] 이 사건 스케줄 (SoE)은 OD 투여를 가정한다; 투여가 BID이면 이 SoE는 필요하지 않다.

코호트 3 파트 2 방문	V13	V14	V15	V16	V17	V18	V19	V20	V21	V22	V23	V24	V25
방문 윈도우	V14-1d	0h - +24h	+24h - +48h	+48h - +72h	+72h - +96h	+96h - +120h	+120h - +144h	+144h - +168h	+168h - +196h	+196h - +220h	+220h - +244h	V20+7d (±1d)	V20+14d (±1d)
방문 일*	D14 입원	D15	D16	D17	D18	D19	D20	D21	D22	D23	D24	추적	연구 종료
사전 동의													
포함/배제													
인구통계													
병력													
신체 검사												X	
체중/키								X 단지 Wt					
CBS/혈청 화학	X			X				X				X	
요분석	X			X				X				X	
약물/알콜 스크린	X												
활력 징후[1]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
12-리드 ECG[2]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
cECG[3]	X	X						X					
C-SSRS[4]								X					
SSS[5]		X	X	X	X	X	X	X					
MOAA/S[5]		X	X	X	X	X	X	X					
DEQS[6]													
본드-라더 기분 척도[6]		X						X					
HADS[6]		X						X					
혈장 PK 샘플[7]		X						X	X	X	X		
수면 질 설문지[8]			X	X	X	X	X	X	X				
유닛 감금	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
화학식 I / 위약 투여		X	X	X	X	X	X	X					

코호트 3 파트 2 방문	V13	V14	V15	V16	V17	V18	V19	V20	V21	V22	V23	V24	V25
유해 사건	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
병용 의약	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

[0962]

[0963] 프로토콜 본문과 사건 스케줄이 상이한 경우에, 프로토콜이 우선한다.

[0964] *방문 일은 휴약 기간의 지속기간 7일이 조정되는 경우에 조정될 수 있다. SRC에 의한다.

[0965] 표 14. 코호트 4 사건 스케줄

방문	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14	V15	V16
방문 윈도우	V2 -1- 28d	V3-1d	0h - +24h	+24h - +48h	+48h - +72h	+72h - +96h	+96h - +120h	+120h - +144h	+144h - +168h	+168h - +196h	+196h - +220h	+220h - +244h	+244h- +268h	+2268h -+292h	V11 +7d	V11 +14d
방문 일	스크린	입원	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	추적	연구 종료
사전 동의	X															
포함/배제	X															
인구통계	X															
병력	X															
신체 검사	X														X	
체중/키	X															
CBS/혈청 화학	X	X					X				X 단지 Wt				X	
요분석	X	X					X				X				X	
약물/알콜 스크린	X	X														
간염 & HIV 스크린	X															
유전자 샘플		X														
활력 징후[1]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
12-리드 ECG[2]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
cECG[3]					X						X					
SSS[4]					X	X	X	X	X	X	X	X	X			
MOAA/S[5]					X	X	X	X	X	X	X	X	X			
혈장 PK 샘플[6]			X	X	X						X	X				
유닛 감금		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
화학식 I 투여					X	X	X	X	X	X	X					
유도 시험 약물			X	X								X	X			
유해 사건		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
병용 의약	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

[0966]

[0967] 프로토콜 본문과 사건 스케줄이 상이한 경우에, 프로토콜이 우선한다.

[0968] 실시예 4. 중증 PPD를 갖는 21명의 병원 입원환자 여성에서 브렉사놀론의 이중-맹검, 무작위화, 위약-대조, 2상 등록 연구.

[0969] 물질 및 방법

[0970] 연구 설계 및 참가자

[0971] 이 다중기관, 무작위화, 이중-맹검, 평행-군, 위약-대조 시험 (NCT02614547)은 각각의 연구 장소로부터 IRB 승인 하에 미국에서 11곳의 장소에서 수행되었다. 세이지 테라퓨틱스, 인크.는 시험 설계에 있어서 주요 연구자 (SMB) 및 시험 시행 및 데이터 수집에 있어서 모든 연구자와 협력하였다. 모든 저자는 데이터의 정확성 및 완전성, 데이터 분석, 및 연구 프로토콜에 대한 이 보고의 충실도를 보증한다. 추가의 연구 수행 세부사항은 보충 부록에 제공된다.

[0972] 연구 집단

[0973] 등록에는 서면 사전 동의가 요구되었다. 적격 대상체는 일러도 제3 삼분기 및 늦어도 분만 후 처음 4주에 시작된 주요 우울 삽화를 가졌고 등록 시에 산후 6개월 이내일 것이 요구되었다. PPD 진단은 DSM-IV 축 I 장애 (SCID-I)에 대해 구조화 임상 면접에서 확인되었다. 등록에는 우울증에 대한 17-항목 해밀턴 등급화 척도 (HAM-D) 총 점수 ≥ 26이 요구되었다. 대상체는 60-시간 연구 주입 기간 동안 입원환자로서 남아있었다.

[0974] 배제 기준은 다음을 포함하였다: 활성 정신병; PPD의 지표 사례와 연관된 자살 시도; 스크리닝 전 12개월 내 발작, 양극성 장애, 정신분열증 및/또는 분열정동 장애, 및/또는 알콜중독 또는 약물 중독 (벤조디아제핀 포함)의 병력. 추가의 포함/배제 세부사항은 보충 부록에서 이용가능하다.

[0975] 무작위화 및 차폐

[0976] 각각의 대상체는 맹검 연구 모니터에 의해 순서대로 다음 무작위화 번호를 제공받았다. 이어서, 대상체는 컴퓨터-생성된 무작위화 스케줄에 따라, 브렉사놀론 또는 위약에 1:1로 무작위화되었다. 무작위화 스케줄은 어플라이드 스태티스틱스 앤 컨설팅 (노스캐롤라이나주 스프루스 파인)에서 독립적 통계학자에 의해 생성되었다. 대상체, 임상의 및 연구 팀은 치료 할당에 대해 맹검이었다. 위약군 내 대상체는 동등한 주입 비율을 받았고, 두 치료는 겉보기로 동일하였다. 무작위화 스케줄에 따라 주입 백을 제조한 각각의 장소에서의 약사, 및 연구 동안 약물 계량관리를 수행한 맹검해제 모니터는 맹검해제되었다. 다른 연구 요원은 연구 데이터베이스를 공식적으로 잠그기 전까지는 맹검해제되지 않았다. 단지 클리닉 약사에게만 무작위화 스케줄의 사본이 제공되었다. 의료 응급상황의 경우에, 약사는 실제 주입 함량을 주요 연구자에게 밝혀야 하며, 이는 응급상황을 의뢰자에게 알렸다. 모든 경우에서, 대상체에 대한 연구 약물 할당은 맹검해제되었고, 관련 정보 (맹검해제에 대한 이유 포함)는 대상체의 기록 및 eCRF에 문서화되었다. 대상체 또는 연구 센터 요원이 맹검해제된 경우에, 대상체는 연구로부터 종결되었다. 이러한 맹검해제는 연구 동안 발생하지 않았다.

[0977] 절차

[0978] "브렉사놀론"은 IV 주입을 위해 등장성이 되도록 멸균 주사용수로 희석되는, 시트레이트로 완충된 250 mg/mL 술포부틸에테르-β-시클로덱스트린 (SBECD) 중 5 mg/mL 알로프레그나놀론의 멸균 용액을 지칭한다. 각각의 대상체는 하기 스케줄 하에 입원환자 관리 중 60시간 동안 맹검 연구 약물의 단일 연속 IV 주입을 제공받았다: 30 μg/kg/시간 (0-4시간); 60 μg/kg/시간 (4-24시간); 90 μg/kg/시간 (24-52시간); 60 μg/kg/시간 (52-56시간); 30 μg/kg/시간 (56-60시간). 주입 비율 조정은 내약성, 부작용 및 미리-결정된 프로토콜 규칙에 기초하여 허용되었다. 투여는 PPD에서의 이전 개방-표지 탐색적 시험 (Kanes et al., 2016; Human Psychopharmacology, in press) 및 약동학 (PK) 모델링 둘 다에 기초하였다. 투여가 완료된 후, 대상체는 제30일까지 추적되었으며, 임상 및 안전성 평가는 7 및 30일에 획득되었다.

[0979] 결과

[0980] 1차 결과 측정은 치료 기간의 종료시 (60시간)에 HAM-D 총 점수의 기준선으로부터 변화 (브렉사놀론 대 위약)였다. 2차 분석은 2시간 내지 30일에 HAM-D의 기준선으로부터 변화를 포함하였다. 2차 HAM-D 종점은 완화율 (총 점수 ≤7), 반응률 (총 점수의 ≥50% 감소), 주요 우울증의 핵심 증상을 평가하는 Bech-6 하위점수의 기준선으로부터의 변화, 및 HAM-D 우울한 기분 항목 점수의 변화를 포함하였다. 추가의 사전-명시된 2차 및 탐색적 종점은 몽고메리 아스버그 우울증 등급화 척도 (MADRS) 총 점수, 임상 전반적 인상-전반적 개선 (CGI-I), 범불안 장애 설문지 (GAD-7), 에든버러 산후 우울증 척도 (EPDS), 환자 건강 설문지-9 (PHQ-9), 및 모체 기능의 바르킨 인덱스 (BIMF)를 포함하여, 표 17에 상세화되어 있다.

[0981] 브렉사놀론의 안전성 및 내약성은 유해 사건 (AE), 임상 실험실 측정, 활력 징후 및 ECG (기준선으로부터의 변화 포함)를 수집 및 요약함으로써 평가되었고; 병용 의약 용법도 또한 평가되었다. 발현성 자살 관념 및 행동은 콜럼비아-자살 중증도 등급화 척도 (C-SSRS)를 사용하여 평가되었고; 대상체-보고 진정/졸림증은 스탠포드 졸림증 척도 (SSS)를 사용하여 평가되었다. 알로프레그나놀론, 알로프레그나놀론 대사물 및 SBECD에 대해 검정

하기 위해 혈장이 수집되었다.

[0982] 통계적 분석

[0983] 안전성 집단은 연구 약물 또는 위약의 주입을 시작한 모든 무작위 대상체를 포함하였다. 효능 (EFF) 집단은 기준선 HAM-D 평가 및 적어도 1개의 기준선후 HAM-D 평가를 완료한 안전성 집단의 하위세트를 포함하였다. HAM-D 및 MADRS 총 점수의 기준선으로부터의 변화는 반복 측정에 대한 혼합 효과 모델 (MMRM)을 사용하여 분석되었다. 모델은 설명 변수로서 센터, 치료, 기준선 HAM-D 총 점수, 평가 시점 및 치료별 시점을 포함하였다. 센터는 무작위 효과로서 처리되고, 반면에 모든 다른 설명 변수는 고정 효과로서 처리되었다. 모델 기반 포인트 추정치 (즉, LS 평균, 95% 신뢰 구간 및 p-값)는 각각의 시점에 대해 보고되었다. 1차 비교는 60-시간 시점에 브렉사놀론과 위약 사이에 이루어졌다. 기준선 종점으로부터의 다른 변화는 유사한 방법을 사용하여 분석되었다. 각각의 시점에서의 HAM-D 반응 및 완화율은 피셔 정확 검정을 사용하여 분석되었다. 모델-기반 포인트 추정치 (즉, 오즈비), 95% 신뢰 구간 및 p-값이 보고되었다.

[0984] 0.10의 알파 수준에서의 양측 검정을 가정하면, 군당 10명의 평가가능한 대상체의 샘플 크기는 HAM-D 총 점수의 기준선으로부터의 변화의 1차 결과 변수와 관련하여 브렉사놀론과 위약 군 사이에 1.2의 효과 크기를 검출하는 데 80% 검정력을 제공하였다. 1.2의 효과 크기는 10 포인트의 가정 표준 편차 하에 60시간에서의 HAM-D 총 점수의 기준선으로부터의 변화의 12 포인트의 위약-조정된 차이에 상응한다. 두 치료군을 포함시키고 1:1 무작위화 비를 사용하여, 총 20명의 평가가능한 대상체가 요구되었다. 중간 분석의 결과에 기초하여, 샘플 크기는 최대 32명의 무작위화 대상체로 증가될 수 있었다. 샘플 크기에 대한 이러한 조정은 1.0의 효과 크기가 검출되게 하였을 것이다.

[0985] 결과

[0986] 중증 PPD (HAM-D ≥26)를 갖는 23명의 대상체가 2015년 12월 15일에서부터 2016년 5월 19일까지 수행된 이 연구에 등록되었다. 이후, 21명이 무작위화되었고 (10명 브렉사놀론, 11명 위약), 모두는 60-시간 입원환자 투여 프로토콜 및 전체 시험을 완료하였다 (도 10, 표 15). 평균 연령 (SD)은 위약의 경우 28.8 (4.58) 및 브렉사놀론 군의 경우 27.4 (5.34)였다. 정신 상태의 이전 병력을 갖는 대상체의 백분율은 불안 (20.0% 브렉사놀론, 45.5% 위약)을 제외하고는 치료군 사이에 유사하였다. 적어도 1종의 이전 PPD 삽화를 갖는 대상체의 백분율은 위약군 치료군에서 36.3% 및 브렉사놀론 군에서 70.0%였다. 항우울제 약물 사용은 브렉사놀론과 위약 치료군 사이에 균형을 이루었다 (각각 30.0% 및 27.3%). 집단통계 특징은 표 15에 요약된다.

[0987] 1차 종점은 60-시간 주입의 종료시에 달성되었으며, 브렉사놀론-치료된 대상체는 20.97 포인트의 HAM-D 총 점수의 평균 감소, 위약과 12.2 [95% CI, -3.67 내지 -20.77] 포인트 차이를 나타냈다 (p=0.008). 사전-명시된 2차 분석은 24시간에서 11.9 [-3.65 내지 -18.86] 포인트 평균 차이를 나타냈으며 (p=0.006), 브렉사놀론 군의 경우 36, 48 및 72시간, 뿐만 아니라 제7일 및 제30일에 통계적으로 유의한 개선이 또한 관찰되었다 (도 11). 60시간에서 브렉사놀론의 임상 효능에 대한 효과 크기는 1.2였고, 효과는 24시간까지 통계적으로 유의하였다. MADRS 총 점수 및 기준선으로부터의 변화를 사용하는 평가는 HAM-D를 사용하여 획득된 것과 유사한 결과를 나타냈다 (도 11a, 11b 및 표 16).

[0988] 우울증으로부터의 완화 (HAM-D ≤ 7)는 60시간에서 10명의 브렉사놀론-치료된 대상체 중 7명 및 11명의 위약-치료된 대상체 중 1명에서 관찰되었다 (OR-23.33; CI-1.56, 1152.71, p=0.008; 도 12). 이러한 차이는 24시간에서 관찰되었고 (1명의 위약 대 6명의 브렉사놀론; OR 15, 95%CI 1.07 내지 756.72, p=0.024), 차이는 30-일 추적 내내 유지되었다 (2명의 위약 대 7명의 브렉사놀론; OR 10., 95% CI 1.01 내지 140.57, p=0.030). 추가의 2차 측정 및 범주형 반응 측정은 상기 시험의 1차 종점을 지지하였으며, 위약에 비해 브렉사놀론을 선호하면서 개선을 나타냈다 (표 17).

[0989] 브렉사놀론은 일반적으로 잘 허용되었다. 사망, 심각한 유해 사건 (SAE) 또는 중단은 존재하지 않았다. 전체적으로, 위약과 비교하여 브렉사놀론을 제공받은 대상체가 더 적은 수로 AE를 경험하였다 (브렉사놀론을 받은 10명의 대상체 중 4명 및 위약을 받은 11명의 대상체 중 8명; 표 18). 브렉사놀론 군에서 가장 흔하게 보고된 AE는 어지럼증 (2명의 브렉사놀론-치료된 대상체; 3명의 위약-치료된 대상체) 및 졸림 (2명의 브렉사놀론-치료된 대상체; 0명의 위약-치료된 대상체)이었다. 진정은 1명의 브렉사놀론-치료된 대상체에서 보고되었고 위약-치료된 대상체에서는 보고되지 않았다.

[0990] 기준선에서, SSS에 의해 측정된 바와 같이 평균 SSS 점수는 브렉사놀론 및 위약 군에서 유사하였다 (2.7 대 2.6). 치료군 사이에 졸림증에는 차이가 없었다. 고정적인 클로나제팜 용량 (6 mg)을 취하고 있었던 1명의 대

상체는 브렉사놀론을 받았을 때 졸림증을 경험하였으며, 이는 연구 약물의 용량 감소를 요구하였고, 용량 감소 후에 연구에의 참가를 완료하였다 (표 19).

[0991] C-SSRS 자살 관념 항목에서의 개선은 치료군 둘 다에서 나타났으며; 주목할 만하게, 브렉사놀론 군에서의 2명의 대상체는 기준선에서 구체적 계획 및 의도를 갖는 적극적 자살 관념을 보고하였으나 치료후 평가에서는 그렇지 않았다. 어떤 개체도 치료 또는 추적 기간 동안 자살 관념 또는 행동의 악화를 경험하지 않았다 (표 20).

[0992] 이 시험은 산후 수유중인 PPD를 갖는 우울증 여성의 연구가 실행가능하다는 것 및 추정된 위약 반응을, 특히 본 발명자들이 브렉사놀론으로 관찰한 큰 효과 크기로 극복하는데 반드시 복잡한 시험 설계가 요구되지는 않는다는 것을 입증한다. 게다가, 이러한 명확히 정의되고 이전에 대역 준비된 환자 집단에서의 시험은 PPD에 대한 신규 치료를 개발하는데 중요하다. 큰 효과 크기 및 신속한 반응으로 인해, 연구는 적절하게 동력화되었으며, 완화는 치료군에서 치료후 적어도 30일까지 지속가능하였다.

[0993] 표 15: 집단통계 및 특징. 집단통계 파라미터는 출생일, 연령, 인종 및 민족을 포함하였다. 연령은 출생일 및 스크리닝 날짜로부터 유도되었다. 체중 및 키는 스크리닝시에 측정되었다. 체질량 지수는 eCRF에서 프로그램으로 계산되었다. 의료 병력은 규제 활동을 위한 의학 사전 (MedDRA) 버전 17 이상에 따라 코드화되었다. SD = 표준 편차.

표 15: 인구통계 및 특징

특징		위약	브렉사놀론	전체
연령	평균	28.8	27.4	28.1
	SD	4.6	5.3	28.1
	중앙값	28	27	27
성별	남성	0	0	0
	여성	11	10	21
민족	히스패닉 또는 라티노	0	0	0
	히스패닉 또는 라티노 아님	11	10	21
인종	흑인 또는 아프리카계 미국인	6	7	13
	백인	5	3	8
키 (cm)	평균	161.7	162.4	162.0
	SD	6.7	7.1	6.7
	중앙값	162.0	163.5	162.0

[0994]

체중 (kg)	평균	77.0	86.7	81.6
	SD	22.3	28.8	25.4
	중앙값	73.5	76.5	73.9
BMI (kg/m^2)	평균	29.3	32.7	30.9
	SD	7.8	9.9	8.8
	중앙값	28.2	30.5	30.1
개인 병력				
정신 장애	우울증 (비-PPD)	6 (54.5%)	6 (60.0%)	12 (57.1%)
	불안	5 (45.5%)	2 (20.0%)	7 (33.3%)
	기타	2 (18.2%)	1 (10.0%)	3 (14.3%)
이전 PPD 삽화		4 (36.4%)	7 (70.0%)	11 (52.3%)
가족력				
주산기 정신 상태	모체	2 (18.2%)	2 (20.0%)	4 (19.0%)
	자매(들)	1 (9.1%)	1 (10.0%)	2 (9.5%)

[0995]

[0996]

[0997] 표 16: 연구 약물 대 위약, 기준선으로부터의 HAM-D 및 MADRS 총 점수 변화. HAM-D 및 MADRS 평균 총 점수에 대한 기준선으로부터의 변화가 요약된다. HAM-D 평균 총 점수 및 MADRS 총 점수의 기준선으로부터의 변화는 반복 측정에 대한 혼합 효과 모델을 사용하여 분석되었다. MADRS는 2, 4, 8, 12 또는 36시간에서 평가되지 않았다. SE = 표준 오차.

표 16: 연구 약물 대 위약, HAM-D 및 MADRS 점수에서의 차이

	HAM-D	(SE)	p-값	MADRS	(SE)	p-값
제2시간	-2.16	2.342	0.369			
제4시간	-3.47	2.905	0.248			
제8시간	-4.64	3.131	0.155			
제12시간	-6.01	3.656	0.116			
제24시간	-11.26	3.636	0.006	-17.53	5.363	0.004
제36시간	-11.97	4.026	0.008			
제48시간	-12.67	3.959	0.005	-18.4	5.287	0.003
제60시간	-12.22	4.081	0.008	-15.86	5.536	0.010
제72시간	-12.68	4.272	0.008	-16.2	5.525	0.009
제7일	-12.91	3.907	0.004	-15.96	5.448	0.009
제30일	-11.93	4.129	0.010	-15.07	5.213	0.010

[0998]

[0999] 표 17: 효능 측정, 제30일에서 기준선으로부터의 변화. HAM-D: 우울증에 대한 해밀턴 등급화 척도. MADRS: 몽고메리-아스버그 우울증 등급화 척도. CGI-I: 임상 전반적 인상 - 개선. GAD-7: 범불안 장애 7-항목 척도. EPDS: 에든버러 산후 우울증 척도. PHQ-9: 환자 건강 설문지. BIMF: 모체 기능의 바르킨 인덱스. 모든 기준선 계산은 반복 측정에 대한 혼합 효과 모델 (MMRM)에 기초하였다.

표 17: 효능 척도, 제30일에서 기준선으로부터의 변화			
척도	위약	브렉사놀론	p-값
HAM-D 총 점수	-9.2	-20.4	0.010
HAM-D Bech 6 하위척도 점수	-3.5	-10.0	0.018
HAM-D 우울한 기분 항목 점수	-1.2	-2.3	0.080
MADRS 총 점수	-11.3	-26.2	0.010
GAD-7 총 점수	-8.1	-8.7	0.470
EPDS 총 점수	-5.3	-13.5	0.024
PHQ-9 총 점수	-8.3	-11.0	0.470
BIMF 총 점수	12.1	24.4	0.240
BIMF 모 적격성 하위점수	4.9	8.0	0.390
BIMF 모 필요성 하위점수	5.1	11.9	0.450
범주형 반응 척도, 제30일			
CGI-I 반응 (1 또는 2)	3 (27.3%)	8 (80.0%)	0.030
GAD-7 최소 불안 (0 내지 4)	1 (9.1%)	6 (60.0%)	0.024
PHQ-9 최소 내지 부재 우울증 (0 내지 4)	1 (9.1%)	6 (60.0%)	0.024

[1000]

[1001] 표 18: 적어도 1명의 브렉사놀론 대상체에서의 치료 발현성 유해 사건: TEAE는 연구 약물의 시작 후에 발병하거나 기존 의학적 상태의 임의의 악화를 갖는 AE/연구 약물의 시작 후에 발병하고 제7일 추적 방문 (즉, 주입 종료 후 대략 4일)까지의 AE로서 정의된다. AE는 MedDRA® 버전 18.0에 따라 코드화되었다.

표 18: 어느 군에서든 적어도 2명의 대상체에서의 치료 발현성 유해 사건		
유해 사건	위약 (N=11), 보고 대상체의 수	브렉사놀론 (N=10), 보고 대상체의 수
임의의 AE	8	4
어지럼증	3	2
졸림	0	2
오심	3	1
비정상적 꿈	2	0
두통	2	0
주입 부위 통증	2	0
불면증	2	0

[1002]

[1003] 표 19: 스탠포드 졸림증 척도. 스탠포드 졸림증 척도 (SSS)는 진정을 모니터링하기 위해 실시되었다. 위약군과 비교하여 브렉사놀론 군에서 SSS 점수의 기준선으로부터의 보다 큰 평균 증가가 나타났지만, 치료군 차이 중에서는 어느 것도 임상적으로 또는 통계적으로 유의하지 않았다. 1 = 활동적 느낌, 활력있음, 각성상태 또는 완전히 깸; 2 = 활동적 느낌, 활력있음, 각성상태 또는 완전히 깸; 3 = 깨었으나 이완됨; 반응하지만 완전히 각성상태는 아님; 4 = 다소 흐릿하고, 쳐져 있음; 5 = 흐릿함; 깨어있는 채로 남아있는데 관심을 상실함; 느려짐; 6 = 졸립고, 멍하고, 잠과 싸움; 누워있는 것을 선호함, 7 = 더 이상 잠과 싸우지 않고, 곧 수면을 시작함; 꿈과 같은 생각을 가짐, X = 잠이듬.

표 19: 스탠포드 졸림증 척도

시간 (hr)	평균 위약 (n=11)	평균 브렉사놀론 (n=10)
0	2.6	2.7
2	3	2.8
4	2.3	3
8	2.6	2.2
12	2.5	3.6
24	2.6	1.9
30	1.4	2
36	2.1	2
48	1.8	1.5
54	1.5	1.3
60	2	1.4
72	1.7	1.4

[1004]

[1005] 표 20: 콜럼비아 자살 중증도 등급화 척도: 연구 동안 C-SSRS를 사용하여 자살경향성이 모니터링되었다. 이 척도는 자살 관념 및 행동을 갖는 대상체의 생애 및 최근 경험을 평가하는 투여전 평가, 및 마지막 연구 방문 이후로 자살경향성에 초점을 맞추는 기준선후 평가로 이루어진다.

표 20: 콜럼비아 자살 중증도 등급화 척도

		치료전		치료후	
		위약 (N=11)	브렉사놀론 (N=10)	위약 (N=11)	브렉사놀론 (N=10)
자살 관념	죽기를 희망함	2	3	2	2
	구체적이지 않은 적극적 자살 사고	1	3	0	2
	행위하려는 의도 없이 임의의 방법 (무 계획)을 갖는 적극적 자살 관념	2	2	0	1
	구체적 계획 없이 행위하려는 일부 의도를 갖는 적극적 자살 관념	1	2	0	0
	구체적 계획 및 의도를 갖는 적극적 자살 관념	0	2	0	0
자살 행동	실제 시도	0	0	0	0
	대상체가 비-자살 자해 행동에 관여됨	2	1	0	0
	방해된 시도	0	0	0	0
	중단된 시도	0	0	0	0
	준비 행위 또는 행동	0	0	0	0
	자살 행동	0	2	0	0

[1006]

[1007]

[1008] 실시예 5. 실시예 4에 기재된 연구에서 시간 경과에 따른 평균 HAM-D 총 점수 (도 11a) 및 MADRS 총 점수 (도 11b)에 대한 브렉사놀론 또는 위약의 효과. 패널 A의 경우: 나타낸 바와 같이, 각각의 시점 및 제7일 및 제30일 추적에서 HAM-D에 대한 평균 총 점수가 평가되었다. HAM-D는 기분 장애를 갖는 환자에서 우울 삽화의 중증도를 측정하는데 사용된 17-항목 진단 설문지이다. 그것은 하기 증상과 관련된 개체 평가로 구성된다: 우울한 기분 (슬픔, 희망없음, 무력함, 가치없음), 죄책감, 자살, 불면증 (초기, 중기, 후기), 일 및 활동, 지체 (생각 및 언어의 느림; 집중력 장애, 감소된 운동 활성), 초조, 불안 (정신 및 신체), 신체 증상 (위장 및 전신), 생식기 증상, 심기증, 체중 감소, 및 통찰. 보다 높은 HAMD-D 점수는 보다 중증 우울증을 나타낸다. 패널 B의 경우: 나타낸 바와 같이, 각각의 시점 및 제7일 및 제30일 추적에서 MADRS에 대한 평균 총 점수가 평가되었다. MADRS는 기분 장애를 갖는 환자에서 우울 삽화의 중증도를 측정하는데 사용된 10-항목 진단 설문지이다. 보다 높은 MADRS 점수는 보다 중증인 우울증을 나타내고, 각각의 항목은 0 내지 6의 점수를 생성하여, 총 점수 범위 0 내지 60이 생성된다. *는 위약에 대한 통계적 유의성을 나타내고, *=$p \leq 0.01$이다.

[1009] 실시예 6. 실시예 4에 기재된 연구에서 시간 경과에 따른 HAM-D 완화율 (도 12). 완화는 ≤7의 HAM-D 총 점수

를 갖는 것으로 정의되었다. 각각의 시점에서의 완화율이 계산되었다. 위약군보다 브렉사놀론 군에서 더 큰 백분율의 대상체가 각각의 시점에서 +2시간 후 HAM-D 완화를 달성하였다. 차이는 24시간 (p=.024), 48시간 (p=.030), 60시간 (p=.008) 및 72시간 (p=.030), 뿐만 아니라 제7일 (p=.003) 및 제30일 (p=.030)에서 통계적으로 유의하였다.

[1010] 등가물 및 범주

[1011] 청구범위에서 단수표현은 달리 나타내지 않는 한 또는 달리 문맥으로부터 명백하지 않는 한 하나 또는 하나 초과를 의미할 수 있다. 군의 하나 이상의 구성원들 사이에 "또는"을 포함하는 청구항 또는 설명은 달리 나타내지 않는 한 또는 달리 문맥으로부터 명백하지 않는 한 군 구성원 중 하나, 하나 초과, 또는 모두가 주어진 생성물 또는 방법에 존재하거나, 그에 사용되거나, 또는 달리 그에 관련되는 경우에 충족되는 것으로 간주된다. 본 발명은 군의 정확히 하나의 구성원이 주어진 생성물 또는 방법에 존재하거나, 그에 사용되거나, 또는 달리 그에 관련되는 실시양태를 포함한다. 본 발명은 군 구성원 중 하나 초과, 또는 모두가 주어진 생성물 또는 방법에 존재하거나, 그에 사용되거나, 또는 달리 그에 관련되는 실시양태를 포함한다.

[1012] 게다가, 본 발명은 열거된 청구항 중 1개 이상으로부터의 1개 이상의 제한, 요소, 항목 및 서술적 용어가 또 다른 청구항에 도입되는 모든 변형, 조합 및 순열을 포괄한다. 예를 들어, 또 다른 청구항에 대해 종속항인 임의의 청구항은 동일 기반 청구항에 대해 종속항인 임의의 다른 청구항에서 발견되는 1개 이상의 제한을 포함하도록 변형될 수 있다. 요소가, 예를 들어 마쿠쉬 군 포맷의 목록으로서 제시되는 경우에, 요소의 각각의 하위군이 또한 개시되고, 임의의 요소(들)는 군으로부터 제거될 수 있다. 일반적으로, 본 발명 또는 본 발명의 측면이 특정한 요소 및/또는 특색을 포함하는 것으로 지칭되는 경우에, 본 발명 또는 본 발명의 측면의 특정 실시양태는 이러한 요소 및/또는 특색으로 이루어지거나 또는 본질적으로 이루어지는 것으로 이해되어야 한다. 단순성의 목적을 위해, 이들 실시양태는 본원에 구체적으로 제시되지 않았다. 또한, 용어 "포함하는" 및 "함유하는"은 개방적이고 추가의 요소 또는 단계의 포함을 허용하는 것으로 의도됨을 주목한다. 범위가 주어진 경우에, 종점이 포함된다. 게다가, 달리 나타내지 않는 한 또는 달리 문맥 및 관련 기술분야의 통상의 기술자의 이해로부터 명백하지 않는 한, 범위로서 표시된 값은 본 발명의 상이한 실시양태에서 언급된 범위 내의 임의의 구체적 값 또는 하위-범위를, 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한 범위의 하한치 단위의 1/10까지 가정할 수 있다.

[1013] 본 출원은 다양한 허여 특허, 공개 특허 출원, 학술지 및 다른 공개물을 인용하며, 이들 모두는 본원에 참조로 포함된다. 포함된 참고문헌 중 어느 것과 본 명세서 사이에 충돌이 존재하는 경우에, 본 명세서가 우선할 것이다. 추가로, 선행 기술에 속하는 본 발명의 임의의 특정한 실시양태는 청구항 중 임의의 1개 이상으로부터 명시적으로 제외될 수 있다. 이러한 실시양태는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 것으로 여겨지기 때문에, 이들은 제외가 본원에 명시적으로 제시되지 않더라도 제외될 수 있다. 본 발명의 임의의 특정한 실시양태는 선행 기술의 존재와 관련이 있든 없든, 임의의 이유로, 임의의 청구항으로부터 제외될 수 있다.

[1014] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 단지 상용 실험을 사용하여, 본원에 기재된 구체적 실시양태에 대한 많은 등가물을 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 본원에 기재된 본 발명의 실시양태의 범주는 상기 설명에 제한되는 것으로 의도되지 않으며, 오히려 첨부된 청구범위에 제시된 바와 같다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 이 설명에 대한 다양한 변화 및 변형이, 하기 청구범위에 정의된 바와 같이, 본 발명의 취지 또는 범주로부터 벗어나지 않고 이루어질 수 있음을 인지할 것이다.

[1015] 부록 1. 본태성 진전 등급화 평가 척도 (TETRAS)

TRG 본태성 진전 등급화 평가 척도 (TETRAS©) V 3.1

일상 생활 활동 하위척도

일상 생활 활동에 대한 진전의 영향 등급화 (0 - 4점).

1. 말하기
0 = 정상.
1 = 약간의 음성 떨림, 단지 "초조한" 경우에만.
2 = 경도 음성 진전. 모든 단어가 쉽게 이해된다.
3 = 중등도 음성 진전. 일부 단어가 이해하기 어렵다.
4 = 중증 음성 진전. 대부분의 단어가 이해하기 어렵다.

2. 스푼으로 먹기
0 = 정상.
1 = 약간 비정상. 진전이 존재하지만, 스푼으로 먹기에 지장을 주지 않는다.
2 = 경미하게 비정상. 약간 엎지른다.
3 = 중등도로 비정상. 많이 엎지르거나 또는 과제를 완수하기 위해 두 손을 사용하거나 기대는 것과 같이 전략을 변경한다.
4 = 심각하게 비정상. 스푼으로 먹을 수 없다.

3. 유리잔으로 마시기
0 = 정상.
1 = 약간 비정상. 진전이 존재하지만, 유리잔으로 마시기에 지장을 주지 않는다.
2 = 경미하게 비정상. 약간 엎지른다.
3 = 중등도로 비정상. 많이 엎지르거나 또는 과제를 완수하기 위해 두 손을 사용하거나 기대는 것과 같이 전략을 변경한다.
4 = 심각하게 비정상. 유리잔으로 마실 수 없거나 또는 빨대 또는 시피 컵을 사용한다.

4. 씻기
0 = 정상.
1 = 약간 비정상. 진전이 존재하지만, 씻기에 지장을 주지 않는다.
2 = 경미하게 비정상. 약간의 어려움이 있으나 과제를 완수할 수 있다.
3 = 중등도로 비정상. 두 손을 사용하거나 또는 덜 영향을 받은 손을 사용하는 것과 같이 전략을 변경하지 않는 한 립스틱 바르기 또는 면도와 같은 대부분의 세심한 과제는 수행하지 못한다.
4 = 심각하게 비정상. 독립적으로 씻기 활동을 완수할 수 없다.

5. 옷입기
0 = 정상.
1 = 약간 비정상. 진전이 존재하지만, 옷입기에 지장을 주지 않는다.
2 = 경미하게 비정상. 모든 것이 가능하지만, 진전으로 인한 어려움이 있다.
3 = 중등도로 비정상. 벨크로를 사용하거나, 착용 전에 셔츠 단추를 잠그거나 또는 레이스가 있는 신발은 피하는 것과 같은 전략을 사용하지 않는 한 거의 옷입기가 불가능하다.
4 = 심각하게 비정상. 독립적으로 옷을 입을 수 없다.

[1016]

6. 붓기
0 = 정상.
1 = 약간 비정상. 진전이 존재하지만, 붓기에 지장을 주지 않는다.
2 = 경미하게 비정상. 엎지르지 않기 위해 매우 주의해야 하지만, 때때로 엎지를 수 있다.
3 = 중등도로 비정상. 두 손을 사용하거나 또는 엎지르지 않기 위해 다른 전략을 사용해야 한다.
4 = 심각하게 비정상. 부을 수 없다.

7. 음식물 트레이, 접시 또는 유사 물품 운반하기.
0 = 정상.
1 = 약간 비정상. 진전이 존재하지만, 음식물 트레이, 접시 또는 유사 물품 운반에 지장을 주지 않는다.
2 = 경미하게 비정상. 음식물 트레이 위 물품을 엎지르지 않기 위해 매우 주의해야 한다.
3 = 중등도로 비정상. 운반하기 위해 몸체를 단단히 잡는 것과 같은 전략을 사용한다.
4 = 심각하게 비정상. 음식물 트레이 또는 유사 물품을 운반할 수 없다.

8. 열쇠 사용하기
0 = 정상.
1 = 약간 비정상. 진전이 존재하지만, 어려움 없이 한 손으로 열쇠를 꽂을 수 있다.
2 = 경미하게 비정상. 보통 표적을 놓치지만, 여전히 일상적으로 한 손으로 열쇠를 잠근다.
3 = 중등도로 비정상. 두 손을 사용하거나 열쇠를 잠그기 위해 다른 전략을 사용할 필요가 있다.
4 = 심각하게 비정상. 열쇠를 잠글 수 없다.

9. 글쓰기
0 = 정상.
1 = 약간 비정상. 진전이 존재하지만, 글쓰기에 지장을 주지 않는다.
2 = 경미하게 비정상. 진전으로 인해 글쓰기에 어려움이 있다.
3 = 중등도로 비정상. 글을 쓰고 있는 손을 다른 손으로 잡거나, 펜을 다르게 잡거나 또는 큰 펜을 사용하는 것과 같은 전략을 사용하지 않고 글쓰기를 할 수 없다.
4 = 심각하게 비정상. 글쓰기를 할 수 없다.

10. 일하기. 환자가 무직이라면 이들이 여전히 일하는 중이었던 것처럼 질문한다. 환자가 주부라면 질문을 가사일과 관련시켜 질문한다.
0 = 정상.
1 = 약간 비정상. 진전이 존재하지만, 업무 또는 가사일 수행에 영향을 주지 않는다.
2 = 경미하게 비정상. 진전이 일을 방해한다; 모든 일을 할 수 있으나 실수가 있다.
3 = 중등도로 비정상. 직업을 바꾸거나 특수 장비를 사용하는 것과 같은 전략을 사용하지 않고 일을 계속할 수 없다.
4 = 심각하게 비정상. 어떠한 직업 또는 가사일도 수행할 수 없다.

11. 가장 영향을 받는 과제의 전반적 장애 (과제 명칭, 예를 들어 컴퓨터 마우스 사용, 글쓰기 등)
과제_____
0 = 정상.
1 = 약간 비정상. 진전이 존재하지만, 과제에 영향을 미치지 않는다.
2 = 경미하게 비정상. 진전이 과제에 지장을 주지만, 여전히 과제를 수행할 수 있다.
3 = 중등도로 비정상. 과제를 수행할 수 있지만, 전략을 사용해야 한다.
4 = 심각하게 비정상. 과제를 수행할 수 없다.

12. 사회적 영향
0 = 없음.
1 = 진전을 인지하지만, 생활방식 또는 직장 생활에 영향을 미치지 않는다.
2 = 진전으로 인해 일부 사회적 상황 또는 직장 미팅에서 당황한다.
3 = 진전으로 인해 일부 사회적 상황 또는 직장 미팅에 참여하기를 회피한다.
4 = 진전으로 인해 대부분의 사회적 상황 또는 직장 미팅에 참여하기를 회피한다.

[1017]

수행 하위척도

지침

점수는 0-4점이다. 대부분의 항목에서, 점수는 정수로만 규정되지만, 등급이 두 개의 정수 등급 사이에 있고 정수로 조정될 수 없는 것으로 여겨지면 0.5 증분이 사용될 수 있다. 등급에서 각 0.5 증분은 특히 상지 자세 및 운동 진전의 평가 및 점 근사 과제 (항목 4 및 8)에서 규정된다. 기립 진전을 제외한 모든 검사 항목은 환자가 편안하게 앉은 상태로 수행된다. 각 항목에 대해 검사 동안 임의의 시점에 보이는 최대 진폭을 점수화한다. 환자에게 진전을 억제하려고 하지 말고 진정시키라고 지시한다.

1. 머리 진전: 머리를 완전히 좌우로 회전시킨 후에 중간 위치에서 10초 동안 관찰한다. 이어서 환자에게 중간 위치에서 머리를 움직여 완전히 왼쪽으로 그리고 이어서 오른쪽으로 시선을 향하도록 지시한다. 코는 시험 동안 최대 진폭 편위를 평가하고 등급화하는 지표로서 사용되어야 한다.

    0 = 진전 없음
    1 = 약간의 진전(< 0.5 cm)
    2 = 경도 진전 (0.5- < 2.5 cm)
    3 = 중등도 진전 (2.5-5 cm)
    4 = 중증 또는 기형 진전(> 5 cm)

2. 얼굴 (턱 포함) 진전: 미소 짓고, 눈을 감고, 입을 벌리고, 입술을 가린다. 가장 크게 관련되는 얼굴 해부체의 최고 진폭은 휴식 중에 일어나는지 활동 중에 일어나는지에 관계없이 점수화된다. 반복적인 깜박임 또는 눈 흔들림은 얼굴 진전의 일부로 간주되지 않아야 한다.

    0 = 진전 없음
    1 = 약간; 지각하기 힘든 진전
    2 = 경도: 인지할만한 진전
    3 = 중등도: 명백한 진전, 대부분의 자발적 얼굴 수축에 존재함
    4 = 중증: 심한 기형 진전

3. 음성 진전: 먼저 대상체에게 각각 5초 동안 긴 "아" 소리 및 "이" 소리를 내도록 요청한다. 이어서 환자에게 "평소 하루를 어떻게 보내고 있습니까"라고 질문하여 정상적 대화 중에 말하기를 평가한다.

    0 = 진전 없음
    1 = 약간: 아 및 이 동안 진전, 및 말하기 동안 진전 없음
    2 = 경도: "아" 및 "이"에서 진전, 말하기에서 최소 진전
    3 = 중등도: 완전히 이해할 수 있는 말하기에서 명백한 진전
    4 = 중증: 약간의 단어가 이해하기 어렵다

4. 상지 진전: 진전은 3가지 조작 동안 평가된다: 전방 수평 뻗기 자세, 측방 "날개 퍼덕이기" 자세 및 손가락-코-손가락 시험. 각각의 상지는 개별적으로 평가되고 점수화된다. 전방 수평 뻗기 자세는 5초 동안 유지된다.

[1018]

측방 날개 퍼덕이기 자세는 20초 동안 유지된다. 손가락-코-손가락 동작은 3회 실행된다. 진폭 평가는 임의의 단일 평면을 따라 최대 변위 지점에서의 손의 최대 변위된 지점을 사용하여 추정되어야 한다. 예를 들어, 손목을 중심으로 돌리는 순수 뒤침-엎침 진전의 진폭은 엄지 손가락 또는 다섯번째 손가락에서 평가될 것이다.

a. 전방 뻗기 자세 진전: 대상체는 팔을 전방에, 중앙에서 측면으로, 지면과 평행하게 가져와야 한다. 손목이 또한 똑바로 있어야 하고, 손가락은 서로 접촉하지 않도록 외전시켜야 한다.

b. 측방 "날개 퍼덕이기" 자세 진전: 대상체는 팔을 지면과 평행하게 외전시키고, 두 손이 서로 완전히 접촉하지 않도록 팔꿈치를 구부려 코 높이에 있도록 할 것이다. 손가락은 서로 접촉하지 않도록 외전된다. 자세는 20초 동안 유지되어야 한다.

c. 운동 진전: 대상체는 검지 손가락만 뻗는다. 이어서 이들은 동일한 높이 (지면과 평행)에서 중앙에서 약간 측면에 위치한, 그들의 완전히 도달하는 범위 내에 위치한 세팅된 물건 또는 조사자의 손가락에 접촉한다. 이어서 대상체는 자신의 코 (또는 진전이 중증인 경우 턱)에 접촉하고, 이를 앞뒤로 3회 반복한다. 최대 진전 진폭의 궤도에 따른 위치만 평가된다. 이는 전형적으로 코 또는 사지 신장 지점에서 이루어질 것이다.

모든 3가지 손 진전 등급의 경우

0 = 진전 없음
1 = 진전이 거의 보이지 않음
1.5 = 진전이 보이지만, 1 cm 미만임
2 = 진전이 1- < 3 cm 진폭임
2.5 = 진전이 3- < 5 cm 진폭임
3 = 진전이 5- < 10 cm 진폭임
3.5 = 진전이 10- < 20 cm 진폭임
4 = 진전이 ≥20 cm 진폭임

5. 하지 진전: 각각의 하지를 지면과 평행하게 수평으로 5초씩 올린다. 이어서 표준 발꿈치-정강이 조작을 각각의 다리로 3회 수행한다. 어느 쪽이든 조작에서의 최대 진전이 기록되고, 최대 진전을 갖는 사지만이 점수화된다. 진전은 발을 포함한 사지의 임의의 부분에 존재할 수 있다.

0 = 진전 없음
1 = 약간: 지각하기 힘듦
2 = 경도, 임의의 지점에서 1 cm 미만
3 = 중등도 진전, 임의의 지점에서 5 cm 미만
4 = 중증 진전, 5 cm 초과

[1019]

6. 아르키메데스 나선: 줄이 없는 표준 (편지) 용지의 1/4을 대략 채우는 아르키메데스 나선을 그리는 방법을 시연한다. 나선형 선은 대략 1.3 cm (0.5 인치) 간격이어야 한다. 이어서 대상체에게 나선을 따라 그리도록 한다. 각 손을 개별적으로 검사하여 점수화한다. 볼펜을 사용한다. 펜은 사지의 어떠한 부분도 테이블에 닿지 않도록 유지되어야 한다. 테이블 위에 환자의 그리기 스타일에 적합한 위치에 종이를 고정시킨다. 나선에서의 진전을 점수화하고, 사지의 움직임을 점수화하지는 않는다.

0 = 정상
1 = 약간: 진전이 거의 보이지 않음.
2 = 경도: 명백한 진전
3 = 중등도: 그림의 일부가 인식가능하지 않음.
4 = 중증: 그림이 인식가능하지 않음

7. 필기: 환자가 주로 쓰는 손만을 사용하여 "이것은 가장 우수한 필기 샘플이다"라는 표준 문장을 쓰게 한다. 환자는 필기체로 작성해야 한다 (즉, 인쇄하지 않음). 이들은 그의 손을 다른 손으로 잡거나 안정시킬 수 없다. 볼펜을 사용한다. 테이블 위에 환자의 글쓰기 스타일에 적합한 위치에 종이를 고정시킨다. 글쓰기에서의 진전을 점수화하고, 사지의 움직임을 점수화하지는 않는다.

0 = 정상
1 = 약간: 거의 보이지 않는 진전으로 인해 가지런하지 못함.
2 = 경도: 읽기 쉬우나, 상당한 진전이 있음.
3 = 중등도: 일부 단어가 읽기 어려움.
4 = 중증: 완전하게 읽기 어려움.

8. 점 근사 과제: 조사자는 점 또는 X를 그리고, 대상체가 점 (또는 X의 중심)에 이에 닿지 않고 가능한 한 근접하게 (이상적으로 대략 1 mm) 10초 동안 펜 끝을 유지하도록 지시한다. 각각의 손을 개별적으로 점수화한다.

0 = 진전 없음
1 = 진전이 거의 보이지 않음
1.5 = 진전은 보이나, 1 cm 미만임
2 = 진전은 1- < 3 cm 진폭임
2.5 = 진전은 3- < 5 cm 진폭임
3 = 진전은 5- < 10 cm 진폭임
3.5 = 진전은 10- < 20 cm 진폭임
4 = 진전은 ≥20 cm 진폭임

9. 기립 진전: 대상체는 가능한 경우 도움 없이 기립한다. 무릎은 10-20 cm 떨어뜨리고, 10-20° 굽힌다. 팔은 대상체 측면에 내리고 있는다. 진전은 다리 또는 몸통 상의 임의의 지점에서 평가된다.

0 = 진전 없음
1 = 지각하기 힘든 진전
2 = 명백하지만 경도 진전, 불안정을 유발하지 않음
3 = 중등도 진전, 기립 안정성이 약화됨
4 = 중증 진전, 도움 없이 기립할 수 없음

[1020]

[1021] 부록 2. 콜럼비아 - 자살 중증도 등급화 척도 (C-SSRS)

콜럼비아-자살 중증도 등급화 척도 (C-SSRS)

기준선/스크리닝 버전

1상 연구

버전 1/14/09

Posner, K.; Brent, D.; Lucas, C.; Gould, M.; Stanley, B.; Brown, G.; Fisher, P.; Zelazny, J.; Burke, A.; Oquendo, M.; Mann, J.

부인성명:

이 척도는 그의 제공에 있어 교육을 받은 개체가 사용하기 위한 것이다. 콜럼비아-자살 중증도 등급화 척도에 포함된 질문은 제안된 조사이다. 궁극적으로, 자살 생각 또는 행동의 존재에 대한 결정은 척도를 제공하는 개체의 판단에 달려있다.

이 척도에서 자살 행동 사건의 규정은 **콜럼비아 자살 이력 양식**에 사용되는 것에 기초하고, 이 양식은 [John Mann, MD and Maria Oquendo, MD, Conte Center for the Neuroscience of Mental Disorders (CCNMD), New York State Psychiatric Institute, 1051 Riverside Drive, New York, NY, 10032. (Oquendo M. A., Halberstam B. & Mann J. J., Risk factors for suicidal behavior: utility and limitations of research instruments. In M.B. First [Ed.] Standardized Evaluation in Clinical Practice, pp. 103 -130, 2003)]에 의해 개발되었다.

C-SSRS의 재발행을 위해서는 [Kelly Posner, Ph.D., New York State Psychiatric Institute, 1051 Riverside Drive, New York, New York, 10032; inquiries and training requirements contact posnerk@childpsych.columbia.edu © 2008 The Research Foundation for Mental Hygiene, Inc.]에 문의한다.

[1022]

자살 생각		
문항 1, 2를 질문하십시오. 모두 부정인 경우, "자살 행동" 섹션으로 이동하십시오. 문항 2에 "예"로 답한 경우, 문항 3, 4, 및 5를 질문하십시오. 문항 1 및/또는 2에 "예"로 답한 경우, 아래 "자살 생각의 심각성"을 작성하십시오.	생애기간: 가장 자살 충동을 느낀 순간	지난 6개월
1. 죽고 싶은 소망 죽고 싶거나, 더 이상 살고 싶지 않은 소망, 또는 잠든 뒤에 깨어나지 않았으면 좋겠다는 생각을 가지고 있었다. ***죽고 싶다거나, 잠든 뒤 깨어나지 않았으면 좋겠다고 바란 적이 있습니까?*** 예로 답한 경우, 설명하십시오:	예 □ 아니오 □	예 □ 아니오 □
2. 비구체적 적극적 자살 생각 평가 기간 동안 자살 수단/연관 방법, 의도 또는 계획에 대한 생각 없이 삶을 끝내고/자살하고 싶다는 일반적인 비구체적 생각 (예, "자살에 관해 생각해 보았다") ***실제로 자살에 대해 생각해본 적이 있습니까?*** 예로 답한 경우, 설명하십시오:	예 □ 아니오 □	예 □ 아니오 □
3. 실행 의도가 없이 어떤 방법 (계획이 아닌)들을 생각하는 적극적 자살 생각 자살에 대한 생각을 시인하며 평가 기간 동안 적어도 한 가지의 방법에 대해 생각했다. 그러나 시간, 장소 또는 방법을 상세하게 궁리하는 구체적인 계획과는 다르다 (예, 자살 방법을 생각했으나 구체적인 계획은 없는 경우). "*약물을 과다복용하는 것을 생각해 보았지만 언제, 어디서 또는 어떻게 실제로 감행할 지에 관한 구체적인 계획을 결코 세우지는 않았으며, ...절대로 그렇게 하지는 않을 것이다*"인 경우 포함. ***자살을 어떻게 실행에 옮길지 생각해 본 적이 있습니까?*** 예로 답한 경우, 설명하십시오:	예 □ 아니오 □	예 □ 아니오 □
4. 구체적인 계획 없이, 어느 정도 실행 의도가 있는 적극적 자살 생각 자살에 대한 적극적인 자살 생각과 "*생각은 하고 있지만 절대로 그런 생각을 실행에 옮기지는 않을 것*"이라는 경우와 반대로 그런 생각을 실행에 옮길 의도가 어느 정도 있다고 말한다. ***자살 시도할 생각이 있었고 실제 실행할 의도가 있었습니까?*** 예로 답한 경우, 설명하십시오:	예 □ 아니오 □	예 □ 아니오 □
5. 구체적인 계획과 의도가 있는 적극적 자살 생각 자세한 계획의 전부 또는 일부를 궁리한 자살에 대한 생각과 피험자는 실행에 옮기 의도가 어느 정도 있다. ***상세하게 자살 방법을 계획하기 시작하거나 계획한 적이 있습니까? 그 계획을 실행할 의도가 있었습니까?*** 예로 답한 경우, 설명하십시오:	예 □ 아니오 □	예 □ 아니오 □
자살 생각의 심각성		
다음의 특징들은 자살 생각의 심각도에 대하여 평가한다. (예, 1부터 5까지 순서로, 1번 가장 덜 심각함, 5번 가장 심각함). 가장 자살 충동을 느낀 순간에 대하여 질문하십시오. 생애기간- *가장 심각한 자살생각:* ____ *유형 # (1-5)* _____ *자살 생각 설명* 지난 6개월- *가장 심각한 자살생각:* ____ *유형 # (1-5)* _____ *자살 생각 설명*	가장 심각함	가장 심각함
빈도 ***자살 생각이 시작된 뒤 이런 생각을 몇번이나 하셨습니까?*** (1) 일주일에 한 번 미만 (2) 일주일에 한 번 (3) 일주일에 2-5번 (4) 매일 또는 거의 매일 (5) 매일 여러 번	____	____
지속시간 ***자살 생각이 나면 얼마나 오래 지속됩니까?*** (1) 순간적 - 몇 초 또는 몇 분 (2) 1시간 미만/ 잠시 동안 (3) 1-4시간/ 한참 동안 (4) 4-8시간/ 하루 중 대부분 (5) 8시간 초과/ 끊임없이 또는 지속적	____	____
통제 가능성 ***자살 생각을 하거나 죽기를 바라는 것을 원한다면 중지할 수 있습니까?*** (1) 생각을 통제하기 쉽다 (2) 생각을 통제하기가 거의 힘들지 않다 (3) 생각을 통제하기가 약간 힘들다 (4) 생각을 통제하기가 많이 힘들다 (5) 생각을 통제할 수 없다 (0) 생각을 통제하려고 시도하지 않는다	____	____
저지 요인 ***죽고 싶은 마음이나 자살 생각을 실행하지 않도록 막은 사람이나 무언가가 있습니까? (예, 가족, 종교, 죽음의 고통)*** (1) 자살 시도를 막은 저지 요인이 확실히 있다 (2) 저지 요인이 있는 것 같다 (3) 저지 요인이 있는지 확실치 않다 (4) 저지 요인이 없는 것 같다 (5) 저지 요인이 분명이 없다 (0) 해당 없다	____	____
자살 생각의 이유 ***죽고 싶거나 자살하고 싶다는 생각을 하게 된 이유는 무엇입니까? 고통이나 힘든 감정을 끝내려는 목적이 있거나 (다시 말하면 이런 고통이나 감정으로는 계속 살아갈 수 없을 것 같은 느낌), 다른 사람으로부터 관심이나 복수 또는 반응을 얻어내려는 목적이 있었습니까? 또는 둘 다입니까?*** (1) 전적으로 다른 사람으로부터 관심이나 복수 또는 반응을 얻어내려는 것이었다. (2) 주로 다른 사람으로부터 관심이나 복수 또는 반응을 얻어내려는 것이었다 (3) 다른 사람으로부터 관심이나 복수 또는 반응을 얻어내려는 것과 고통을 끝내려는 것이 절반씩이었다. (4) 대체적으로 고통을 끝내려는 것이었다. (그런 고통이나 감정으로는 계속 살아갈 수 없었다) (5) 전적으로 고통을 끝내려는 것이었다. (그런 고통이나 감정으로는 계속 살아갈 수 없었다) (0) 해당 없다	____	____

버전 1/14/09

[1023]

자살 행동 *(별개의 사건이라도, 해당되는 것에 모두 체크하십시오; 모든 유형에 대해 질문해야 함)*	생애기간
실제적 시도: *실행의 결과로서*, 적어도 어느 정도 죽기를 바라는 마음으로 실행한 잠재적 자해 행위나 행동은 부분적으로 자신을 죽고자 하는 시도로 간주된다. 의도는 반드시 100%가 아니어도 무방하다. 실행과 관련하여 죽으려는 의도/욕구가 조금이라도 있으면 "실제적 시도"로 간주될 수 있다. ***어떤 상해나 위해의 잠재성만 있으면 된다.*** 총을 입에 넣고 방아쇠를 당겼지만, 총이 고정이 나서 상해를 입지 않았다면 이는 시도로 간주된다. 추론적 의도: 개인이 죽으려는 의도/소망을 부인하더라도 행동이나 상황으로부터 임상적으로 추론할 수 있다. 예를 들어, 사고가 아닌 것이 분명하여 자살 이외에 다른 의도를 추론할 수 없는 매우 치명적인 행위 (즉, 머리에 총을 대고 쏘거나 높은 층의 창에서 뛰어 내리기). 또한, 죽으려는 의도를 부인해도 이번 시도가 치명적일 수 있다고 생각했다면 의도를 추론할 수 있다. ***자살 시도를 한 적이 있습니까?*** ***자해한 적이 있습니까?*** ***사망할 수도 있었을 만큼 위험한 것을 한 적이 있습니까?*** ***무엇을 했습니까?*** ***삶을 끝내기 위해 _____을 하였습니까?*** ***_____ 하였을 때 (조금이라도) 죽고 싶었습니까?*** ***_____ 하였을 때 삶을 끝낼 시도를 하였습니까?*** ***또는 _____로부터 죽을 수 있다고 생각하였습니까?*** ***또는 순전히 다른 이유/ 자살하려는 어떠한 의도도 없이 (스트레스 해소, 기분전환, 동정심 얻기 또는 다른 목적으로) 하였습니까?*** (자살 의도가 없는 자해 행위) 예로 답한 경우, 설명하십시오: **비-자살적 자해 행동을 한 적이 있습니까?**	예 아니오 ☐ ☐ 총 시도 수 _____ 예 아니오 ☐ ☐
방해된 시도: (외부 상황에 의해) 잠재적 자해 행위의 시작이 방해를 받은 (*그렇지 않았다면 실제로 시도가 이루어졌을*) 경우 약물 과용: 손에 약을 쥐고 있으나 복용이 저지된 경우, 일단 약을 복용하면 방해된 시도가 아니라 시도로 간주한다. 발사: 자신을 향해 총을 겨눴으나, 타인에 의해 총을 빼앗긴 경우 또는 방아쇠를 당기지 못한 경우. 총을 발사하지 않더라도, 방아쇠를 당겼으면, 이는 시도이다. 뛰어내리기: 뛰어내리려고 자세를 취했으나 잡혀서 끌어내리는 경우. 목매달기: 목에 올가미를 걸었지만 아직 매달지는 않았으며, 그런 행위가 저지된 경우. ***삶을 끝내기 위해 무엇인가를 시작했지만 실제로 실행하기 전에 누군가에 의해 또는 무슨 일로 중단되었습니까?*** 예로 답한 경우, 설명하십시오:	예 아니오 ☐ ☐ 총 방해 수 _____
중단된 시도: 자살 시도를 실행에 옮기기 시작했으나 어떤 자기 파괴적 행동을 실제로 하기 전에 스스로 중단한 경우. 사례는 방해된 시도와 유사하지만, 누군가에 의해 또는 무슨 일로 중단된 것이 아니라 스스로 중단한 것이 다르다. ***삶을 끝내려고 무슨 일을 시작했지만 실제로 행하기 전에 스스로 중단하였습니까?*** 예로 답한 경우, 설명하십시오:	예 아니오 ☐ ☐ 총 중단 수 _____
준비 행위나 행동: 곧 자살을 시도하기 위한 행위 또는 준비. 여기에는 구체적인 수단을 강구하거나 (즉, 약물 구매나 총기 구입) 자살을 통한 죽음을 준비하는 (즉, 물건을 나눠주거나 자살 메모를 하는 것) 등 말이나 생각을 넘어서는 어떤 것이 포함될 수 있다. ***자살을 시도하거나 자살을 준비하기 위한 행동 (즉, 약물 수집, 총기 구입, 소중한 물건 나눠주기, 자살 메모 적기)을 취한 적이 있습니까?*** 예로 답한 경우, 설명하십시오:	예 아니오 ☐ ☐
자살 행동: 평가 기간 동안 자살 행동을 한 적이 있습니까?	예 아니오 ☐ ☐

실제 자살 시도인 경우에만 답변하십시오.	가장 최근 시도 일자:	가장 치명적인 시도 일자:	초기/최초 시도 일자:
실제적 치명성/의학적 손상: 0. 신체적 손상이 없거나 매우 경미한 신체적 손상 (예, 찰과상) 1. 경미한 신체적 손상 (예, 어눌한 말투, 1도 화상, 가벼운 출혈, 접지름) 2. 중등도 신체적 손상: 의학적인 주의 필요 (예, 의식은 있으나 혼미한 상태 - 어느 정도 반응 보임, 2도 화상, 주요 혈관의 출혈) 3. 어느 정도 심각한 신체적 손상: 입원 및 경우에 따라 집중적인 치료 요구 (예, 반사 능력이 손상되지 않은 혼수상태, 신체 20% 미만의 3도 화상, 출혈이 심하나 회복 가능, 심각한 골절) 4. 심각한 신체적 손상: 입원과 함께 집중적인 치료 요구 (예, 반사 능력이 손상된 혼수상태, 신체 20% 이상의 3도 화상, 생명 징후가 불안정한 과다 출혈, 필수 부위의 심각한 손상) 5. 사망	코드 입력 _____	코드 입력 _____	코드 입력 _____
잠재적 치명성: 실제적 치명성이 =0인 경우에만 답변하십시오 의학적 손상을 입지 않은 실제적 시도에 따른 잠재적 치명성을 평가 (다음의 예와 같이, 실제 의학적 손상은 없으나 잠재적으로 매우 심각한 치명성을 지닌 시도: 입에 총을 넣고 방아쇠를 당겼으나 총이 격발되지 않아 의학적 손상을 입지 않은 경우, 다가오는 기차 앞에 철로에 누웠으나 치이기 전에 끌려난 경우) 0 = 상해를 초래할 가능성이 없는 행동 1 = 상해를 초래할 가능성은 있으나 사망으로 이어질 가능성이 없는 행동 2 = 의학적 치료에도 불구하고 사망으로 이어질 가능성이 있는 행동	코드 입력 _____	코드 입력 _____	코드 입력 _____

[1024]

콜럼비아-자살 중증도 등급화 척도 (C-SSRS)

마지막 방문 이후

버전 1/14/09

Posner, K.; Brent, D.; Lucas, C.; Gould, M.; Stanley, B.; Brown, G.; Fisher, P.; Zelazny, J.; Burke, A.; Oquendo, M.; Mann, J.

부인성명:

이 척도는 그의 제공에 있어 교육을 받은 개체가 사용하기 위한 것이다. 콜럼비아-자살 중증도 등급화 척도에 포함된 질문은 제안된 조사이다. 궁극적으로, 자살 관념 또는 행동의 존재에 대한 결정은 척도를 제공하는 개체의 판단에 달려있다.

이 척도에서 자살 행동 사건의 규정은 **콜럼비아 자살 이력 양식**에 사용되는 것에 기초하고, 이 양식은 [John Mann, MD and Maria Oquendo, MD, Conte Center for the Neuroscience of Mental Disorders (CCNMD), New York State Psychiatric Institute, 1051 Riverside Drive, New York, NY, 10032. (Oquendo M. A., Halberstam B. & Mann J. J., Risk factors for suicidal behavior: utility and limitations of research instruments. In M.B. First [Ed.] Standardized Evaluation in Clinical Practice, pp. 103 -130, 2003)]에 의해 개발되었다.

C-SSRS의 재발생을 위해서는 [Kelly Posner, Ph.D., New York State Psychiatric Institute, 1051 Riverside Drive, New York, New York, 10032; inquiries and training requirements contact posnerk@childpsych.columbia.edu ⓒ 2008 The Research Foundation for Mental Hygiene, Inc.]에 문의한다.

[1025]

자살 생각	
문항 1, 2를 질문하십시오. 모두 부정인 경우, "자살 행동" 섹션으로 이동하십시오. 문항 2에 "예"로 답한 경우, 문항 3, 4, 및 5를 질문하십시오. 문항 1 및/또는 2에 "예"로 답한 경우, 아래 "자살 생각의 심각성"을 작성하십시오.	마지막 방문 이후
1. 죽고 싶은 소망 죽고 싶거나, 더 이상 살고 싶지 않은 소망, 또는 잠든 뒤에 깨어나지 않았으면 좋겠다는 생각을 가지고 있었다. ***죽고 싶다거나, 잠든 뒤 깨어나지 않았으면 좋겠다고 바란 적이 있습니까?*** 예로 답한 경우, 설명하십시오:	예 □ 아니오 □
2. 비구체적 적극적 자살 생각 평가 기간 동안 자살 수단/연관 방법, 의도 또는 계획에 대한 생각 없이 삶을 끝내고/자살하고 싶다는 일반적인 비구체적 생각 (예, "자살에 관해 생각해 보았다") ***실제로 자살에 대해 생각해본 적이 있습니까?*** 예로 답한 경우, 설명하십시오:	예 □ 아니오 □
3. 실행 의도가 없이 어떤 방법 (계획이 아닌)들을 생각하는 적극적 자살 생각 자살에 대한 생각을 시인하며 평가 기간 동안 적어도 한 가지의 방법에 대해 생각했다. 그러나 시간, 장소 또는 방법을 상세하게 궁리하는 구체적인 계획과는 다르다 (예, 자살 방법을 생각했으나 구체적인 계획은 없는 경우). "*약물을 과다복용하는 것을 생각해 보았지만 언제, 어디서 또는 어떻게 실제로 감행할 지에 관한 구체적인 계획을 결코 세우지는 않았으며, ...절대로 그렇게 하지는 않을 것이다*"인 경우 포함. ***자살을 어떻게 실행에 옮길지 생각해 본 적이 있습니까?*** 예로 답한 경우, 설명하십시오:	예 □ 아니오 □
4. 구체적인 계획 없이, 어느 정도 실행 의도가 있는 적극적 자살 생각 자살에 대한 적극적인 자살 생각과 "*생각은 하고 있지만 절대로 그런 생각을 실행에 옮기지는 않을 것*"이라는 경우와 반대로 그런 생각을 실행에 옮길 의도가 어느 정도 있다고 말한다. ***자살 시도할 생각이 있었고 실제 실행할 의도가 있었습니까?*** 예로 답한 경우, 설명하십시오:	예 □ 아니오 □
5. 구체적인 계획과 의도가 있는 적극적 자살 생각 자세한 계획의 전부 또는 일부를 궁리한 자살에 대한 생각과 괴험자는 실행에 옮기 의도가 어느 정도 있다. ***상세하게 자살 방법을 계획하기 시작하거나 계획한 적이 있습니까? 그 계획을 실행할 의도가 있었습니까?*** 예로 답한 경우, 설명하십시오:	예 □ 아니오 □
자살 생각의 심각성	
다음의 특징들은 자살 생각의 심각도에 대하여 평가한다. (예, 1부터 5까지 순서로, 1번 가장 덜 심각함, 5번 가장 심각함). 가장 자살 충동을 느낀 순간에 대하여 질문하시오. ***가장 심각한 자살생각:*** _____ _____ ***유형 #(1-5)*** ***자살 생각 설명***	가장 심각함
빈도 ***자살 생각이 시작된 뒤 이런 생각을 몇번이나 하였습니까?*** (1) 일주일에 한 번 미만 (2) 일주일에 한 번 (3) 일주일에 2-5번 (4) 매일 또는 거의 매일 (5) 매일 여러 번	____
지속시간 ***자살 생각이 나면 얼마나 오래 지속됩니까?*** (1) 순간적 - 몇 초 또는 몇 분 (2) 1시간 미만/ 잠시 동안 (3) 1-4시간/ 한참 동안 (4) 4-8시간/ 하루 중 대부분 (5) 8시간 초과/ 끊임없이 또는 지속적	____
통제 가능성 ***자살 생각을 하거나 죽기를 바라는 것을 원한다면 중지할 수 있습니까?*** (1) 생각을 통제하기 쉽다 (2) 생각을 통제하기가 거의 힘들지 않다 (3) 생각을 통제하기가 약간 힘들다 (4) 생각을 통제하기가 많이 힘들다 (5) 생각을 통제할 수 없다 (0) 생각을 통제하려고 시도하지 않는다	____
저지 요인 ***죽고 싶은 마음이나 자살 생각을 실행하지 않도록 막은 사람이나 무언가가 있습니까? (예, 가족, 종교, 죽음의 고통)*** (1) 자살 시도를 막은 저지 요인이 확실히 있다 (2) 저지 요인이 있는 것 같다 (3) 저지 요인이 있는지 확실치 않다 (4) 저지 요인이 없는 것 같다 (5) 저지 요인이 분명이 없다 (0) 해당 없다	____
자살 생각의 이유 ***죽고 싶거나 자살하고 싶다는 생각을 하게 된 이유는 무엇입니까? 고통이나 힘든 감정을 끝내려는 목적이 있거나 (다시 말하면 이런 고통이나 감정으로는 계속 살아갈 수 없을 것 같은 느낌), 다른 사람으로부터 관심이나 복수 또는 반응을 얻어내려는 목적이 있었습니까? 또는 둘 다입니까?*** (1) 전적으로 다른 사람으로부터 관심이나 복수 또는 반응을 얻어내려는 것이었다. (2) 주로 다른 사람으로부터 관심이나 복수 또는 반응을 얻어내려는 것이었다 (3) 다른 사람으로부터 관심이나 복수 또는 반응을 얻어내려는 것과 고통을 끝내려는 것이 절반씩이었다. (4) 대체적으로 고통을 끝내려는 것이었다. (그런 고통이나 감정으로는 계속 살아갈 수 없었다) (5) 전적으로 고통을 끝내려는 것이었다. (그런 고통이나 감정으로는 계속 살아갈 수 없었다) (0) 해당 없다	____

버전 1/14/09

[1026]

자살 행동 *(별개의 사건이라도, 해당되는 것에 모두 체크하십시오; 모든 유형에 대해 질문해야 함)*	마지막 방문 이후
실제적 시도: *실행의 결과로서,* 적어도 어느 정도 죽기를 바라는 마음으로 실행한 잠재적 자해 행위나 행동은 부분적으로 자신을 죽고자 하는 시도로 간주된다. 의도는 반드시 100%가 아니어도 무방하다. 실행과 관련하여 죽으려는 의도/욕구가 조금이라도 있으면 "실제적 시도"로 간주될 수 있다. ***어떤 상해나 위해의 잠재성만 있으면 된다.*** 총을 입에 넣고 방아쇠를 당겼지만, 총이 고장이 나서 상해를 입지 않았다면 이는 시도로 간주된다. 추론적 의도: 개인이 죽으려는 의도/소망을 부인하더라도 행동이나 상황으로부터 임상적으로 추론할 수 있다. 예를 들어, 사고가 아닌 것이 분명하여 자살 이외에 다른 의도를 추론할 수 없는 매우 치명적인 행위 (즉, 머리에 총을 대고 쏘거나 높은 층의 창에서 뛰어 내리기). 또한, 죽으려는 의도를 부인해도 이번 시도가 치명적일 수 있다고 생각했다면 의도를 추론할 수 있다. ***자살 시도를 한 적이 있습니까?*** ***자해한 적이 있습니까?*** ***사망할 수도 있었을 만큼 위험한 것을 한 적이 있습니까?*** ***무엇을 했습니까?*** ***삶을 끝내기 위해 _____을 하였습니까?*** ***_____ 하였을 때 (조금이라도) 죽고 싶었습니까?*** ***_____ 하였을 때 삶을 끝낼 시도를 하였습니까?*** ***_____ 또는 _____로부터 죽을 수 있다고 생각하였습니까?*** ***또는 순전히 다른 이유/ 자살하려는 어떠한 의도도 없이 (스트레스 해소, 기분전환, 동정심 얻기 또는 다른 목적으로) 하였습니까?*** (자살 의도가 없는 자해 행위) 예로 답한 경우, 설명하십시오: **비-자살적 자해 행동을 한 적이 있습니까?**	예 아니오 ☐ ☐ 총 시도 수 _____ 예 아니오 ☐ ☐
방해된 시도: (외부 상황에 의해) 잠재적 자해 행위의 시작이 방해를 받은 (*그렇지 않았다면 실제로 시도가 이루어졌을*) 경우 약물 과용: 손에 약을 쥐고 있으나 복용이 저지된 경우, 일단 약을 복용하면 방해된 시도가 아니라 시도로 간주한다. 발사: 자신을 향해 총을 겨눴으나, 타인에 의해 총을 빼앗긴 경우 또는 방아쇠를 당기지 못한 경우. 총을 받아하지 않더라도, 방아쇠를 당겼으면, 이는 시도이다. 뛰어내리기: 뛰어내리려고 자세를 취했으나 잡혀서 끌어내리는 경우. 목매달기: 목에 올가미를 걸었지만 아직 매달지는 않았으며, 그런 행위가 저지된 경우. ***삶을 끝내기 위해 무엇인가를 시작했지만 실제로 실행하기 전에 누군가에 의해 또는 무슨 일로 중단되었습니까?*** 예로 답한 경우, 설명하십시오:	예 아니오 ☐ ☐ 총 방해 수 _____
중단된 시도: 자살 시도를 실행에 옮기기 시작했으나 어떤 자기 파괴적 행동을 실제로 하기 전에 스스로 중단한 경우. 사례는 방해된 시도와 유사하지만, 누군가에 의해 또는 무슨 일로 중단된 것이 아니라 스스로 중단한 것이 다르다. ***삶을 끝내려고 무슨 일을 시작했지만 실제로 행하기 전에 스스로 중단하였습니까?*** 예로 답한 경우, 설명하십시오:	예 아니오 ☐ ☐ 총 중단 수 _____
준비 행위나 행동: 곧 자살을 시도하기 위한 행위 또는 준비. 여기에는 구체적인 수단을 강구하거나 (즉, 약물 구매나 총기 구입) 자살을 통한 죽음을 준비하는 (즉, 물건을 나눠주거나 자살 메모를 하는 것) 등 말이나 생각을 넘어서는 어떤 것이 포함될 수 있다. ***자살을 시도하거나 자살을 준비하기 위한 행동 (즉, 약물 수집, 총기 구입, 소중한 물건 나눠주기, 자살 메모 적기)을 취한 적이 있습니까?*** 예로 답한 경우, 설명하십시오:	예 아니오 ☐ ☐
자살 행동: 평가 기간 동안 자살 행동을 한 적이 있습니까?	예 아니오 ☐ ☐
자살:	예 아니오 ☐ ☐
실제 자살 시도인 경우에만 답변하십시오.	가장 치명적인 시도 일자:
실제적 치명성/의학적 손상: 0. 신체적 손상이 없거나 매우 경미한 신체적 손상 (예, 찰과상) 1. 경미한 신체적 손상 (예, 어눌한 말투, 1도 화상, 가벼운 출혈, 점지름) 2. 중등도 신체적 손상: 의학적인 주의 필요 (예, 의식은 있으나 혼미한 상태 - 어느 정도 반응 보임, 2도 화상, 주요 혈관의 출혈) 3. 어느 정도 심각한 신체적 손상: 입원 및 경우에 따라 집중적인 치료 요구 (예, 반사 능력이 손상되지 않은 혼수상태, 신체 20% 미만의 3도 화상, 출혈이 심하나 회복 가능, 심각한 골절) 4. 심각한 신체적 손상: 입원과 함께 집중적인 치료 요구 (예, 반사 능력이 손상된 혼수상태, 신체 20% 이상의 3도 화상, 생명 징후가 불안정한 과다 출혈, 필수 부위의 심각한 손상) 5. 사망	코드 입력 _____
잠재적 치명성: 실제적 치명성이 =0인 경우에만 답변하십시오 의학적 손상을 입지 않은 실제적 시도에 따른 잠재적 치명성을 평가 (다음의 예와 같이, 실제 의학적 손상은 없으나 잠재적으로 매우 심각한 치명성을 지닌 시도: 입에 총을 넣고 방아쇠를 당겼으나 총이 격발되지 않아 의학적 손상을 입지 않은 경우, 다가오는 기차 앞에 철로에 누웠으나 치이기 전에 끌려난 경우) 0 = 상해를 초래할 가능성이 없는 행동 1 = 상해를 초래할 가능성은 있으나 사망으로 이어질 가능성이 없는 행동 2 = 의학적 치료에도 불구하고 사망으로 이어질 가능성이 있는 행동	코드 입력 _____

[1027]

[1028] 부록 3.

에든버러 산후 우울증 척도[1] (EPDS)

성명: _____ 주소: _____

생년월일: _____ _____

아기의 생년월일: _____ 전화번호: _____

임신 중이거나 최근 출산을 하셨다면, 귀하의 감정 상태를 알고 싶습니다. 오늘이 아니라, **지난 7일간** 귀하께서 느끼신 감정과 가장 가까운 답변에 체크해주시기 바랍니다.

이미 답변이 완료된 예시입니다.

행복하다고 느꼈다:
☐ 항상 그랬다
☒ 대부분 그랬다
☐ 자주 그렇지 않았다
☐ 전혀 그렇지 않았다

이 답변은 지난 1주일 동안 "나는 대부분 행복하다고 느꼈다"를 의미합니다. 같은 방식으로 다른 문항들을 완료해주시기 바랍니다.

지난 7일 동안에:

1. 잘 웃고 사물의 재미있는 면을 찾아볼 수 있었다.
☐ 예전과 같았다
☐ 예전보다 조금 줄었다
☐ 예전보다 확실히 줄었다
☐ 전혀 그렇지 않았다

2. 즐거운 마음으로 일들을 기다렸다
☐ 예전과 같았다
☐ 예전보다 조금 줄었다
☐ 예전보다 확실히 줄었다
☐ 거의 그렇지 않았다

*3. 일이 잘못되면 불필요하게 나 자신을 탓하였다
☐ 대부분 그랬다
☐ 가끔 그랬다
☐ 자주 그렇지 않았다
☐ 전혀 그렇지 않았다

4. 특별한 이유 없이 불안하거나 걱정스러웠다
☐ 전혀 그렇지 않았다
☐ 거의 그렇지 않았다
☐ 가끔 그랬다
☐ 자주 그랬다

*5. 특별한 이유 없이 두려움 또는 공포를 느꼈다
☐ 꽤 자주 그랬다
☐ 가끔 그랬다
☐ 거의 그렇지 않았다
☐ 전혀 그렇지 않았다

*6. 일들이 버겁게 느껴졌다
☐ 대부분 그러하였고, 일을 전혀 처리할 수 없었다
☐ 가끔 그러하였고, 평소처럼 일을 처리할 수 없었다
☐ 대부분 그렇지 않았고, 일을 잘 처리하였다
☐ 그렇지 않았고, 예전처럼 일을 잘 처리하였다

*7. 너무 불행해서 잠을 잘 수가 없었다
☐ 대부분 그랬다
☐ 가끔 그랬다
☐ 자주 그렇지 않았다
☐ 전혀 그렇지 않았다

*8. 슬프거나 비참하다고 느꼈다
☐ 대부분 그랬다
☐ 자주 그랬다
☐ 자주 그렇지 않았다
☐ 전혀 그렇지 않았다

*9. 너무 불행해서 울었다
☐ 대부분 그랬다
☐ 자주 그랬다
☐ 가끔 그랬다
☐ 전혀 그렇지 않았다

*10. 자해하고 싶은 생각이 들었다
☐ 자주 그랬다
☐ 가끔 그랬다
☐ 거의 그렇지 않았다
☐ 전혀 그렇지 않았다

시행/검토 _____ 날짜 _____

[1]출처: Cox, J.L., Holden, J.M., and Sagovsky, R. 1987. Detection of postnatal depression: Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *British Journal of Psychiatry* 150:782-786.

[2]출처: K. L. Wisner, B. L. Parry, C. M. Plontek, Postpartum Depression N Engl J Med vol. 347, No 3, July 18, 2002, 194-199

사용자는 모든 복사본에서 문서의 저자 이름, 제목 및 출처를 인용하여 저작권을 존중한다는 전제 하에 추가 허락 없이 척도를 복사할 수 있습니다.

[1029]

에든버러 산후 우울증 척도[1] (EPDS)

산후 우울증은 출산의 가장 흔한 합병증이다.[2] 10-문항 에든버러 산후 우울증 척도 (EPDS)는 "출산 전후" 우울증에 걸릴 위험이 있는 환자를 확인하는 가치 있고 효율적인 방법이다. EPDS는 시행하기 쉽고 효과적인 스크리닝 툴로 입증된 바 있다.

13점을 초과한 엄마는 다양한 중증도의 우울증 질환을 앓고 있을 가능성이 있다. EPDS 점수는 임상 판단을 무시해서는 안 된다. 신중한 임상 평가가 진단을 확인하기 위해 수행되어야 한다. 척도는 엄마가 ***이전 1주일 동안*** 어떻게 느꼈는지를 나타낸다. 의심스러운 경우에는 2주 후 스크리닝 툴을 반복하는 것이 유용할 수 있다. 척도는 불안 신경증, 공포증 또는 인격 장애를 갖는 엄마를 검출하지 않을 것이다.

산후 우울증을 갖는 여성은 혼자라고 느낄 필요가 없다. 이들은 국립 여성 건강 정보 센터(National Women's Health Information Center)의 웹 사이트 <www.4women.gov> 및 국제 산후 지원(Postpartum Support International) <www.chess.iup.edu/postpartum> 및 산후 우울증(Depression after Delivery) <www.depressionafterdelivery.com>과 같은 그룹으로부터 유용한 정보를 찾을 수 있다.

점수화

문항 1, 2, & 4 (* 없음)
맨 위 박스를 0점으로 맨 아래 박스를 3점으로 하여, 0, 1, 2 또는 3점을 준다.

문항 3, 5-10 (* 표시됨)
맨 위 박스를 3점으로 맨 아래 박스를 0점으로 하여, 역순으로 점수를 준다.

최대 점수: 30점
우울증 가능성: 10점 이상
항목 10 (자살 생각)에서는 항상 살펴본다

사용자는 모든 복사본에서 문서의 저자 이름, 제목 및 출처를 인용하여 저작권을 존중한다는 전제 하에 추가 허락 없이 척도를 복사할 수 있습니다.

에든버러 산후 우울증 척도를 사용하기 위한 지침:

1. 엄마에게 이전 7일간 그녀가 느낀 감정과 가장 가까운 답변에 체크하도록 요청한다.

2. 모든 항목을 완료하여야 한다.

3. 엄마가 그녀의 답변을 다른 사람과 논의할 가능성을 회피하도록 주의를 기울여야 한다. (엄마 또는 임신한 여성이 답변한다.)

4. 엄마는 영어를 못 하거나 독해에 어려움을 갖지 않는 한 척도를 스스로 완료하여야 한다.

[1]출처: Cox, J.L., Holden, J.M., and Sagovsky, R. 1987. Detection of postnatal depression: Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *British Journal of Psychiatry* 150:782-786.

[2]출처: K. L. Wisner, B. L. Parry, C. M. Plontek, Postpartum Depression N Engl J Med vol. 347, No 3, July 18, 2002, 194-199

[1030]

[1031] 부록 4. 우울증에 대한 해밀턴 등급화 척도 (17-항목) (HAM-D-17)

연구 ID:_____ 날짜:_____

우울증에 대한 해밀턴 등급화 척도 (17-항목)

지시사항: 각 항목에 대해 지난 일주일 동안 환자를 가장 잘 특징화하는 "기분"을 선택하십시오.

1. 우울한 기분
(슬픔, 절망감, 무력감, 무가치함)
0 없다
1 물어볼 때만 우울한 기분이라고 말한다
2 언어적으로 우울한 기분이라고 자발적으로 말한다
3 얼굴 표정, 자세, 목소리, 쉽게 울 것 같은 비언어적 표현을 통해 기분을 나타낸다
4 환자는 오직 우울한 기분만을 자발적 언어 및 비언어적 표현을 통해 나타내어 실제로 보고한다

2. 죄책감
0 없다
1 자책하거나 자신이 사람들을 실망시킨다고 느낀다
2 죄를 지었다고 생각하거나 과거의 실수, 나쁜 행위를 반복적으로 생각한다
3 현재의 병을 벌로 여긴다. 죄책망상이 있다
4 비난 또는 탄핵하는 목소리를 듣고/거나 위협적인 환시를 경험한다

3. 자살
0 없다
1 인생이 살 가치가 없다고 느낀다
2 죽고 싶어하거나 죽는 상상을 한다
3 자살 생각 또는 행위를 한다
4 자살 시도를 한다 (임의의 심각한 시도 등급 4)

4. 불면증 - 초기
0 잠드는데 어려움이 없다
1 간간히 잠들기 어렵다 (즉 잠드는데 30분 넘게 걸린다)
2 매일 밤 잠들기 어렵다

5. 불면증 - 중기
0 어려움이 없다
1 환자는 밤 동안 편하고 깊게 자지 못한다
2 밤에 깨어나 뒤척이거나 잠자리를 벗어난다 - 등급 2 (소변을 보기 위한 경우는 제외한다)

6. 불면증 - 후기
0 어려움이 없다
1 새벽에 깨지만 다시 잠이 든다
2 일단 깨어나면 다시 잠들 수가 없다

7. 일과 활동
0 어려움이 없다
1 일이나 취미 활동을 제대로 할 수 없고, 피로하거나 기력이 떨어졌다고 생각하고 느낀다
2 일이나 취미 활동에 흥미를 잃는다 - 환자가 직접 보고하거나, 무관심, 망설임, 동요로 간접적으로 나타낸다 (일이나 활동에 압박감을 느낀다)
3 실제 활동 시간이 줄거나 생산성이 떨어져 있다. 병원에서, 환자가 병동 일을 제외하고 하루에 적어도 3시간 활동 (간단한 작업 또는 취미)을 하지 않으면 등급 3이다
4 현재의 병 때문에 일을 중단한다. 병원에서, 환자가 병동 일을 제외한 모든 활동을 하지 않거나 환자가 보조 없이 병동 일을 수행하는 데 실패한다면, 등급 4이다

8. 지체
(사고 및 언어 지체; 집중력 손상; 운동 활동 저하)
0 정상적으로 말하고 생각한다
1 면담 시 약간 지체된다
2 면담 시 뚜렷하게 지체된다
3 면담이 어렵다
4 완전 혼미상태이다

9. 초조
0 없다
1 손이나 머리카락 등을 "만지작거린다"
2 손을 꼬거나, 손톱을 깨물거나, 입술을 깨문다

10. 정신적 불안
0 어려움이 없다
1 긴장 및 과민성을 느낀다
2 사소한 일에 걱정을 한다
3 표정이나 말투에 명백한 불안이 나타난다
4 물어보지 않아도 공포가 드러난다

11. 신체적 불안
0 없다 — 불안의 생리적 현상, 예컨대:
1 경도 — 위장 - 입마름, 방귀, 소화불량, 설사, 복통, 트림
2 중등도 — 심혈관 - 심계항진, 두통
3 중증 — 호흡기 - 과호흡, 한숨, 빈뇨, 발한
4 최고도

12. 신체 증상 - 위장
0 없다
1 입맛을 잃었지만 치료진의 권고 없이도 먹을 수 있다. 속이 더부룩하다
2 치료진의 강요 없이 먹지 않는다. 완화제 또는 장을 위한 의약 또는 G.I. 증상을 위한 의약을 요청하거나 요구된다.

13. 전반적 신체 증상
0 없다
1 사지, 등 또는 머리가 무겁고, 요통, 두통, 근육통이 있고, 기운이 없고 쉽게 피로해진다
2 매우 뚜렷한 신체 증상이 있다 - 등급 2

14. 성적 증상
0 없다 — 0 성욕 감퇴, 월경 불순과 같은 증상이 확인되지 않음
1 경도
2 중등

15. 건강염려증
0 없다
1 (몸에 대해) 많이 생각한다
2 건강에 대해 집착한다
3 건강이 나쁘다고 호소하고 도움을 요청한다
4 건강염려증적 망상이 있다

16. 체중 감소
A. 병력에 의해 평가하는 경우:
0 체중 감소가 없다
1 현재의 병으로 체중 감소가 있는 것 같다
2 확실한 (환자에 따름) 체중 감소가 있다

B. 매주 병동 정신과의사가 평가. 실제 변화가 측정되는 경우:
0 주당 1 lb. 미만의 체중 감소
1 주당 1 lb. 초과의 체중 감소
2 주당 2 lb. 미만의 체중 감소

17. 병식
0 자신이 우울하고 병들었다는 것을 인식한다
1 병들었다는 것을 인식하지만 나쁜 음식, 날씨, 과로, 바이러스, 휴식 부족 등이 이유라고 생각한다
2 자신의 병을 전적으로 부인한다

총점:_____

[1032]

[1033] 부록 5. 스탠포드 졸림증 척도

스탠포드 졸림증 척도

이는 당신이 얼마나 기분이 좋은지 신속하게 평가하는 방식이다. 당신이 일을 하러 갈 때가 주간이라면, 이상적으로 당신은 1 등급을 원할 것이다. 대부분의 사람들이 약 오전 9시부터 오후 9시까지 매일 두번의 최고로 각성된 시간을 갖는다는 것을 고려한다. 각성도는 오후 3시경 최저점으로 내려가고; 그 후에 다시 올라가기 시작된다. 하루 동안 여러 시간에 각성도를 등급화한다. 당신이 기분이 좋은 것 같을 때 3 아래로 내려가면 이는 심각한 수면 부족이 있으며 더 많은 수면이 필요하다는 표시이다.

졸림증의 내성적 척도

스탠포드 졸림증 척도 (SSS)

졸림증의 정도	등급화 척도
활동적이거나, 활력적이거나, 기분이 좋거나, 또는 깨어있는 느낌	1
몸의 기능은 높은 편이지만 최상의 상태는 아니고; 집중할 수 있다	2
깨어있으나, 나른하고; 반응은 하지만 완전히 기분 좋은 상태는 아니다	3
약간 정신이 몽롱하고, 기운이 없다	4
피곤하고; 계속 정신을 차리고 있기 힘들고; 행동이 느려진다	5
졸리고 멍한 상태이며, 잠과 싸우고 있으나, 눕고 싶다	6
더 이상 졸음과 싸우지 않고, 곧 잠이 들고; 꿈꾸는 것과 같은 생각이 든다	7
잠이 든다	X

[1034]

[1035] 부록 6. 변형된 각성/진정의 관찰자 평가 척도 (MOAA/S)

표 1. 변형된 각성/진정의 관찰자 평가 척도

점수	반응성
5	정상적인 어조로 말한 이름에 쉽게 반응함
4	정상적인 어조로 말한 이름에 무기력하게 반응함
3	큰소리로 및/또는 반복해서 불린 이름에만 반응함
2	경미하게 찌르거나 흔들어야만 반응함
1	아프게 승모근을 쥐어짜야만 반응함
0	아프게 승모근을 쥐어짜도 반응하지 않음

[1036]

[1037] 부록 7. 본드-라더 VAS (기분 등급화 척도) (BL-VAS)

본드-라더 VAS (기분 등급화 척도) (BL-VAS)

1. 아래 주어진 요소의 관점에서 귀하께서 느끼신 감정의 등급을 매겨주시기 바랍니다.
2. 라인은 각 요소의 전체 범위를 나타내는 것으로 간주해주십시오.
3. 지금 순간의 감정의 등급을 매겨주십시요.
4. 명확하고 각 라인을 가로질러 수직으로 표시해주십시오.

기민함	———	나른함
차분함	———	흥분함
강인함	———	나약함
몽롱함	———	냉철함
잘 조화됨	———	어색함
무기력함	———	활기 있음
만족스러움	———	만족스럽지 않음
불안함	———	평온함
눈치 없음	———	눈치 빠름
긴장함	———	느긋함
주의 깊음	———	공상적임
무능함	———	능숙함
기쁨	———	슬픔
적대적임	———	우호적임
흥미로움	———	지루함
내성적임	———	사교적임

[1039]

[1040] 부록 8. 약물 효과 설문지 (DEQ-5)

약물 효과 설문지 (DEQ-5)

지침: 이 설문지는 제공된 물질을 복용한 후 귀하께서 느끼신 감정에 대하여 질문합니다. 라인 위에 표시하여, 귀하께서 ***지금*** 강하게 느끼시는 하기 효과를 각각 나타내주시기 바랍니다. 라인 위에 어디든지 표시할 수 있으나, 수직선 (위아래로 뻗은 선)을 그려주시기 바랍니다.

먼저 예시를 살펴보겠습니다.

예시: 지금 어지러움을 느끼나요?

만약 어지러움을 느끼지 않는다면, "전혀 그렇지 않다"에 라인을 그려주십시오. 만약 어지러움을 매우 느낀다면, "몹시 그렇다"에 라인을 그려주십시오. 만약 그 사이를 느낀다면, "전혀 그렇지 않다"와 "몹시 그렇다" 사이의 라인을 따라 어디든지 표시하여, 귀하께서 얼마나 어지러운지 나타낼 수 있습니다. 예를 들어, 약간 어지러움을 느낀다면, 아래 예시와 같이 라인을 그릴 수 있습니다.



1. 지금 약물 효과를 느끼나요?



2. 지금 기분이 좋은가요?



3. 지금 느끼는 효과가 싫은가요?



4. 지금 느끼는 효과가 좋은가요?



5. 지금 복용한 약을 더 복용하고 싶나요?



[1041]

[1042] 부록 9. 병원 불안 및 우울증 척도

병원 불안 및 우울증 척도 (HADS)

지난 1주일간 귀하께서 느끼신 감정과 가장 가까운 답변 옆에 있는 박스를 체크해주십시오.
너무 오래 걸려 답변하지 마십시오: 즉각적인 답변이 가장 좋습니다.

D	A		D	A	
		긴장감 또는 "정신적 고통"을 느낀다:			**기력이 떨어진 것 같다:**
	3	대부분 그렇다	3		거의 항상 그렇다
	2	자주 그렇다	2		자주 그렇다
	1	때때로 그렇다	1		가끔 그렇다
	0	전혀 그렇지 않다	0		전혀 그렇지 않다
		즐겨오던 것들을 여전히 즐기고 있다:			**초조하고 무서운 느낌이 든다:**
0		예전과 확실히 같다		0	전혀 그렇지 않다
1		예전보다 조금 줄었다		1	가끔 그렇다
2		가끔 그렇다		2	자주 그렇다
3		거의 그렇지 않다		3	매우 자주 그렇다
		끔찍한 일이 일어날 것 같은 무서운 느낌이 든다:			**외모에 흥미를 잃었다:**
	3	확실히 그렇고, 기분이 나쁘다	3		확실히 그렇다
	2	그렇지만, 나쁘지는 않다	2		해야 할만큼 관리하지 않는다
	1	가끔 그렇지만, 걱정하지 않는다	1		예전과 같지 않다
	0	전혀 그렇지 않다	0		예전과 같다
		잘 웃고 사물의 재미있는 면을 찾아볼 수 있다:			**가만히 있지 못하고 안절부절한다:**
0		예전과 같다		3	매우 그렇다
1		예전보다 조금 줄었다		2	꽤 자주 그렇다
2		여전보다 확실히 줄었다		1	매우 그렇지 않다
3		전혀 그렇지 않다		0	전혀 그렇지 않다
		마음 속에 걱정스러운 생각이 든다:			**즐거운 마음으로 일들을 기다린다:**
	3	대부분 그렇다	0		예전과 같다
	2	자주 그렇다	1		예전보다 조금 줄었다
	1	때때로 그렇지만, 자주는 아니다	2		예전보다 확실히 줄었다
	0	가끔 그렇다	3		거의 그렇지 않다
		기분이 좋다:			**갑자기 공포를 느낀다:**
3		전혀 그렇지 않다		3	매우 자주 그렇다
2		자주 그렇지 않다		2	자주 그렇다
1		가끔 그렇다		1	자주 그렇지 않다
0		대부분 그렇다		0	전혀 그렇지 않다
		편하게 긴장을 풀 수 있다:			**좋은 책 또는 라디오 또는 TV 프로그램을 즐길 수 있다:**
	0	확실히 그렇다	0		자주 그렇다
	1	자주 그렇다	1		가끔 그렇다
	2	자주 그렇지 않다	2		거의 그렇지 않다
	3	전혀 그렇지 않다	3		전혀 그렇지 않다

[1043] 모든 문항에 답변해주시기 바랍니다

[1044] 부록 10. 수면 질 설문지

사게(Sage) 수면 질 설문지

피험자 번호: _____ **피험자 이니셜:** _____ **날짜:** _____

각 문항에 대해 가장 적절한 답변을 표시해주세요.

1. 수면이 만족스러웠는가?	매우 만족함	다소 만족함	만족함	다소 불만족함	매우 불만족함
2. 얼마나 쉽게 잠들었는가?	매우 쉬움	다소 쉬움	쉬움	다소 어려움	매우 어려움
3. 밤에 깨어났는가?	전혀	1 또는 2번	여러 번	거의 자지 못함	전혀 자지 못함
4. 가장 길게 깨어있는 동안에 얼마나 깨어 있었는가?	깨어있지 않음	30분 미만	30 내지 60분	1 내지 2시간	>2시간
5. 꿈을 자각하였는가?	매우 자각함	다소 자각함	자각하지 못함		
6. 일어날 때 기분이 어땠는가?	상쾌함	다소 상쾌함	상쾌하지 않음		

[1045]

[1046] 부록 11. 맛 평가

PAREXEL® YOUR JOURNEY. OUR MISSION.™	217-CLP-101														PXL No. 226703			프로토콜
	평가일								시작일 (24시간제)					센터 번호				217-CLP-101
	D	D	M	M	M	Y	Y	Y	Y	H	H	:	M	M	0	0	1	
상	방문 ID (방문일)								스크리닝 ID									평가자 이니셜
I									0	0	1	-						

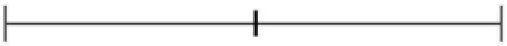
맛 평가 시각 상사 척도

지침

이 설문지는 제공된 물질이 어떤 맛이었는지에 대하여 질문합니다.

라인 위에 표시하여, 얼마나 물질의 맛이 좋았는지 또는 싫었는지 나타내주시기 바랍니다.
얼마나 물질이 좋았는지 또는 싫었는지 라인 위에 어디든지 표시할 수 있으나, 수직선 (아래 예시와 같이 위아래로 뻗은 선)을 그려주시기 바랍니다.

내가 삼킨 것 중 가장 맛없는 액체 — **내가 삼킨 것 중 가장 맛있는 액체**



1. 제공된 물질이 얼마나 좋았나요?

내가 삼킨 것 중 가장 맛없는 액체 — **내가 삼킨 것 중 가장 맛있는 액체**



2. 그 물질은 어떤 맛이 났나요?

(a) 쓴맛
(b) 단맛
(c) 짠맛
(d) 신맛
(e) 기타 (맛을 직접 서술해주세요): _____

평가자 서명: _____ 날짜: DD/MMM/YYYY 종료 시간(24시간제): HH:MM

[1047]

[1048] 부록 12. TETRAS 수행 하위척도

수행 하위척도

지침

점수는 0-4점이다. 대부분의 항목에서, 점수는 정수로만 규정되지만, 등급이 두 개의 정수 등급 사이에 있고 정수로 조정될 수 없는 것으로 여겨지면 0.5 증분이 사용될 수 있다. 등급에서 각 0.5 증분은 특히 상지 자세 및 운동 진전의 평가 및 점 근사 과제 (항목 4 및 8)에서 규정된다. 기립 진전을 제외한 모든 검사 항목은 환자가 편안하게 앉은 상태로 수행된다. 각 항목에 대해 검사 동안 임의의 시점에 보이는 최대 진폭을 점수화한다. 환자에게 진전을 억제하려고 하지 말고 진정시키라고 지시한다.

1. 머리 진전: 머리를 완전히 좌우로 회전시킨 후에 중간 위치에서 10초 동안 관찰한다. 이어서 환자에게 중간 위치에서 머리를 움직여 완전히 왼쪽으로 그리고 이어서 오른쪽으로 시선을 향하도록 지시한다. 코는 시험 동안 최대 진폭 편위를 평가하고 등급화하는 지표로서 사용되어야 한다.

    0 = 진전 없음
    1 = 약간의 진전(< 0.5 cm)
    2 = 경도 진전 (0.5- < 2.5 cm)
    3 = 중등도 진전 (2.5-5 cm)
    4 = 중증 또는 기형 진전(> 5 cm)

2. 얼굴 (턱 포함) 진전: 미소 짓고, 눈을 감고, 입을 벌리고, 입술을 가린다. 가장 크게 관련되는 얼굴 해부체의 최고 진폭은 휴식 중에 일어나는지 활동 중에 일어나는지에 관계없이 점수화된다. 반복적인 깜박임 또는 눈 흔들림은 얼굴 진전의 일부로 간주되지 않아야 한다.

    0 = 진전 없음
    1 = 약간: 지각하기 힘든 진전
    2 = 경도: 인지할만한 진전
    3 = 중등도: 명백한 진전, 대부분의 자발적 얼굴 수축에 존재함
    4 = 중증: 심한 기형 진전

3. 음성 진전: 먼저 대상체에게 각각 5초 동안 긴 "아" 소리 및 "이" 소리를 내도록 요청한다. 이어서 환자에게 "평소 하루를 어떻게 보내고 있습니까"라고 질문하여 정상적 대화 중에 말하기를 평가한다.

    0 = 진전 없음
    1 = 약간: 아 및 이 동안 진전, 및 말하기 동안 진전 없음
    2 = 경도: "아" 및 "이"에서 진전, 말하기에서 최소 진전
    3 = 중등도: 완전히 이해할 수 있는 말하기에서 명백한 진전
    4 = 중증: 약간의 단어가 이해하기 어렵다

4. 상지 진전: 진전은 3가지 조작 동안 평가된다: 전방 수평 뻗기 자세, 측방 "날개 퍼덕이기" 자세 및 손가락-코-손가락 시험. 각각의 상지는 개별적으로 평가되고 점수화된다. 전방 수평 뻗기 자세는 5초 동안 유지된다.

[1049]

측방 날개 퍼덕이기 자세는 20초 동안 유지된다. 손가락-코-손가락 동작은 3회 실행된다. 진폭 평가는 임의의 단일 평면을 따라 최대 변위 지점에서의 손의 최대 변위된 지점을 사용하여 추정되어야 한다. 예를 들어, 손목을 중심으로 돌리는 순수 뒤침-엎침 진전의 진폭은 엄지 손가락 또는 다섯번째 손가락에서 평가될 것이다.

a. 전방 뻗기 자세 진전: 대상체는 팔을 전방에, 중앙에서 측면으로, 지면과 평행하게 가져와야 한다. 손목이 또한 똑바로 있어야 하고, 손가락은 서로 접촉하지 않도록 외전시켜야 한다.

b. 측방 "날개 퍼덕이기" 자세 진전: 대상체는 팔을 지면과 평행하게 외전시키고, 두 손이 서로 완전히 접촉하지 않도록 팔꿈치를 구부려 코 높이에 있도록 할 것이다. 손가락은 서로 접촉하지 않도록 외전된다. 자세는 20초 동안 유지되어야 한다.

c. 운동 진전: 대상체는 검지 손가락만 뻗는다. 이어서 이들은 동일한 높이 (지면과 평행)에서 중앙에서 약간 측면에 위치한, 그들의 완전히 도달하는 범위 내에 위치한 세팅된 물건 또는 조사자의 손가락에 접촉한다. 이어서 대상체는 자신의 코 (또는 진전이 중증인 경우 턱)에 접촉하고, 이를 앞뒤로 3회 반복한다. 최대 진전 진폭의 궤도에 따른 위치만 평가된다. 이는 전형적으로 코 또는 사지 신장 지점에서 이루어질 것이다.

모든 3가지 손 진전 등급의 경우

0 = 진전 없음
1 = 진전이 거의 보이지 않음
1.5 = 진전이 보이지만, 1 cm 미만임
2 = 진전이 1- < 3 cm 진폭임
2.5 = 진전이 3- < 5 cm 진폭임
3 = 진전이 5- < 10 cm 진폭임
3.5 = 진전이 10- < 20 cm 진폭임
4 = 진전이 ≥20 cm 진폭임

5. 하지 진전: 각각의 하지를 지면과 평행하게 수평으로 5초씩 올린다. 이어서 표준 발꿈치-정강이 조작을 각각의 다리로 3회 수행한다. 어느 쪽이든 조작에서의 최대 진전이 기록되고, 최대 진전을 갖는 사지만이 점수화된다. 진전은 발을 포함한 사지의 임의의 부분에 존재할 수 있다.

0 = 진전 없음
1 = 약간: 지각하기 힘듦
2 = 경도, 임의의 지점에서 1 cm 미만
3 = 중등도 진전, 임의의 지점에서 5 cm 미만
4 = 중증 진전, 5 cm 초과

[1050]

6. 아르키메데스 나선: 줄이 없는 표준 (편지) 용지의 1/4을 대략 채우는 아르키메데스 나선을 그리는 방법을 시연한다. 나선형 선은 대략 1.3 cm (0.5 인치) 간격이어야 한다. 이어서 대상체에게 나선을 따라 그리도록 한다. 각 손을 개별적으로 검사하여 점수화한다. 볼펜을 사용한다. 펜은 사지의 어떠한 부분도 테이블에 닿지 않도록 유지되어야 한다. 테이블 위에 환자의 그리기 스타일에 적합한 위치에 종이를 고정시킨다. 나선에서의 진전을 점수화하고, 사지의 움직임을 점수화하지는 않는다.

0 = 정상
1 = 약간: 진전이 거의 보이지 않음.
2 = 경도: 명백한 진전
3 = 중등도: 그림의 일부가 인식가능하지 않음.
4 = 중증: 그림이 인식가능하지 않음

7. 필기: 환자가 주로 쓰는 손만을 사용하여 "이것은 가장 우수한 필기 샘플이다"라는 표준 문장을 쓰게 한다. 환자는 필기체로 작성해야 한다 (즉, 인쇄하지 않음). 이들은 그의 손을 다른 손으로 잡거나 안정시킬 수 없다. 볼펜을 사용한다. 테이블 위에 환자의 글쓰기 스타일에 적합한 위치에 종이를 고정시킨다. 글쓰기에서의 진전을 점수화하고, 사지의 움직임을 점수화하지는 않는다.

0 = 정상
1 = 약간: 거의 보이지 않는 진전으로 인해 가지런하지 못함.
2 = 경도: 읽기 쉬우나, 상당한 진전이 있음.
3 = 중등도: 일부 단어가 읽기 어려움.
4 = 중증: 완전하게 읽기 어려움.

8. 점 근사 과제: 조사자는 점 또는 X를 그리고, 대상체가 점 (또는 X의 중심)에 이에 닿지 않고 가능한 한 근접하게 (이상적으로 대략 1 mm) 10초 동안 펜 끝을 유지하도록 지시한다. 각각의 손을 개별적으로 점수화한다.

0 = 진전 없음
1 = 진전이 거의 보이지 않음
1.5 = 진전은 보이나, 1 cm 미만임
2 = 진전은 1- < 3 cm 진폭임
2.5 = 진전은 3- < 5 cm 진폭임
3 = 진전은 5- < 10 cm 진폭임
3.5 = 진전은 10- < 20 cm 진폭임
4 = 진전은 ≥20 cm 진폭임

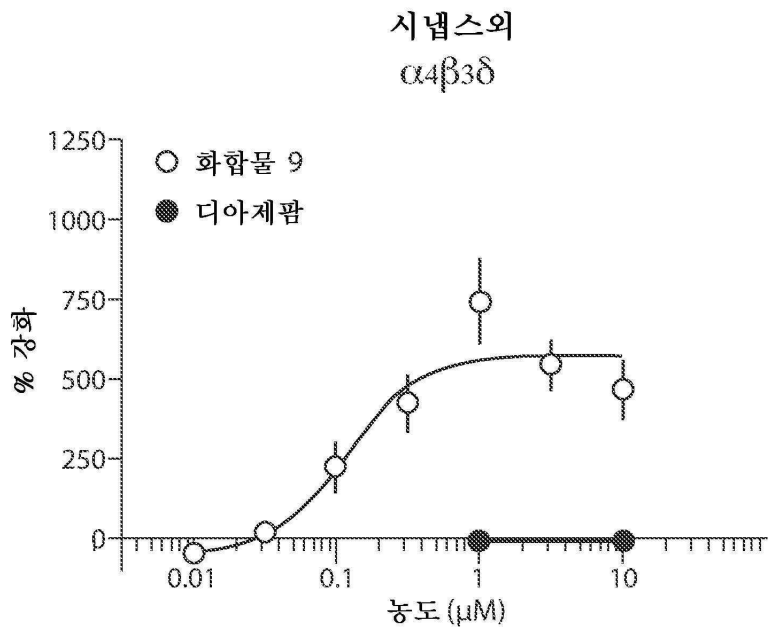
9. 기립 진전: 대상체는 가능한 경우 도움 없이 기립한다. 무릎은 10-20 cm 떨어뜨리고, 10-20° 굽힌다. 팔은 대상체 측면에 내리고 있는다. 진전은 다리 또는 몸통 상의 임의의 지점에서 평가된다.

0 = 진전 없음
1 = 지각하기 힘든 진전
2 = 명백하지만 경도 진전, 불안정을 유발하지 않음
3 = 중등도 진전, 기립 안정성이 약화됨
4 = 중증 진전, 도움 없이 기립할 수 없음

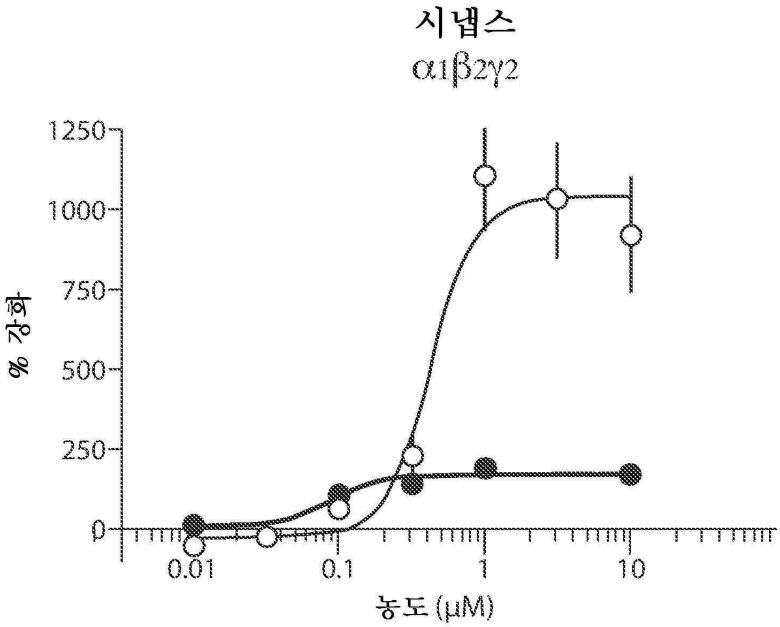
[1051]

도면

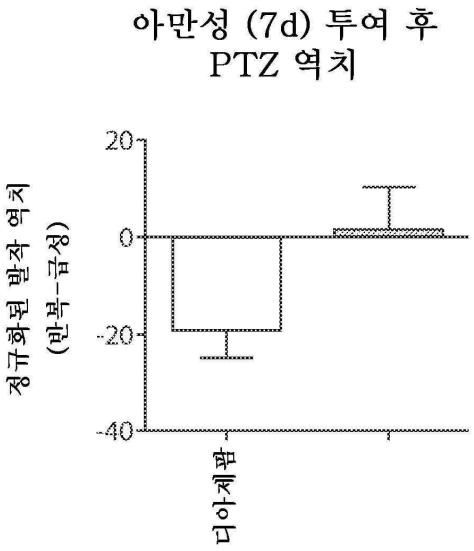
도면1a


시냅스외
α4β3δ
화합물 9
디아제팜
% 강화
1250
1000
750
500
250
0
0.01
0.1
1
10
농도 (μM)

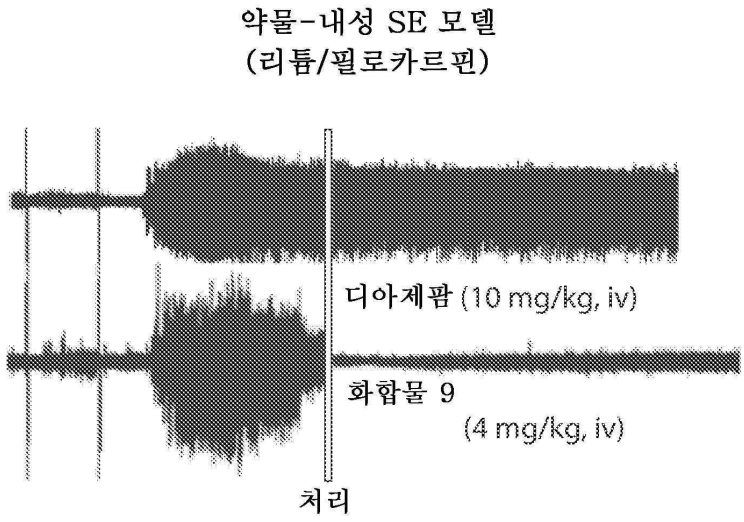
도면1b


시냅스
α1β2γ2
% 강화
1250
1000
750
500
250
0
0.01
0.1
1
10
농도 (μM)

도면2a


아만성 (7d) 투여 후
PTZ 역치
정규화된 발작 역치
(반복-급성)
20
0
-20
-40
디아제팜

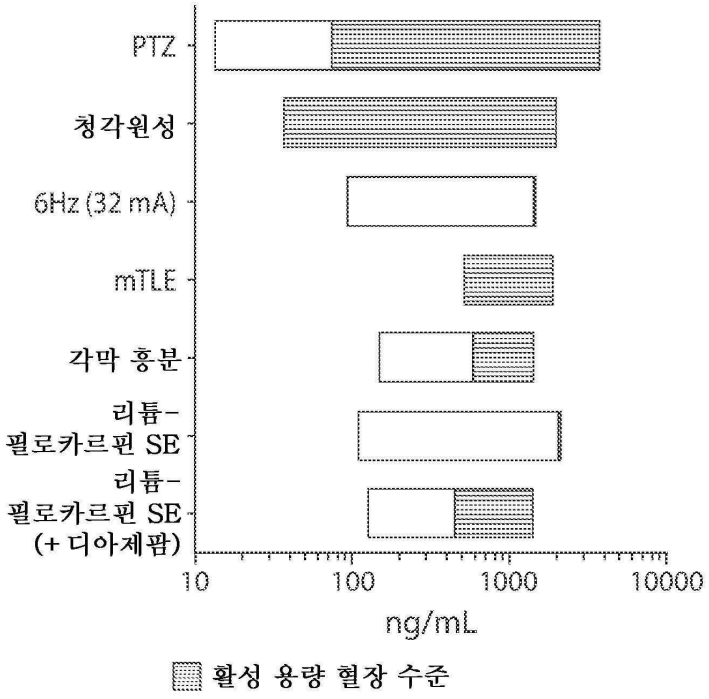
도면2b


약물-내성 SE 모델
(리튬/필로카르핀)
디아제팜 (10 mg/kg, iv)
화합물 9
(4 mg/kg, iv)
처리

도면3a

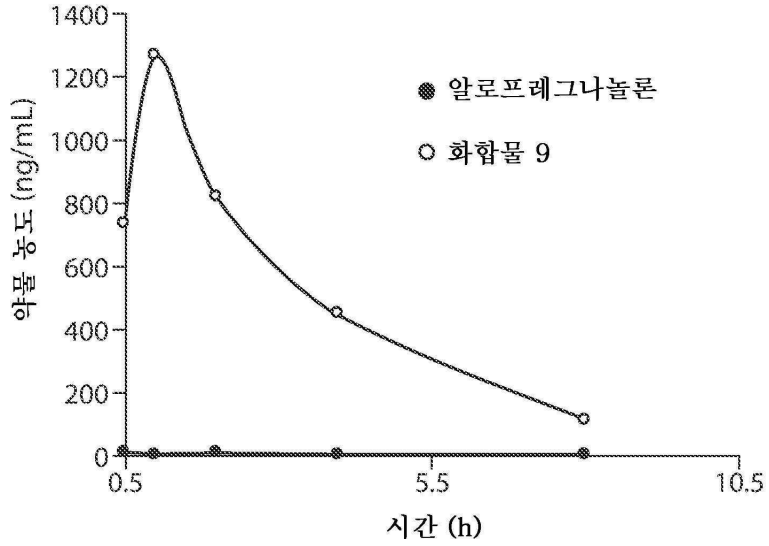
발작 모델		mg/kg (IP)
마우스	MES *	활성
	PTZ (sc)	MED = 0.3 (IP/PO)
	6Hz (32 mA)	ED_{50} = 1.9
	6Hz (44 mA)*	ED_{50} > 10
	청각원성	MED ≤ 0.1
	각막 흥분 *	ED_{50} = 1.22
	mTLE	MED ≤ 1.0
래트	MES *	활성
	LTG-내성 AMG 흥분*	ED_{50} = 0.47
	리튬-필로카르핀 SE	MED = 3 (IV)

도면3b

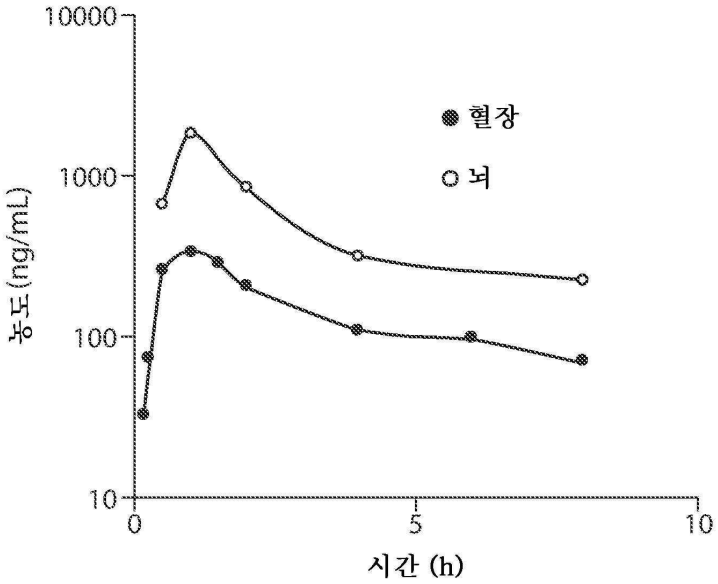


도면4a

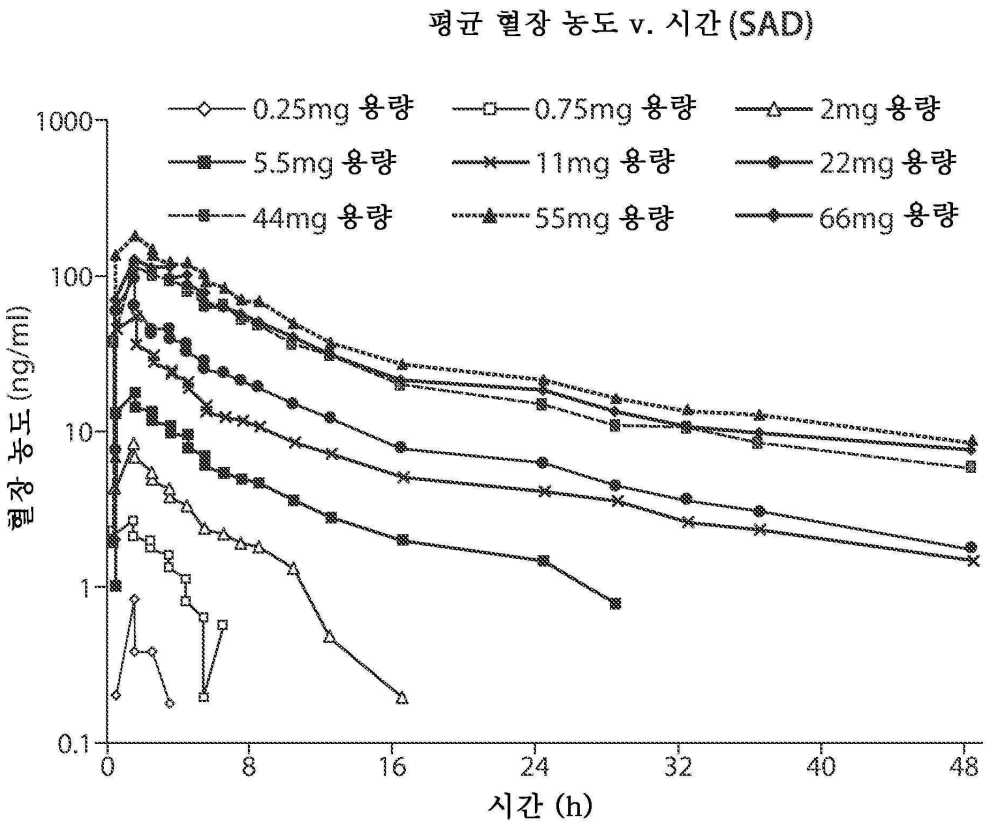
래트 모델에서의 단일 경구 용량 후 노출 수준



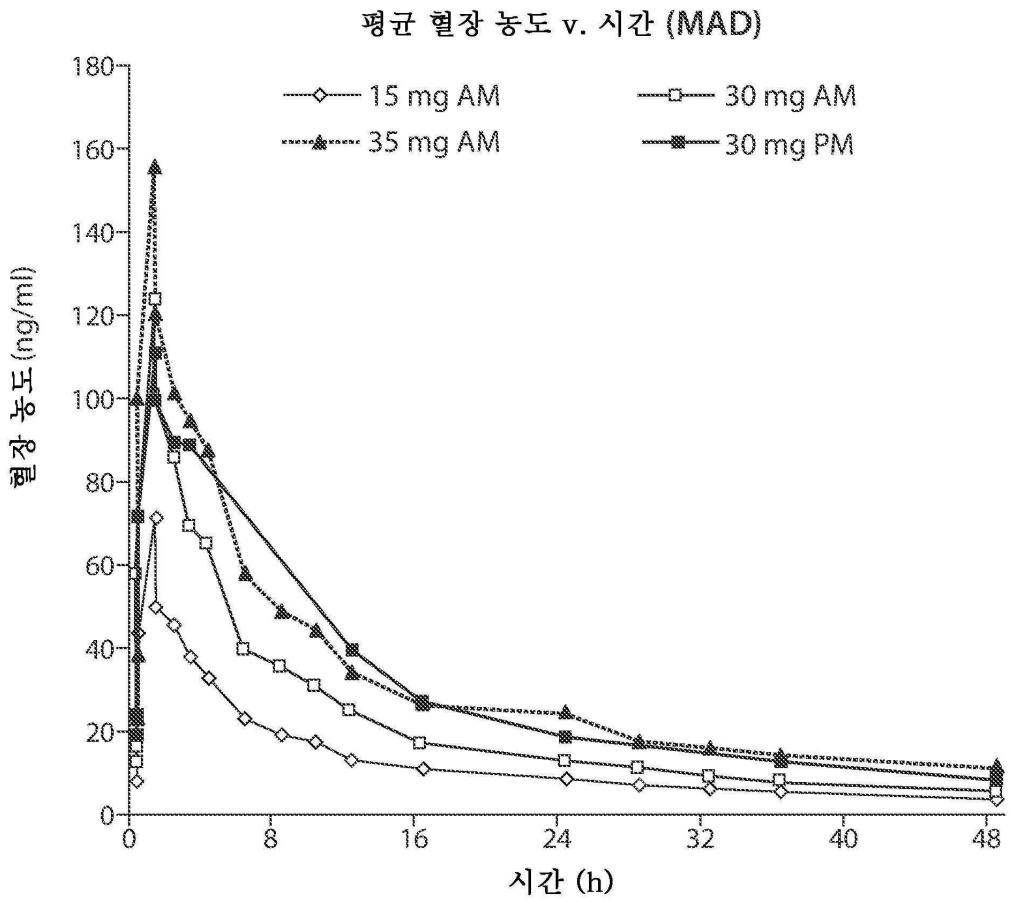
도면4b



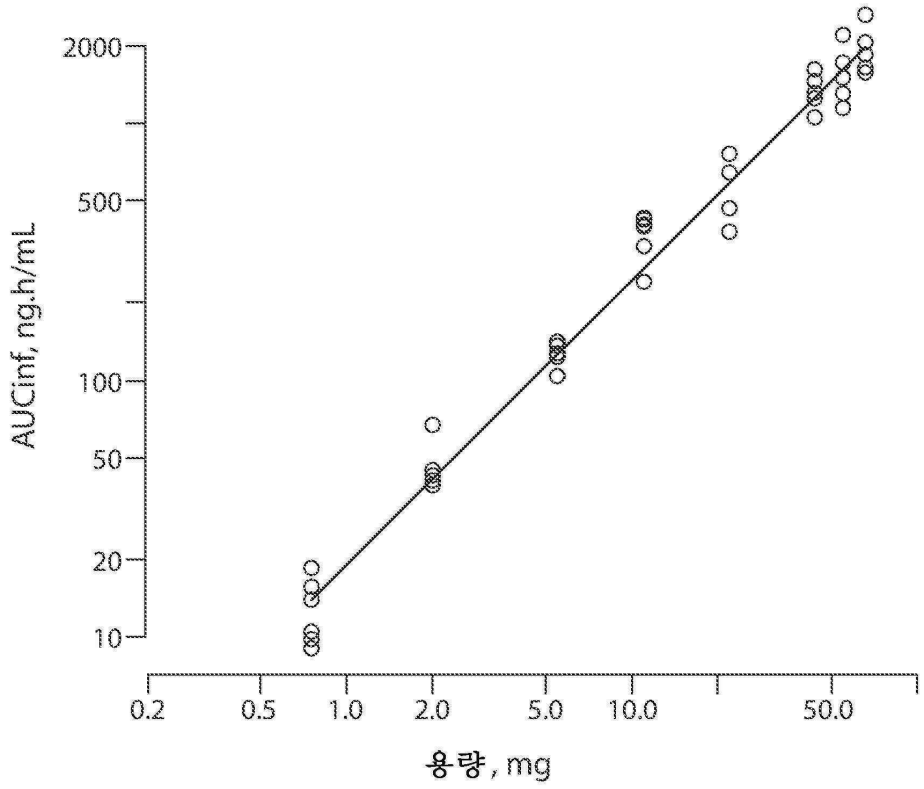
도면5


평균 혈장 농도 v. 시간 (SAD)
0.25mg 용량
0.75mg 용량
2mg 용량
5.5mg 용량
11mg 용량
22mg 용량
44mg 용량
55mg 용량
66mg 용량
혈장 농도 (ng/ml)
1000
100
10
1
0.1
0
8
16
24
32
40
48
시간 (h)

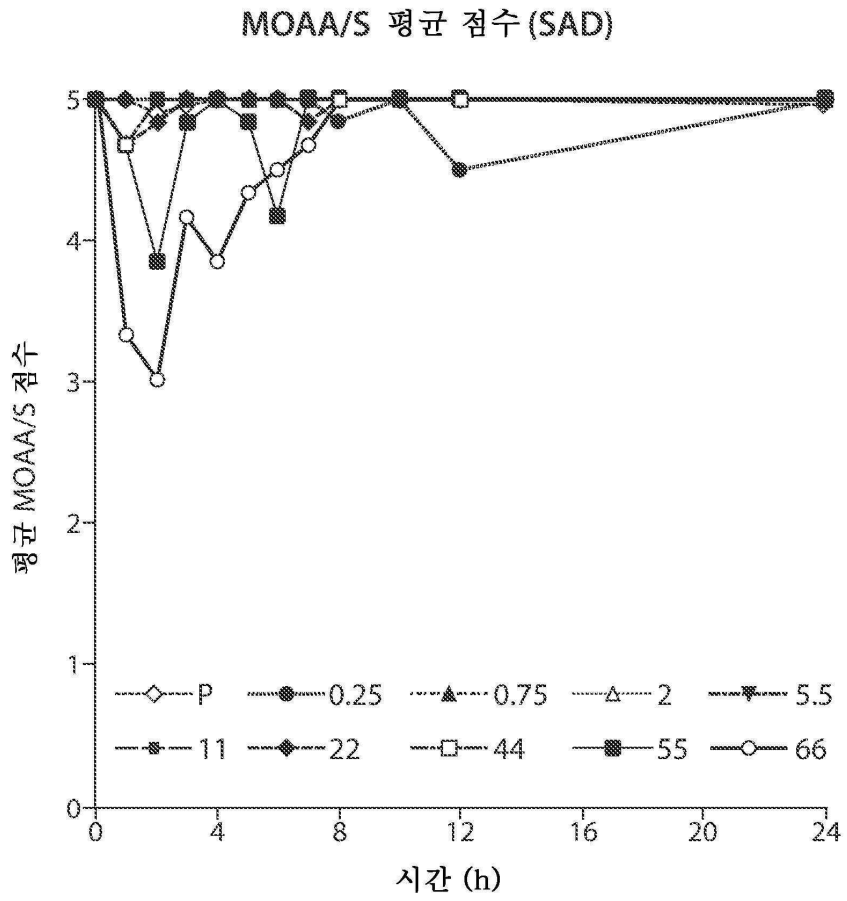
도면6


평균 혈장 농도 v. 시간 (MAD)
15 mg AM
30 mg AM
35 mg AM
30 mg PM
혈장 농도 (ng/ml)
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
0
8
16
24
32
40
48
시간 (h)

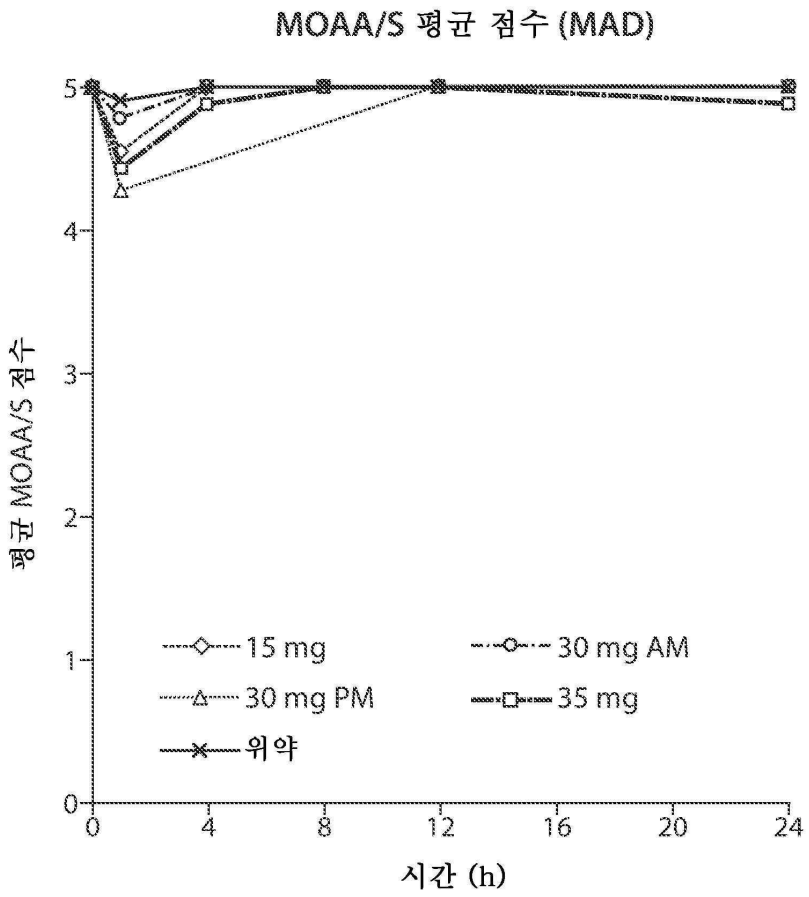
도면7



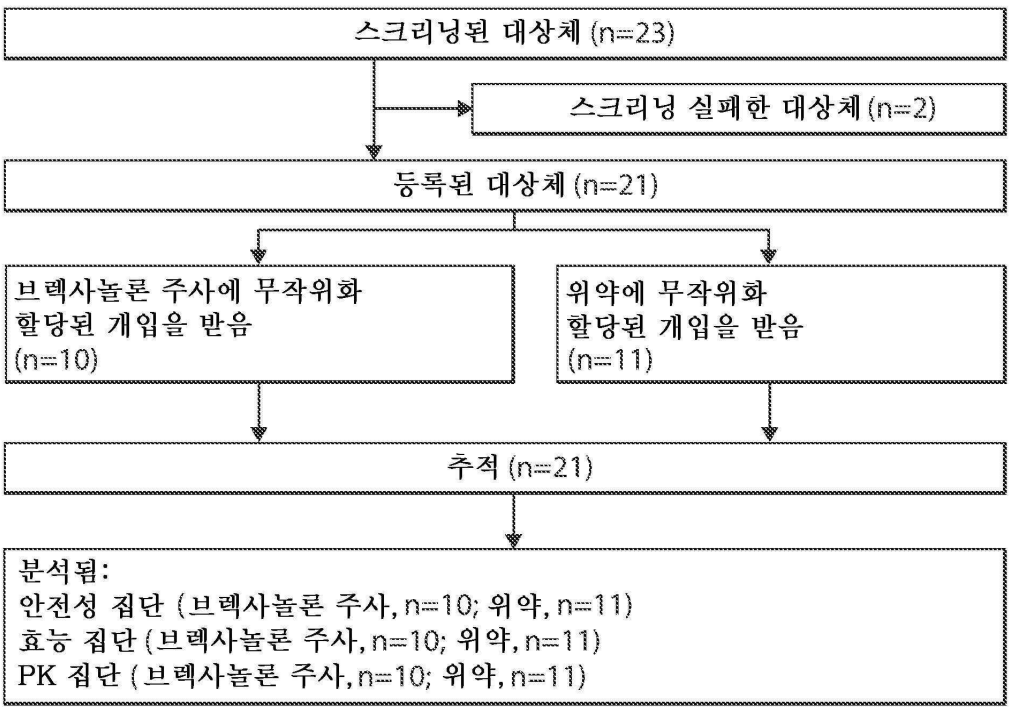
도면8


MOAA/S 평균 점수 (SAD)
평균 MOAA/S 점수
시간 (h)
P
0.25
0.75
2
5.5
11
22
44
55
66
0
1
2
3
4
5
0
4
8
12
16
20
24

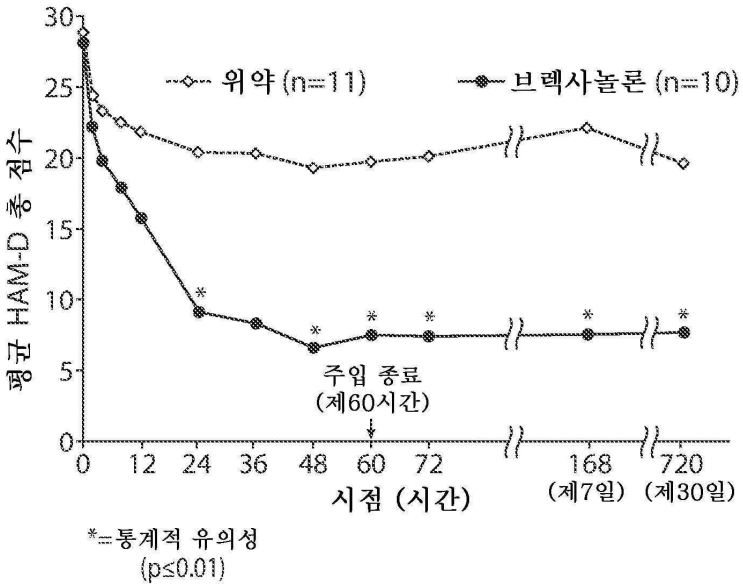
도면9


MOAA/S 평균 점수 (MAD)
평균 MOAA/S 점수
시간 (h)
15 mg
30 mg AM
30 mg PM
35 mg
위약
0
1
2
3
4
5
0
4
8
12
16
20
24

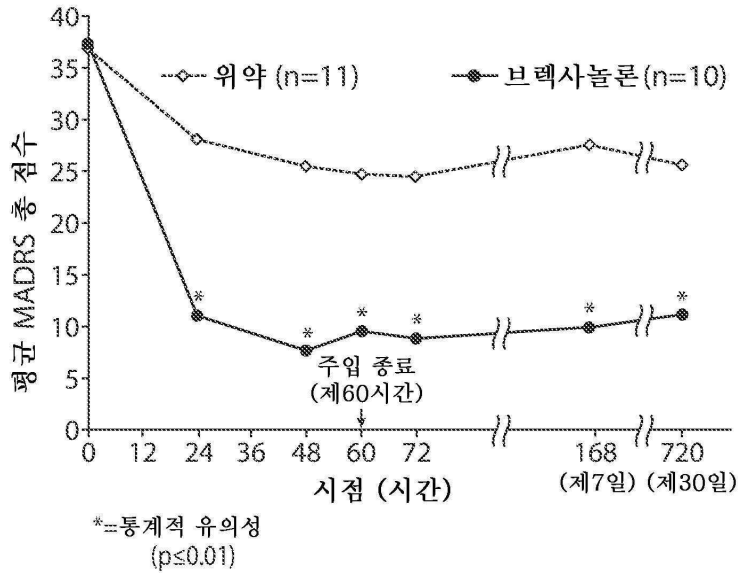
도면10


스크리닝된 대상체 (n=23)
스크리닝 실패한 대상체 (n=2)
등록된 대상체 (n=21)
브렉사놀론 주사에 무작위화
할당된 개입을 받음
(n=10)
위약에 무작위화
할당된 개입을 받음
(n=11)
추적 (n=21)
분석됨:
안전성 집단 (브렉사놀론 주사, n=10; 위약, n=11)
효능 집단 (브렉사놀론 주사, n=10; 위약, n=11)
PK 집단 (브렉사놀론 주사, n=10; 위약, n=11)

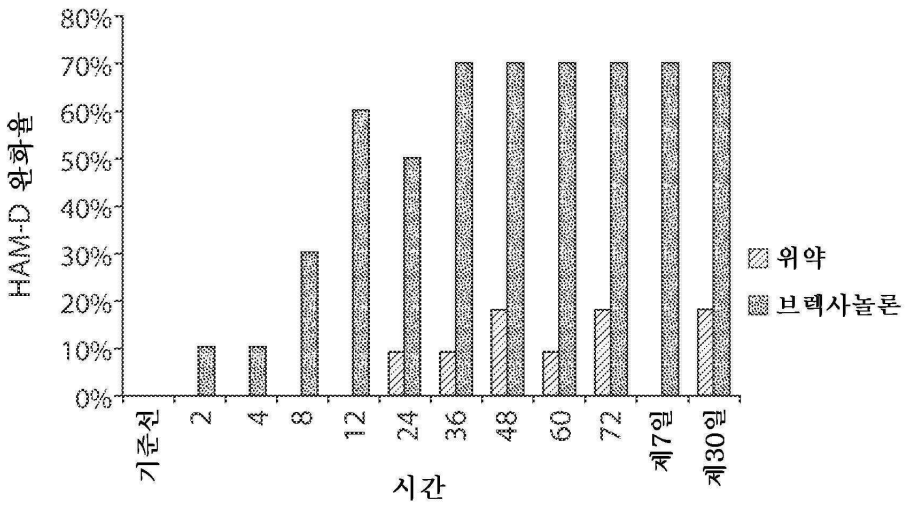
도면11a


위약 (n=11)
브렉사놀론 (n=10)
평균 HAM-D 총 점수
주입 종료
(제60시간)
시점 (시간)
(제7일)
(제30일)
*=통계적 유의성
(p≤0.01)

도면11b


위약 (n=11)
브렉사놀론 (n=10)
평균 MADRS 총 점수
주입 종료
(제60시간)
시점 (시간)
(제7일)
(제30일)
*=통계적 유의성
(p≤0.01)

도면12


HAM-D 완화율
80%
70%
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
기준선
2
4
8
12
24
36
48
60
72
제7일
제30일
시간
위약
브렉사놀론