(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0154967
(43) 공개일자 2023년11월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/472 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/472 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7034218
(22) 출원일자(국제) 2022년03월08일
심사청구일자 2023년10월06일
(85) 번역문제출일자 2023년10월06일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/019308
(87) 국제공개번호 WO 2022/192231
국제공개일자 2022년09월15일
(30) 우선권주장
63/157,966 2021년03월08일 미국(US)

(71) 출원인
일라이 릴리 앤드 캄파니
미국 46285 인디애나주 인디애나폴리스 릴리 코포레이트 센터
(72) 발명자
비글란, 케빈, 마이클
미국 46206-6288 인디애나 인디애나폴리스 피.오. 박스 6288 일라이 릴리 앤드 캄파니 내
스벤슨, 케이젤, 앤더스, 이반
미국 46206-6288 인디애나 인디애나폴리스 피.오. 박스 6288 일라이 릴리 앤드 캄파니 내
(74) 대리인
장덕순, 김영

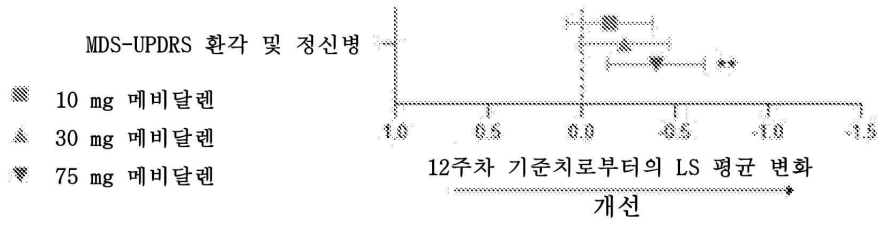
전체 청구항 수 : 총 38 항

(54) 발명의 명칭 **환각 및 치매 관련 정신병의 치료에서 메비달렌 및 다른 D1 양성 알로스테릭 조절제의 용도**

(57) 요 약

본 발명은 치매 관련 정신병을 포함하는 환각 및/또는 정신병의 치료를 위한 2-(2,6-디클로로페닐)-1-[(1S,3R)-3-(하이드록시메틸)-5-(3-하이드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일]에타논으로 또한 기재된 메비달렌(mevidalen), 및/또는 이의 약제학적 조성물을 사용한 치료 및 투약 레지멘의 방법에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1



**P<0.01, 다중성에 대한 보정이 수행되지 않았다.

(52) CPC특허분류
A61P 25/18 (2018.01)
A61P 25/28 (2018.01)
A61K 2300/00 (2023.05)

명 세 서

청구범위

청구항 1

환각 또는 정신병의 예방 또는 치료에 사용하기 위한, 도파민 D1 양성 알로스테릭 조절제, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 공결정.

청구항 2

제1항에 있어서, 정신병은 치매 관련 정신병인, 사용을 위한 도파민 D1 양성 알로스테릭 조절제, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 공결정.

청구항 3

제1항에 있어서, 환자의 환각 또는 정신병은 2개 이상의 이전의 항정신병 치료에 불응성이었던, 사용을 위한 도파민 D1 양성 알로스테릭 조절제, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 공결정.

청구항 4

제2항에 있어서, 환자의 치매 관련 정신병은 2개 이상의 이전의 항정신병 치료에 불응성이었던, 사용을 위한 도파민 D1 양성 알로스테릭 조절제, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 공결정.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, D1 양성 알로스테릭 조절제는 메비달렌(mevidalen) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정인, 사용을 위한 도파민 D1 양성 알로스테릭 조절제, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 공결정.

청구항 6

제5항에 있어서, 투약당 5 내지 60 mg의 용량으로 매일 경구 투여되는, 사용을 위한 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정.

청구항 7

제6항에 있어서, 투약당 10 내지 50 mg의 용량으로 매일 경구 투여되는, 사용을 위한 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정.

청구항 8

제7항에 있어서, 투약당 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg 및 50 mg으로 이루어진 군으로부터 선택된 용량으로 매일 경구 투여되는, 사용을 위한 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정.

청구항 9

제8항에 있어서, 투약당 50 mg의 용량으로 매일 경구 투여되는, 사용을 위한 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정.

청구항 10

제8항에 있어서, 투약당 45 mg의 용량으로 매일 경구 투여되는, 사용을 위한 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정.

청구항 11

제8항에 있어서, 투약당 40 mg의 용량으로 매일 경구 투여되는, 사용을 위한 메비달렌 또는 이의 약제학적으로

허용 가능한 공결정.

청구항 12

제8항에 있어서, 투약당 35 mg의 용량으로 매일 경구 투여되는, 사용을 위한 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정.

청구항 13

제8항에 있어서, 투약당 30 mg의 용량으로 매일 경구 투여되는, 사용을 위한 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정.

청구항 14

제8항에 있어서, 투약당 25 mg의 용량으로 매일 경구 투여되는, 사용을 위한 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정.

청구항 15

제8항에 있어서, 투약당 20 mg의 용량으로 매일 경구 투여되는, 사용을 위한 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정.

청구항 16

제8항에 있어서, 투약당 15 mg의 용량으로 매일 경구 투여되는, 사용을 위한 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정.

청구항 17

제8항에 있어서, 투약당 10 mg의 용량으로 매일 경구 투여되는, 사용을 위한 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정.

청구항 18

제5항에 있어서, 비정형 항정신병약물과 조합하여 동시에, 별도로 또는 순차적으로 투여되는, 사용을 위한 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정.

청구항 19

제18항에 있어서, 퀘티아핀, 클로자핀, 아리피프라졸, 아세나핀, 카리프라진, 브렉스피프라졸, 루라시돈, 올란자핀, 리스페리돈, 및/또는 이의 지속성 제형으로 이루어진 군으로부터 선택된 비정형 항정신병약물과 조합하여 투여되는, 사용을 위한 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정.

청구항 20

환각 또는 정신병의 예방 또는 치료를 필요로 하는 환자에서, 도파민 D1 양성 알로스테릭 조절제, 또는 이의 염 또는 공결정을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환각 또는 정신병을 예방 또는 치료하는 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 정신병은 치매 관련 정신병인, 방법.

청구항 22

제20항에 있어서, 환자의 환각 또는 정신병은 2개 이상의 이전의 항정신병 치료에 불응성이었던, 방법.

청구항 23

제21항에 있어서, 환자의 치매 관련 정신병은 2개 이상의 이전의 항정신병 치료에 불응성이었던, 방법.

청구항 24

제20항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, D1 양성 알로스테릭 조절제는 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정인, 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정은 투약당 5 내지 60 mg의 용량으로 매일 경구 투여되는, 방법.

청구항 26

제24항에 있어서, 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정은 투약당 10 내지 50 mg의 용량으로 매일 경구 투여되는, 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정은 투약당 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg 및 50 mg으로 이루어진 군으로부터 선택된 용량으로 매일 경구 투여되는, 방법.

청구항 28

제26항에 있어서, 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정은 투약당 50 mg의 용량으로 매일 경구 투여되는, 방법.

청구항 29

제26항에 있어서, 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정은 투약당 45 mg의 용량으로 매일 경구 투여되는, 방법.

청구항 30

제26항에 있어서, 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정은 투약당 40 mg의 용량으로 매일 경구 투여되는, 방법.

청구항 31

제26항에 있어서, 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정은 투약당 35 mg의 용량으로 매일 경구 투여되는, 방법.

청구항 32

제26항에 있어서, 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정은 투약당 30 mg의 용량으로 매일 경구 투여되는, 방법.

청구항 33

제26항에 있어서, 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정은 투약당 25 mg의 용량으로 매일 경구 투여되는, 방법.

청구항 34

제26항에 있어서, 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정은 투약당 20 mg의 용량으로 매일 경구 투여되는, 방법.

청구항 35

제26항에 있어서, 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정은 투약당 15 mg의 용량으로 매일 경구 투여되는, 방법.

청구항 36

제26항에 있어서, 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정은 투약당 10 mg의 용량으로 매일 경구

투여되는, 방법.

청구항 37

환각 또는 정신병의 예방 또는 치료를 필요로 하는 환자에서, 도파민 D1 양성 알로스테릭 조절제, 또는 이의 염 또는 공결정을 비정형 항정신병제와 조합하여 상기 환자에게 동시에, 별도로 또는 순차적으로 투여하는 단계를 포함하는, 환각 또는 정신병을 예방 또는 치료하는 방법.

청구항 38

제37항에 있어서, 비정형 항정신병제는 퀘티아핀, 클로자핀, 아리피프라졸, 아세나핀, 카리프라진, 브렉스피프라졸, 루라시돈, 올란자핀, 리스페리돈, 및/또는 이의 지속성 제형으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 출원은 2021년 3월 8일자로 출원된 미국 임시 특허 출원 제63/157,966호의 우선권의 이익을 주장하며, 이는 그 전체 내용이 본원에 인용되어 포함된다.

발명의 내용

[0002] 본 개시내용은 환각 및/또는 정신병의 치료를 위한, 2-(2,6-디클로로페닐)-1-[(1S,3R)-3-(하이드록시메틸)-5-(3-하이드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일]에타논으로 또한 기재된 메비달렌(mevidalen) 및/또는 이의 공결정 및 약제학적 조성물, 및/또는 다른 도파민 D1 양성 알로스테릭 조절제를 사용하는 방법을 제공한다.

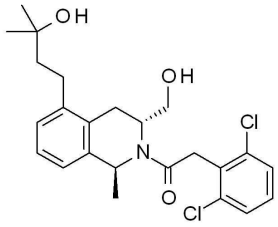
[0003] 몇몇 신경정신병적 장애는 환각 및 정신병의 발병과 관련이 있다. 정신병은 치매의 일반적인 병리이며 질병이 진행됨에 따라 더 자주 발생한다. 환각 및 정신병을 앓을 가능성이 있는 환자는 정신분열증, 양극성 장애, 우울증이 있는 환자와 알츠하이머병, 루이소체 치매, 파킨슨병(PD: Parkinson's Disease), 헌팅턴병, 혈관성 치매(VaD: Vascular dementia) 및 전두측두엽 치매(FTD: frontotemporal dementia)와 같은 신경퇴행성 장애가 있는 환자를 포함한다. PD 환자 중 정신병은 질병이 진행되는 동안 최대 60%의 환자에서 발생한다. 정신병은 유병률이 20% 내지 70%인 치매 유형 전반에 걸쳐 흔하다. 신경퇴행성 질환에서 신경정신과적 징후 및 증상의 존재는 간병인의 부담 증가, 삶의 질 저하, 요양시설 간호로의 조기 진행, 중증 치매 및 사망을 예측한다. 치매 관련 정신병(DRP: dementia-releated psychosis)의 임상적 발현과 많은 신경퇴행성 질환에서 이병률/사망률 사이에는 밀접한 관계가 있다.

[0004] 현재, 뉴플라지드가 치매 관련 정신병에 대해 승인된 유일한 약리학적 치료제이다. 비정형 항정신병약물은 유의미한 안전성 문제에도 불구하고 이러한 질환을 치료하는 데 자주 사용된다. (문헌[*Pimavanserin: Potential Treatment For Dementia-Related Psychosis*, J. Cummings ET AL., The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease - JPAD, Volume 5, Number 4, 2018]). 효과적이고 안전하며 임상적으로 내약성있는 환각 및/또는 치매 관련 정신병에 대한 개선된 및/또는 대체 치료법은 여전히 중요한 미충족 의학적 요구로 남아 있다.

[0005] 도파민 수용체 D1 하위유형(D1)은 중추 신경계에서 가장 풍부한 도파민 수용체이고, 다수의 CNS 기능에서 중요한 역할을 한다. 다년간 도파민성 CNS 장애에서의 도파민 신호전달의 조절은 직접 작용하는 D1 수용체 작용제에 의해 시도되었지만, 다양한 D1 작용제는, 특히 허용 불가능한 이상반응을 포함하는 효능, 안전성, 내약성의 결여로 인해, 그와 같은 작용제의 유용성을 제한하고 있기 때문에, 성공은 매우 제한적으로 달성되고 있다. 또한, D1 작용제는, 임상 사용을 복잡하게 하고 혼동시키는 인지 평가변수(cognitive endpoint)에 대한 벨 형상의 용량 반응 곡선을 갖는다. 따라서, 임상학적으로 유용한 직접적인 D1 수용체 작용제를 개발하기 위한 이전의 시도는 수용체 탈감작화, 불량한 ADME/PK 특성 및 용량 제한 부작용, 예컨대 저혈압으로 인해 대체로 성공하지 못했다. 직접 작용 도파민 치료도 부분적으로, 고용량 연관된 인지 장애, 발작 위험 및 내성 발생으로 인해, 유효성이 제한된다. 따라서, 환각 및/또는 치매 관련 정신병에 대한 안전하고 효과적이며 임상적으로 내약성있는 치료에 대한 유의미한 미충족 요구가 여전히 남아 있다.

[0006] 메비달렌은 도파민 D1 수용체 양성 알로스테릭 조절제(D1 PAM: dopamine D1 receptor Positive Allosteric Modulator)이고, 환각 및/또는 정신병에 대한 잠재적인 최초의 혁신적인(first-in-class) 치료제를 나타낸다. 메비달렌(CAS 등록 번호 1638667-79-4)은 화학적으로 2-(2,6-디클로로페닐)-1-[(1S,3R)-3-(하이드록시메틸)-5-

(3-하이드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일]에타논으로 기재될 수 있고, 하기와 같이 구조적으로 표현될 수 있다:

[0007] 

[0008] 메비달렌의 유용한 형태는 2-(2,6-디클로로페닐)-1-[(1S,3R)-3-(하이드록시메틸)-5-(3-하이드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일]에타논 및 4-하이드록시벤조산(CAS 등록 번호 1638669-32-5)을 포함하는 결정질 형태(국제공개 WO 2017/070068호 참조), 및 공결정질 형태(국제공개 WO 2014/193781호 참조)를 포함한다. 메비달렌은 도파민 D1 수용체 하위유형의 "강화제"라고도 불리는 양성 알로스테릭 조절제로서 D1에 고도로 선택적이다. 메비달렌은 D1 수용체의 매우 약한 직접적인 효현작용을 보여주고, 도파민 또는 D1 작용제의 존재 하에서만 활성이고, 내인성 긴장도에 의존적이고 일반 피드백 제어로 처리되는 것으로 여겨진다. 따라서, 메비달렌은 D1 신호 전달이 결핍될 수 있는 환각 및/또는 치매 관련 정신병에 대한 D1 신호 전달 경로를 조절하는 혁신적인 약리학적 제제 및 접근법을 나타낸다.

[0009] 환각 및 정신병 증상의 근본적인 병태생리학은 잘 알려져 있지 않지만 D2 수용체 및 세로토닌 수용체에서 어느 정도 중앙 도파민의 활성화를 포함한다. 정신병 및 환각을 치료하는 데 사용되는 현재 치료법은 뇌의 도파민 D2 수용체 차단을 통해 작용하는 비정형 항정신병약물 및/또는 세로토닌 5-HT2A 길항제(예를 들어 파킨슨병에서 L-DOPA 유발 정신병/환각에 대한 NUPLAZID®(피마반세린) 참조)를 포함한다. 그러나 NUPLAZID®는 치매로 인한 정신병이 있는 노인의 사망 위험을 높일 수 있으며, 현재 파킨슨병 정신병과 관련된 환각 및 망상과 관련이 없는 치매 관련 정신병 환자의 치료용으로 승인되지 않았다.

[0010] 메비달렌은 직접적인 D1 수용체 작용제와 같은 다른 도파민성 제제와 다른 작용 기전을 갖는다. 메비달렌은 D1 수용체의 세포내 루프 2에서 새로 발견된 알로스테릭 결합 부위에 결합하는데, 여기서 이것은 D1 수용체에 대한 도파민의 결합도를 증가시킨다. 정상 생리학 및 임상 질환에서의 도파민성 신호전달의 복잡함, 및 D1 오르토스테릭 작용제로부터의 임상 약물학적 지도의 결여로 인해 메비달렌 및 다른 도파민 D1 양성 알로스테릭 조절제를 사용하여 새로운 치료 방법에 대한 중요한 미충족 요구가 여전히 존재한다. 효과적이고 안전하며 임상적으로 내약성있는 약리학적 효과의 결합된 프로파일을 제공하는 메비달렌과 같은 도파민 D1 양성 알로스테릭 조절제를 사용하여 환각 및/또는 정신병을 치료하는 방법에 대한 미충족 요구가 여전히 존재한다.

[0011] D1PAM 메비달렌은 위약과 비교하여 경증 내지 중등도의 루이소체 치매(파킨슨병 치매 - PDD 또는 루이소체 치매 - DLB) 환자의 안전성과 효능을 평가하기 위해 환자를 대상으로 한 2상 임상 연구(PRESENCE(NCT03305809)라고 지칭됨)에서 평가되었다. 이 연구에는 인지에 대한 1차 평가변수와 기능, 운동, 수면 및 다른 비운동 증상을 포함한 2차 평가변수가 있었다. 예상외로, 메비달렌이 이러한 환자들의 환각에 놀라운 개선을 보인 것으로 밝혀졌다. 이러한 발견에 비추어 볼 때, 메비달렌의 도파민 D1 특이성은 환각 및/또는 정신병, 특히 치매 관련 정신병의 개선된 치료에 중요한 것으로 가정된다. 본 개시내용은 환각 및/또는 치매 관련 정신병의 치료에 사용하기 위해 메비달렌 및/또는 이의 약제학적 조성물 및/또는 다른 도파민 D1 양성 알로스테릭 조절제를 사용하는 방법을 제공한다.

[0012] 본 개시내용의 치료의 방법에서, 그리고 본원에서 사용되는, 메비달렌은 임의의 형태의 2-(2,6-디클로로페닐)-1-[(1S,3R)-3-(하이드록시메틸)-5-(3-하이드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일]에타논이고, 이의 결정질 형태 및 공결정질 형태, 특히 벤조산 공결정질 형태, 및/또는 이들 작용제를 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다. 본 개시내용은, 환각 및/또는 정신병의 치료를 필요로 하는 환자에서의 환각 및/또는 정신병의 치료에 메비달렌을 사용하는 방법으로서, 메비달렌, 또는 이의 약제학적 조성물의 1일당 60 mg의 최대 총 용량까지 약 5 mg 내지 약 60 mg의 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 바람직하게는 정신병은 치매 관련 정신병이다. 본 개시내용은, 환각 및/또는 치매 관련 정신병의 치료를 필요로 하는 환자에서의 환각 및/또는 치매 관련 정신병의 치료에 메비달렌을 사용하는 방법으로서, 메비달렌, 또는 이의 약제학적 조성물의 1일당 50 mg의 최대 총 용량까지 약 10 mg 내지 약 50 mg의 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 추가로 제공한다. 메비달렌 및/또는 본원에 기재된 다른 D1 PAM 작용제를 사용하

는 치료 방법은 도파민 D2 길항제(예를 들어, 비정형 항정신병약물)와 관련된 부작용 없이 정신병 및/또는 환각 증상을 예방 및/또는 완화하기 위한 신규한 접근법을 제공하고, 신경퇴행성 장애에서 단독 요법으로, 또는 예를 들어, 정신분열증 및/또는 양극성 장애와 같은 병용 요법으로 사용될 수 있다.

[0013] 메비달렌은 파킨슨병 치매에 대한 2상 임상 연구(PRESENCE, NCT03305809)에서 연구되었으며 환각 및 정신병 치료에 유리한 능력이 있는 것으로 밝혀졌다. 실시예 1에 요약 설명이 제공된 PRESENCE 연구를 통해, 본 개시내용의 방법 및 투약 레지멘에 따라 사용될 때 메비달렌이 환각 및/또는 치매의 징후 및 증상에 놀랍고 현저한 개선을 유도할 수 있다는 것을 발견하게 되었다. 따라서, 메비달렌은 치료 및 투약 레지멘의 본 방법에 따라 사용될 때, 환각 및/또는 환각의 예방 및/또는 치료를 위한 효과적이고 안전하며 임상적으로 내약성있는 치료 레지멘을 제공하는 방식으로 도파민 D1 신호 전달을 개선하는 수단을 제공한다.

[0014] 본 개시내용의 치료 방법 및 투약 레지멘은 놀랍고 예측할 수 없는 이점을 제공한다. 환각 또는 치매 관련 정신병이 있는 환자는 초조함 및/또는 맥박 및 혈압 상승과 같은 바람직하지 않은 심혈관 효과의 상당한 위험을 회피하는 동시에 환각 및/또는 치매 관련 정신병 증상을 예방하거나 치료하는 D1 PAM 활동의 이점을 누릴 필요가 있다. 예상외로, 환각 및/또는 치매 관련 정신병의 예방 및/또는 치료를 위한 메비달렌의 임상적으로 유용하고 바람직한 효과가 실제로 본 개시내용의 방법 및 임상 투약 레지멘을 사용함으로써 특정한 바람직하지 않은 효과로부터 분리될 수 있다는 것이 발견되었다.

[0015] 미국 성인의 대략 1%가 쇠약해지고 평생 지속되는 질환인 정신분열증을 앓고 있다. 예를 들어, NAMI, Mental Help, PsyCom, SAMHSA 연구, NIMH 데이터 통합을 참조한다. 미국 정신의학회(American Psychiatric Association)에 따르면, 정신분열증 환자의 30%(대략 700,000명)가 항정신병 치료에 부적절한 반응을 갖는다. 이러한 맥락에서, 항정신병 치료는 예를 들어 퀘티아핀, 클로자핀, 아리피프라졸, 아세나핀, 카리프라진, 브렉스피프라졸, 루라시돈, 올란자핀 및 리스페리돈, 및/또는 지속성 아리피프라졸 또는 리스페리돈을 포함하는 이의 지속성 제형을 포함한다.

[0016] 본 개시내용의 양태는 정신분열증을 앓고 있는 환자에서 환각 및/또는 정신병을 예방하거나 치료하는 방법으로서, 환자는 다른 항정신병 치료에 대해 부분적이지만 부적절한 반응을 가졌던, 방법에 관한 것이다. 다른 양태에서, 본 개시내용은 정신병적 증상을 예방, 치료 또는 감소를 필요로 하는 환자에게 유효량의 메비달렌 또는 본원에 기재된 D1 PAM을 투여하는 단계 및 초기 항정신병 치료의 투여를 계속하는 단계를 포함하는, 항정신병제 단독에 대해 부분적 또는 완전히 부적절한 반응을 갖는 환자에서 정신병적 증상을 예방, 치료 또는 감소시키는 방법에 관한 것이다. 특정 실시형태에서, 조합하여 투여될 다른 항정신병제는 퀘티아핀, 클로자핀, 아리피프라졸, 아세나핀, 카리프라진, 브렉스피프라졸, 루라시돈, 올란자핀 및 리스페리돈, 및/또는 지속성 아리피프라졸 또는 리스페리돈을 포함하는 이의 지속성 제형으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0017] 본 개시내용은 환각 또는 정신병을 앓고 있는 환자가, 이들 임상 이익을 먼저 차지하는 다른 D1 PAM 효과를 회피하면서 징후 및 증상의 경감을 갖도록 메비달렌의 매일 투여에 대한 특정의 임상 투약 레지멘을 제공한다. 또한, 본 개시내용은 바람직하지 않는 효과가 피해지면서 개별 환자에 대해 유효한 증상 경감이 달성되도록 환각 또는 정신병을 앓고 있는 환자가 본 개시내용의 레지멘 내에 더 낮거나 더 높은 용량의 메비달렌을 추가로 사용할 수 있도록 메비달렌의 만성적 매일 투여를 제공한다. 일반적으로, 본 개시내용의 투약 레지멘은 환자가 임상학적으로 관찰되고, 전체로서 D1 PAM에 대한 표적 적중(on-target) 약리학을 제시할 수 있는 특정의 바람직하지 않은 불리한 심혈관 활성을 피하면서 D1 PAM 활성으로부터 이익인 수단을 제공한다. 또한, 본 개시내용의 투약 레지멘은 환각 또는 정신병을 앓고 있는 환자를 치료하는 동시에 Cyp3A4 억제제와의 약물-약물 상호작용의 위험을 감소시키는 수단을 제공한다.

[0018] 따라서, 본 개시내용은 하기 자세히 기재된 메비달렌의 특정 용량을 사용하여 환각 또는 정신병, 및 특히 치매 관련 정신병을 갖는 환자에 대한 메비달렌의 매일의 경구 투여를 위한 투약 레지멘을 제공한다.

[0019] 일 실시형태에서, 본 개시내용은, 환각 또는 정신병, 및 특히 치매 관련 정신병의 예방 또는 치료를 필요로 하는 환자에서의 환각 또는 정신병, 및 특히 치매 관련 정신병의 예방 또는 치료에 메비달렌을 사용하는 방법으로서, 메비달렌, 또는 이의 약제학적 조성물의 1일당 60 mg의 최대 총 용량까지 약 5 mg 내지 약 60 mg의 용량을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0020] 일 실시형태에서, 본 개시내용은, 환각 또는 정신병, 및 특히 치매 관련 정신병의 예방 또는 치료를 필요로 하는 환자에서의 환각 또는 정신병, 및 특히 치매 관련 정신병의 예방 또는 치료에 메비달렌을 사용하는 방법으로서, 메비달렌, 또는 이의 약제학적 조성물의 1일당 60 mg의 최대 총 용량까지 약 5 mg 내지 약 60 mg의 용량을

상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0021] 일 실시형태에서, 본 개시내용은 환각 또는 정신병의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 도파민 D1 양성 알로스테릭 조절제, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 공결정을 제공한다.

[0022] 일 실시형태에서, 본 개시내용은 정신병이 치매 관련 정신병인 환각 또는 정신병의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 도파민 D1 양성 알로스테릭 조절제, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 공결정을 제공한다.

[0023] 일 실시형태에서, 본 개시내용은 환자의 환각 또는 정신병이 2개 이상의 이전의 항정신병 치료에 불응성이었던 환각 또는 정신병의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 도파민 D1 양성 알로스테릭 조절제, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 공결정을 제공한다.

[0024] 일 실시형태에서, 본 개시내용은 환자의 치매 관련 정신병이 2개 이상의 이전의 항정신병 치료에 불응성이었던 치매 관련 정신병의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 도파민 D1 양성 알로스테릭 조절제, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 공결정을 제공한다.

[0025] 일 실시형태에서, 본 개시내용은 환각 또는 정신병의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 메비달렌, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정을 제공한다.

[0026] 일 실시형태에서, 본 개시내용은 정신병이 치매 관련 정신병인 환각 또는 정신병의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 메비달렌, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정을 제공한다.

[0027] 일 실시형태에서, 본 개시내용은 환자의 환각 또는 정신병이 2개 이상의 이전의 항정신병 치료에 불응성이었던 환각 또는 정신병의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 메비달렌, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정을 제공한다.

[0028] 일 실시형태에서, 본 개시내용은 상기 실시형태 중 임의의 것에 따라 사용하기 위한 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정으로서, 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정은 투약당 5 내지 60 mg의 용량으로 매일 경구 투여되는, 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정을 제공한다.

[0029] 일 실시형태에서, 본 개시내용은 상기 실시형태 중 임의의 것에 따라 사용하기 위한 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정으로서, 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정은 투약당 10 내지 50 mg의 용량으로 매일 경구 투여되는, 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정을 제공한다.

[0030] 일 실시형태에서, 본 개시내용은 상기 실시형태 중 임의의 것에 따라 사용하기 위한 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정으로서, 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정은 투약당 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg 및 50 mg으로 이루어진 군으로부터 선택된 용량으로 매일 경구 투여되는, 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정을 제공한다.

[0031] 일 실시형태에서, 본 개시내용은 상기 실시형태 중 임의의 것에 따라 사용하기 위한 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정으로서, 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정은 투약당 50 mg의 용량으로 매일 경구 투여되는, 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정을 제공한다.

[0032] 일 실시형태에서, 본 개시내용은 상기 실시형태 중 임의의 것에 따라 사용하기 위한 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정으로서, 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정은 투약당 45 mg의 용량으로 매일 경구 투여되는, 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정을 제공한다.

[0033] 일 실시형태에서, 본 개시내용은 상기 실시형태 중 임의의 것에 따라 사용하기 위한 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정으로서, 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정은 투약당 40 mg의 용량으로 매일 경구 투여되는, 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정을 제공한다.

[0034] 일 실시형태에서, 본 개시내용은 상기 실시형태 중 임의의 것에 따라 사용하기 위한 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정으로서, 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정은 투약당 35 mg의 용량으로 매일 경구 투여되는, 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정을 제공한다.

[0035] 일 실시형태에서, 본 개시내용은 상기 실시형태 중 임의의 것에 따라 사용하기 위한 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정으로서, 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정은 투약당 30 mg의 용량으로 매일 경구 투여되는, 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정을 제공한다.

[0036] 일 실시형태에서, 본 개시내용은 상기 실시형태 중 임의의 것에 따라 사용하기 위한 메비달렌 또는 이의 약제학

적으로 허용 가능한 공결정으로서, 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정은 투약당 25 mg의 용량으로 매일 경구 투여되는, 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정을 제공한다.

[0037] 일 실시형태에서, 본 개시내용은 상기 실시형태 중 임의의 것에 따라 사용하기 위한 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정으로서, 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정은 투약당 20 mg의 용량으로 매일 경구 투여되는, 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정을 제공한다.

[0038] 일 실시형태에서, 본 개시내용은 상기 실시형태 중 임의의 것에 따라 사용하기 위한 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정으로서, 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정은 투약당 15 mg의 용량으로 매일 경구 투여되는, 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정을 제공한다.

[0039] 일 실시형태에서, 본 개시내용은 상기 실시형태 중 임의의 것에 따라 사용하기 위한 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정으로서, 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정은 투약당 10 mg의 용량으로 매일 경구 투여되는, 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정을 제공한다.

[0040] 일 실시형태에서, 본 개시내용은 상기 실시형태 중 임의의 것에 따라 사용하기 위한 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정으로서, 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정은 비정형 항정신병약물과 조합하여 동시에, 별도로 또는 순차적으로 투여되는, 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정을 제공한다.

[0041] 일 실시형태에서, 본 개시내용은 상기 실시형태 중 임의의 것에 따라 사용하기 위한 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정으로서, 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정은 퀘티아핀, 클로자핀, 아리피프라졸, 아세나핀, 카리프라진, 브렉스피프라졸, 루라시돈, 올란자핀, 리스페리돈, 및/또는 이의 지속성 제형으로 이루어진 군으로부터 선택된 비정형 항정신병약물과 조합하여 투여되는, 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정을 제공한다.

[0042] 일 실시형태에서, 본 개시내용은, 환각 또는 정신병의 예방 또는 치료를 필요로 하는 환자에서 환각 또는 정신병을 예방 또는 치료하는 방법으로서, 도파민 D1 양성 알로스테릭 조절제, 또는 이의 염 또는 공결정을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0043] 일 실시형태에서, 본 개시내용은, 환각 또는 정신병의 예방 또는 치료를 필요로 하는 환자에서 환각 또는 정신병을 예방 또는 치료하는 방법으로서, 도파민 D1 양성 알로스테릭 조절제, 또는 이의 염 또는 공결정을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 정신병은 치매 관련 정신병인, 방법을 제공한다.

[0044] 일 실시형태에서, 본 개시내용은, 환각 또는 정신병의 예방 또는 치료를 필요로 하는 환자에서 환각 또는 정신병을 예방 또는 치료하는 방법으로서, 도파민 D1 양성 알로스테릭 조절제, 또는 이의 염 또는 공결정을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 환자의 환각 또는 정신병은 2개 이상의 이전의 항정신병 치료에 불응성이었던, 방법을 제공한다.

[0045] 일 실시형태에서, 본 개시내용은, 치매 관련 정신병의 예방 또는 치료를 필요로 하는 환자에서 치매 관련 정신병을 예방 또는 치료하는 방법으로서, 도파민 D1 양성 알로스테릭 조절제, 또는 이의 염 또는 공결정을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 환자의 치매 관련 정신병은 2개 이상의 이전의 항정신병 치료에 불응성이었던, 방법을 제공한다.

[0046] 일 실시형태에서, 본 개시내용은, 환각 또는 정신병의 예방하거나 치료를 필요로 하는 환자에서 환각 또는 정신병을 예방하거나 치료하는 방법으로서, 메비달렌, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 정신병은 치매 관련 정신병인, 방법을 제공한다.

[0047] 일 실시형태에서, 본 개시내용은, 환각 또는 정신병의 예방하거나 치료를 필요로 하는 환자에서 환각 또는 정신병을 예방 또는 치료하는 방법으로서, 메비달렌, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 환자의 환각 또는 정신병은 2개 이상의 이전의 항정신병 치료에 불응성이었던, 방법을 제공한다.

[0048] 일 실시형태에서, 본 개시내용은, 환각 또는 정신병의 예방하거나 치료를 필요로 하는 환자에서 환각 또는 정신병을 예방 또는 치료하는 방법으로서, 메비달렌, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 환자의 치매 관련 정신병은 2개 이상의 이전의 항정신병 치료에 불응성이었던, 방법을 제공한다.

[0049] 일 실시형태에서, 본 개시내용은 상기 실시형태 중 임의의 것에 따른 방법으로서, 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정은 투약당 5 내지 60 mg의 용량으로 매일 경구 투여되는, 방법을 제공한다.

[0050] 일 실시형태에서, 본 개시내용은 상기 실시형태 중 임의의 것에 따른 방법으로서, 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정은 투약당 10 내지 50 mg의 용량으로 매일 경구 투여되는, 방법을 제공한다.

[0051] 일 실시형태에서, 본 개시내용은 상기 실시형태 중 임의의 것에 따른 방법으로서, 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정은 투약당 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg 및 50 mg으로 이루어진 군으로부터 선택된 용량으로 매일 경구 투여되는, 방법을 제공한다.

[0052] 일 실시형태에서, 본 개시내용은 상기 실시형태 중 임의의 것에 따른 방법으로서, 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정은 투약당 50 mg의 용량으로 매일 경구 투여되는, 방법을 제공한다.

[0053] 일 실시형태에서, 본 개시내용은 상기 실시형태 중 임의의 것에 따른 방법으로서, 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정은 투약당 45 mg의 용량으로 매일 경구 투여되는, 방법을 제공한다.

[0054] 일 실시형태에서, 본 개시내용은 상기 실시형태 중 임의의 것에 따른 방법으로서, 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정은 투약당 40 mg의 용량으로 매일 경구 투여되는, 방법을 제공한다.

[0055] 일 실시형태에서, 본 개시내용은 상기 실시형태 중 임의의 것에 따른 방법으로서, 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정은 투약당 35 mg의 용량으로 매일 경구 투여되는, 방법을 제공한다.

[0056] 일 실시형태에서, 본 개시내용은 상기 실시형태 중 임의의 것에 따른 방법으로서, 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정은 투약당 30 mg의 용량으로 매일 경구 투여되는, 방법을 제공한다.

[0057] 일 실시형태에서, 본 개시내용은 상기 실시형태 중 임의의 것에 따른 방법으로서, 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정은 투약당 25 mg의 용량으로 매일 경구 투여되는, 방법을 제공한다.

[0058] 일 실시형태에서, 본 개시내용은 상기 실시형태 중 임의의 것에 따른 방법으로서, 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정은 투약당 20 mg의 용량으로 매일 경구 투여되는, 방법을 제공한다.

[0059] 일 실시형태에서, 본 개시내용은 상기 실시형태 중 임의의 것에 따른 방법으로서, 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정은 투약당 15 mg의 용량으로 매일 경구 투여되는, 방법을 제공한다.

[0060] 일 실시형태에서, 본 개시내용은 상기 실시형태 중 어느 하나에 따른 방법으로서, 메비달렌 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 공결정은 투약당 10 mg의 용량으로 매일 경구 투여되는, 방법을 제공한다.

[0061] 일 실시형태에서, 본 개시내용은, 환각 또는 정신병의 예방하거나 치료를 필요로 하는 환자에서 환각 또는 정신병을 예방하거나 치료하는 방법으로서, 도파민 D1 양성 알로스테릭 조절제, 또는 이의 염 또는 공결정을 비정형 항정신병제와 조합하여 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0062] 일 실시형태에서, 본 개시내용은, 환각 또는 정신병의 예방하거나 치료를 필요로 하는 환자에서 환각 또는 정신병을 예방하거나 치료하는 방법으로서, 도파민 D1 양성 알로스테릭 조절제, 또는 이의 염 또는 공결정을 비정형 항정신병제와 조합하여 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 비정형 항정신병제는 퀘티아핀, 클로자핀, 아리피프라졸, 아세나핀, 카리프라진, 브렉스피프라졸, 루라시돈, 올란자핀, 리스페리돈, 및/또는 이의 지속성 제형으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법을 제공한다.

[0063] 상기 사용된 바대로 그리고 본 발명의 설명에 걸쳐, 하기 용어는 달리 표시되지 않는 한 하기 의미를 갖는 것으로 이해되어야 한다:

[0064] "약제학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제"는 포유류, 예를 들어 인간에게 생물학적 활성제를 전달하기위해 당해 분야에서 일반적으로 인정된 매질이다.

[0065] "용량"은 환자에서 원하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 메비달렌의 미리 결정된 분량 또는 단위 용량을 지칭한다. 본원에서 사용되는 "mg"은 밀리그램을 지칭한다. 본원에서 사용되는, 메비달렌의 제공된 용량 범위 및 용량은 이것이 제공된 형태, 예컨대 유리 염기, 공결정질 형태, 또는 임의의 다른 조성물 또는 형태와 무관하게 활성 약제학적 성분, 2-(2,6-디클로로페닐)-1-[(1S,3R)-3-(하이드록시메틸)-5-(3-하이드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일]에타논의 중량을 나타낸다. 바람직하게는 단위 용량은 공결정질 형태의 2-(2,6-디클로로페닐)-1-[(1S,3R)-3-(하이드록시메틸)-5-(3-하이드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일]에타논 및 4-하이드록시벤조산으로 이루어진다. 본원에서 사용되는 용어 "약"은 언급된 수

치의 플러스 또는 마이너스 10%와 같은 언급된 수치에 적당히 근접함을 의미한다.

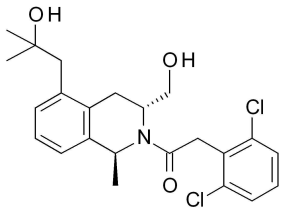
[0066] 메비달렌 및/또는 2-(2,6-디클로로페닐)-1-((1S,3R)-5-(2-하이드록시-2-메틸프로필)-3-(하이드록시메틸)-1-메틸-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)에탄-1-온을 제조하고 제제화하는 방법은 당해 분야에 알려져 있고, 예를 들어 국제공개 WO 2014/193781호 및/또는 국제공개 WO 2017/070068호에 기재되어 있다. 메비달렌 및 이의 공결정, 및 특정 제형 및 이의 투여 형태를 제조하는 방법은 당해 분야에 알려져 있고, 예를 들어 국제공개 WO 2014193781호 및/또는 국제공개 WO 2017/070068호에 기재되어 있다. 국제공개 WO 2014/193781호는 2-(2,6-디클로로페닐)-1-[(1S,3R)-3-(하이드록시메틸)-5-(3-하이드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일]에타논을 포함하는 도파민 1 수용체(D1)의 양성 알로스테릭 조절제(PAM)로서 특정의 3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일 화합물 및 2-(2,6-디클로로페닐)-1-[(1S,3R)-3-(하이드록시메틸)-5-(3-하이드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일]에타논과 4-하이드록시벤조산을 포함하는 공결정질 형태, 및 이의 조성물을 개시한다. 국제공개 WO 2017/070068호는 결정질 2-(2,6-디클로로페닐)-1-[(1S,3R)-3-(하이드록시메틸)-5-(3-하이드록시-3-메틸부틸)-1-메틸-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일]에타논을 개시한다. 메비달렌은 바람직하게는 경구 경로, 정맥내 경로 및 경피 경로를 포함하는 화합물이 생체이용 가능하게 하는 임의의 경로에 의해 투여되는 약제학적 조성물로서 제형화된다. 가장 바람직하게는, 이러한 약제학적 조성물은 경구 투여를 위한 것이다. 메비달렌은 단독으로 또는 약제학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제와 약제학적 조성물의 형태로 투여될 수 있다. 본 명세서에 걸쳐, 조성물이 특정 성분을 갖거나 포함하거나 함유하는 것으로 기재될 때, 조성물이 또한 언급된 성분으로 본질적으로 이루어지거나 이것으로 이루어지는 것으로 고려된다. 이러한 약제학적 조성물 및 이를 제조하는 공정은 당해 분야에 알려져 있다(예를 들어, 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, L.V. Allen, Editor, 22nd Edition, Pharmaceutical Press, 2012] 참조). 일 제형에서 메비달렌은 보통 부형제와 혼합되거나, 부형제에 의해 희석되거나, 캡슐, 사셰, 종이 또는 다른 용기의 형태일 수 있는 이러한 담체 내에 둘러 싸인다. 부형제가 희석제로서 작용할 때, 이것은 활성 성분에 대한 비히클, 담체 또는 매질로서 작용하는 고체 재료, 반고체 재료 또는 액체 재료일 수 있다. 따라서, 그 제형은 정제, 환제, 산제, 로젠지, 사셰, 카세, 엘릭시르, 현탁액, 에멀션, 용액, 시럽, 에어로졸(고체로서 또는 액체 매질 중에), 예를 들어 10 중량% 이하의 활성 화합물을 함유하는 연고, 연질 젤라틴 캡슐, 경질 젤라틴 캡슐, 겔, 좌제, 무균 주사용 용액 및 무균 포장된 분말의 형태일 수 있다. 적합한 부형제의 일부 예는 락토스, 덱스트로스, 수크로스, 소르비톨, 만니톨, 전분, 아카시아 검, 인산칼슘, 알기네이트, 트라가칸스, 젤라틴, 규산칼슘, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 물, 시럽 및 메틸 셀룰로스를 포함한다. 제형은 활석, 스테아르산 마그네슘 및 미네랄 오일과 같은 윤활제; 습윤제; 유화제 및 현탁제; 메틸- 및 프로필하이드록시벤조에이트와 같은 보존제; 감미료; 및 향료를 추가로 포함할 수 있다. 본 발명의 화합물은 당해 분야에 알려진 절차를 이용하여 환자에 대한 투여 후 활성 성분의 신속한 방출, 지속된 방출 또는 지연된 방출을 제공하도록 제형화될 수 있다. 제형 제조 분야의 당업자는 선택된 화합물 및/또는 형태의 특정한 특징, 치료되는 장애 또는 병태, 장애 또는 병태의 병기, 및 다른 관련된 상황에 따라 적절한 형태 및 투여 방식을 용이하게 선택할 수 있다. 하기 표는 본 발명의 투약 레지멘에 따라 경구 투여를 위한 정제로서 제공되는 선택된 단위 투여 형태의 예를 제공한다. 당업자는 추가의 제형 및/또는 단위 투여 형태를 제공하기 위해 익히 알려져 제형 방법과 함께 이 예를 이용할 수 있다.

단위 용량 (mg 메비달렌, 활성 성분)	5	10	25	30	50
성분	mg	mg	mg	mg	mg
메비달렌-벤조산 공결정(mg)	6.5	13.1	32.7	39.2	65.3
미정질 셀룰로스	109.7	126.4	81.1	142.8	162.2
크로스카르멜로스 나트륨	6.3	7.5	6.3	10	12.5
나트륨 스테아릴 푸마레이트	2.5	3	2.5	4	5
실릭손 디옥사이드,	0	0	2.5	4	5
코어 정제 중량 (mg):	125	150	125	200	250
코팅:	5	6	5	8	10

[0067]

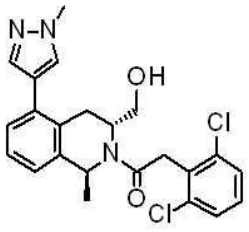
[0068] 본 발명의 단위 용량은 화합물이 생체이용 가능하게 하는 임의의 경로에 의해 투여되는 약제학적 조성물로서 제형화되고, 바람직하게는 이러한 조성물은 경구 투여를 위한 것이다. 본원에서 사용되는, "투여" 또는 "투여하는"은 환자가 메비달렌을 자가 투여하는 경우, 및/또는 메비달렌을 다른 사람이 투여하는 경우, 및/또는 환자가 특정 레지멘에 따라 메비달렌을 소모하도록 지시되고/되거나 지도되는 경우를 포함한다. 바람직하게는 메비달렌은 아침에 투여된다. 바람직하게는, 메비달렌을 매일 취한다. 바람직하게는 메비달렌의 표시된 단위 용량은 용어 "1일당"의 사용에 의해 표시된 것처럼 1일 1회 취해진다. 본원에서 사용되는, "매일의 투여"는 규정 용량에서의 메비달렌의 장기간 및 정기적인 투여로부터 유리한 효과를 제공하도록 의도된 특정한 치료학적 레지멘으로서의 메비달렌의 투여를 포함한다. 특히, "매일의 투여"는 잇달아 21일 이상 동안, 또는 환자의 도파민성 CNS 장애의 징후 및 증상을 예방하는 데 필요한 기간동안, 매일의 연속 투여를 포함한다. 환자가 가끔 일자를 놓치면, 환자는 단순히 투여에 규정된 날의 다음날에 투여를 재개할 수 있고, 이러한 경우는 "매일의 투여"를 계속 나타낼 것이다. 본원에서 사용되는, "매일"은 메비달렌이 24시간의 기간마다 1회, 또는 역일(calendar day)마다 1회 투여된다는 것을 의미한다. 본원에서 사용되는, "매일"은 메비달렌이 진행 중인 연속 기반으로 투여된다는 것을 의미하고, 투여는 본원에 사용된 바대로 환자가 그 용량을 투여할 때, 및/또는 환자가 치료 레지멘의 일부로서 그 용량을 투여하도록 지시되는 때 둘 다를 포함한다. 방법이 특정 공정 단계를 갖거나 포함하거나 함유하는 것으로 기재될 때, 그 공정은 또한 언급된 공정 단계로 본질적으로 이루어지거나 이것으로 이루어진다. 추가로, 본 발명이 작동 가능하게 있는 한 단계의 순서 또는 특정 행동을 수행하기 위한 순서가 중요하지 않다고 이해되어야 한다. 더욱이, 2 이상의 단계 또는 작용이 동시에 수행될 수 있다.

[0069] 본 개시내용의 실시형태는 다른 도파민 D1 양성 알로스테릭 조절제, 예를 들어, 이의 임의의 염 및/또는 공결정을 포함하는, 국제공개 WO 2014193781호 및/또는 국제공개 WO 2017/070068호, 및 국제공개 WO 2019/204419호 및 국제공개 WO 2016/055479호에 기재된 것을 포함한다. 예를 들어, 이러한 다른 도파민 D1 양성 알로스테릭 조절제 중 하나는 2-(2,6-디클로로페닐)-1-((1S,3R)-5-(2-하이드록시-2-메틸프로필)- 3-(하이드록시메틸)-1-메틸-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)에탄-1-온인 DPTQ로 지칭된다.



[0070]

[0071] 본 개시내용의 실시형태는 예를 들어 하기에 나열된 것과 같은 다른 도파민 D1 양성 알로스테릭 조절제, 예를 들어 화학식 Ib의 화합물:



[0072]

[0073] (Ib)

[0074] 또는 유리 염기 형태에서 2-(2,6-디클로로페닐)-1-((1S,3R)-3-(하이드록시메틸)-1-메틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)에탄-1-온으로도 명명될 수 있는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 공결정을 포함한다.

[0075] 본 개시내용의 실시형태는 예를 들어 본원에 개시된 것과 같은 다른 도파민 D1 양성 알로스테릭 조절제, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 공결정, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함한다.

[0076] 본 개시내용의 실시형태는 예를 들어 하기에 나열된 것과 같은 다른 도파민 D1 양성 알로스테릭 조절제를 포함한다:

[0077] 본 발명은 2-(2,6-디클로로페닐)-1-((1S,3R)-5-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-3-(하이드록시메틸)-1-메틸-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)에탄-1-온 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인 화합물을 제공한다.

[0078] 본 발명은 1-((1S,3R)-5-(1-사이클로프로필-1H-피라졸-4-일)-3-(하이드록시메틸)-1-메틸-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(2,6-디클로로페닐)에탄-1-온 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인 화합물을 제공한다.

[0079] 본 발명은 2-(2,6-디클로로페닐)-1-((1S,3R)-3-(하이드록시메틸)-1-메틸-5-(1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)에탄-1-온 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인 화합물을 제공한다.

[0080] 본 발명은 1-((1S,3R)-5-(1-(2-(11-옥시다네일)에틸)-1H-피라졸-4-일)-3-(하이드록시메틸)-1-메틸-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(2-클로로페닐)에탄-1-온 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인 화합물을 제공한다.

[0081] 본 발명은 2-(2-클로로-6-플루오로페닐)-1-((1S,3R)-3-(하이드록시메틸)-1-메틸-5-(1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)에탄-1-온 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인 화합물을 제공한다.

[0082] 본 발명은 2-(2-클로로페닐)-1-((1S,3R)-3-(하이드록시메틸)-1-메틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)에탄-1-온 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인 화합물을 제공한다.

[0083] 본 발명은 2-(2,6-디클로로페닐)-1-((1S,3R)-3-(하이드록시메틸)-1-메틸-5-(1H-피라졸-4-일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)에탄-1-온 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인 화합물을 제공한다.

[0084] 본 발명은 2-(2-클로로-6-플루오로페닐)-1-((1S,3R)-3-(하이드록시메틸)-1-메틸-5-(1H-피라졸-4-일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)에탄-1-온 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인 화합물을 제공한다.

[0085] 본 발명은 2-(2,6-디플루오로페닐)-1-((1S,3R)-3-(하이드록시메틸)-1-메틸-5-(1H-피라졸-4-일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)에탄-1-온 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인 화합물을 제공한다.

[0086] 본 발명은 2-(2-클로로-5-플루오로페닐)-1-((1S,3R)-3-(하이드록시메틸)-1-메틸-5-(1H-피라졸-4-일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)에탄-1-온 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인 화합물을 제공한다.

[0087] 본 발명은 2-(2-클로로-4-플루오로페닐)-1-((1S,3R)-3-(하이드록시메틸)-1-메틸-5-(1H-피라졸-4-일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)에탄-1-온 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인 화합물을 제공한다.

[0088] 본 발명은 2-(2-플루오로페닐)-1-((1S,3R)-3-(하이드록시메틸)-1-메틸-5-(1H-피라졸-4-일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)에탄-1-온 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인 화합물을 제공한다.

[0089] 본 발명은 2-(2,3-디플루오로페닐)-1-((1S,3R)-3-(하이드록시메틸)-1-메틸-5-(1H-피라졸-4-일)-3,4-디하이드로

이소퀴놀린-2(1H)-일)에탄-1-온 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인 화합물을 제공한다.

[0090] 본 발명은 2-(2,5-디플루오로페닐)-1-((1S,3R)-3-(하이드록시메틸)-1-메틸-5-(1H-피라졸-4-일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)에탄-1-온 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인 화합물을 제공한다.

[0091] 본 개시내용의 실시형태는 상기 도파민 D1 양성 알로스테릭 조절제 및/또는 이의 염 또는 공결정, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함한다.

[0092] 본원에서 사용되는 용어 "환자"는 인간을 지칭하고, 본 투약 레지멘에 의해 치료되는 환자는 환각 및/또는 정신병 환자, 바람직하게는 치매 관련 정신병 환자이고, 그러므로 도파민 신호전달의 방해는 이러한 환각 및/또는 정신병에 기여한다는 점에서 원인병리학적 양상을 공유한다. 환각 및/또는 정신병 환자의 확인은 당업자에게 알려져 있고 본원, 예를 들어 실시예 1에 기재된 확립된 방법에 의해 달성될 수 있다.

[0093] 본 발명의 실시형태에서, 환자는 환각 또는 치매 관련 정신병과 같은 의학적 위험, 상태 또는 장애가 있는 것으로 진단되었으며, 메비달렌과 같은 D1 PAM으로의 치료를 필요로 하고 본원에 기재된 투약 레지멘을 이용하는 인간이다. 본 발명의 방법에 의해 예방 또는 치료될 수 있는 장애는 환각 및/또는 정신병과 같이 확립되고 허용되는 분류에 의해 알려져 있는 경우에, 이의 분류는 잘 알려진 의학 맥락에서 발견될 수 있다. 예를 들어, 현재, 문헌[Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder 제5판(DSM-5)]은 본원에 기재된 많은 장애를 확인하기 위한 진단학적 도구를 제공한다. 또한, 문헌[International Classification of Diseases 개정 제10판(ICD-10)]은 본원에 기재된 많은 장애에 대한 분류를 제공한다. 당업자는 DSM-5 및 ICD-10에 기재된 바와 같은 것을 포함하여 본원에 기재된 장애에 대한 대안적인 명명법, 질병분류학 및 분류 시스템이 있고, 전문용어 및 분류 시스템이 의학적 과학 진행과 같이 발달한다는 것을 인식할 것이다. 환각과 망상 및 정신병 잘 기재되어 있고 당업자에게 알려져 있으며, 본원 및 의학 문헌에 기재된 진단 방법은 본 치료 및 예방 방법이 필요한 환자를 확인하는 데 사용된다. 치매 관련 환각, 치매 관련 망상 및 치매 관련 정신병 환자가 본 방법의 바람직한 환자인 반면, 환각, 망상 및/또는 정신병을 갖는 다양한 다른 질병 기원의 환자는 또한 본원에 기재된 방법에 따라 예방 및/또는 치료가 필요한 환자이다. DSM-5(정신 장애의 진단 및 통계 매뉴얼 제5판)에서 진단 기준은 환각, 망상, 정신병으로 인해 발생하는 유의미한 임상 및 삶의 질 영향에 대한 증거를 기재하며, 병리는 일상 활동에서 독립성을 방해할 수도 있고 방해하지 않을 수도 있다.

[0094] APA와 세계보건기구(WHO)는 환각(병리학적 성격에 대한 병식 없이), 망상, 또는 병식이 없는 환각 및 망상 둘 다의 존재를 요구함으로써 정신병을 좁게 정의한다. 현재 진단 분류 시스템 둘 다에서 손상된 현실 검증은 개념적으로 정신병의 핵심으로 남아 있다. 이전 진단 분류 시스템과 달리 현재 시스템은 그러한 손상의 증거를 제공하는 증상을 식별함으로써 손상된 현실 검증을 조작할 수 있게 한다. 정의에 따르면 망상(즉, 고정된 잘못된 믿음)은 손상된 현실 검증의 증거이다: 망상적 신념은 논란의 여지없이 모순되는 증거에도 불구하고 확고하게 유지되는 신념이다. 마찬가지로, 환각(즉, 상응하는 외부 또는 신체 자극의 부재 시 발생하는 지각)은 이를 경험하는 개인이 그러한 경험의 환각적 성격을 인식할 수 없을 때 손상된 현실의 증거이다. 현재 APA와 세계보건기구 분류 시스템 둘 다는 "형식적 사고 장애"(즉, 비논리성, 접선성, 고집, 신조어, 사고 차단, 탈선 또는 이러한 사고 장애의 일부 조합을 포함하는 와해된 생각)가 정신병적 장애에서 몇몇 흔히 동시에 발생하는 특징 중 하나임을 인정한다. DSM-5는 형식적 사고 장애가 심하게 와해된 행동, 긴장증(정신분열증, 정신분열형장애, 단기 정신병 및 정신분열정동 장애의 경우) 및/또는 음성 증상(정신분열증, 정신분열형장애 및 정신분열정동 장애이지만 단기 정신병적 장애는 아닌 경우)이 단독 또는 조합하여 동반되는 경우 정신병적 장애의 진단에서 환각과 망상을 대체하도록 한다. 약간 와해된 언어는 일반적이고 진단상 비특이적이기 때문에 이 DSM-5 기준을 충족하는 데 필요한 사고 장애의 정도는 효과적인 의사소통을 실질적으로 손상시킬 수 있을 만큼 심각해야 한다. 본원에서 사용되는 정신병이라는 용어는 망상, 병식이 없는 환각 또는 둘 다의 존재를 지칭할 수 있다. 이러한 증상은 정신병적 장애와 신경학적 상태 둘 다에서 정신병의 일반적인 특징으로 명확하게 정의된다. 이들은 비공식적이고 구조화된 임상 평가를 통해 파악된다(문헌[*Psychosis*, David B. Arciniegas, Continuum (Minneap Minn) 2015; 21(3): 715-736] 참조).

[0095] 환각은 상응하는 외부 또는 신체 자극의 부재 시에 감각 지각으로 정의되며 환각이 발생하는 감각 영역에 따라 설명된다. 환각은 환각의 성격에 대한 병식이 있든 없든 발생할 수 있다. 환각에 대한 병식의 부재는 이를 정신병적 증상, 즉, 현실 검증이 손상되는 환각으로 정의한다. 병식이 없는 환각은 개인이 비현실적이라고 인식하는 환각과 대조된다. 병식이 보존된 환각의 예는 편두통 조짐의 시각적 환각, 수면 전환 관련 입면 환각(잠드는 동안)과 최면 환각(각성하고 있는 동안), 및 정신과 및 신경학적으로 건강한 많은 개인이 가끔 경험하는 자신의 이름이 불리는 환청을 포함한다.

[0096] 환각 또는 정신병 환자의 관리는 이용 가능한 급성 및 예방 치료법이 효과가 없거나 내약성이 불량하기 때문에 종종 만족스럽지 않다. 환각 또는 정신병의 급성 치료는 비정형 항정신병약물과 5HT-2A 길항제의 사용으로 제한되어 왔다. 메비달렌은 도파민 D1 수용체를 선택적으로 표적하고 적극적으로 조절함으로써 환각 또는 정신병의 급성 치료 또는 예방을 위한 혁신적인 접근법을 나타낸다. 일부 환자는 현재의 항정신병제 단독 치료로 환각 및 정신병을 성공적으로 관리할 수 있지만, 환자의 집단은 이러한 작용제를 사용하여 환각 및 정신병을 성공적으로 관리하지 못할 것이다. 이 환자들은 유의적으로 장애를 계속하는 하루 또는 한 달에 수 차례 환각을 가질 수 있다. 또한, 본원에 난치성 환자로 지칭되는 일부 환자는 환각 및 정신병을 성공적으로 관리하지 못하고 2개 이상의 이전의 항정신병 예방 및/또는 치료 레지멘에 불응성인 환각 및 정신병으로 고통받을 것이다. 본원에 정의된 바와 같이, 불응성 환각 및/또는 정신병 환자, 또는 불응성 치매 관련 정신병 환자는 2개 이상의 이전의 예방 또는 치료 레지멘에도 불구하고 한 달에 1일 이상 계속해서 환각 또는 정신병을 겪는 환자일 것이다. 본원에서 사용되는 이전의 예방 또는 치료 요법은 항정신병 치료 레지멘, 예를 들어 퀘티아핀, 클로자핀, 아리피프라졸, 아세나핀, 카리프라진, 브렉스피프라졸, 루라시돈, 올란자핀, 리스페리돈 및/또는 이의 지속성 제형을 단독으로 또는 조합하여 사용한 이전의 만족스럽지 못한 치료 시도를 의미한다. 불응성 환자는 아직 재발성 환각 또는 정신병으로부터 실질적인 자유를 얻지 못했기 때문에 매우 중요한 미충족 요구 사항을 나타낸다. 이러한 불응성 환자가 다수의 이전의 치료 레지멘에서 적절한 완화를 달성하지 못했다는 것은 해당 질병이 특히 치료하기 어렵다는 것을 입증하며, 이 집단에서의 효능은 놀랍고 우수한 결과를 나타낸다.

[0097] 본원에서 사용되는 용어 예방 또는 예방하는은 환각 및 정신병의 유의미한 감소 및/또는 더욱 바람직하게는 유의미한 징후 및 증상으로부터의 자유가 있을 수 있는 모든 과정을 지칭한다.

[0098] "치료" 및 "치료하는"이라는 용어는 기존 장애 및/또는 이의 증상의 진행을 늦추거나, 방해하거나, 저지하거나, 조절하거나, 중지할 수 있는 모든 과정을 지칭하는 의도이지만, 반드시 모든 증상이 완전히 제거되는 것을 나타내지 않는다.

[0099] 한 명의 당업자로서 참석한 진단자는 치료에서 얻은 결과를 관찰하여 본원에 제공된 투약 레지멘으로부터 선택된 용량을 용이하게 결정할 수 있다. 본 발명의 투약 레지멘으로부터 메비달렌의 특정 용량을 결정할 때, 환자가 고통받는 도파민성 CNS 장애, 환자의 체중, 연령 및 일반적인 건강; 장애의 정도 또는 중증도; 개별 환자의 반응; 다른 병용 약물의 사용; 및 기타 관련 상황을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 수 많은 인자가 고려된다.

[0100] 본 발명의 용량 레지멘은 환각 및/또는 치매 관련 정신병의 치료/예방/억제 또는 개선에 사용되는 다른 약물과 조합되어 사용될 수 있다. 이러한 다른 약물(들)은 따라서 흔히 사용되는 경로에 의해 흔히 사용되는 양으로 메비달렌과 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 메비달렌과 병용될 수 있는 파킨슨병 치료에 효과적인 다른 활성 성분은 비정형 항정신병약물 및 본원에 기재된 5HT-2A 길항제를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

도면의 간단한 설명

[0101] **도 1: 환각 및 정신병에서 유의미한 개선을 가져온 메비달렌 치료.** PRESENCE 연구에서 LBD를 갖는 참가자, 40 내지 85세의 참가자, 혼 및 야 점수가 0 내지 4인 참가자 및 몬트리올 인지 평가 점수가 10 내지 23인 참가자를 메비달렌 10 mg, 30 mg 또는 75 mg, 또는 위약에 매일 1회씩 12주 동안 1:1:1:1로 무작위화되었다(실시예 1 참조).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0102] 실시예 1: 파킨슨병 치매에 대한 2상 임상 연구

[0103] (PRESENCE, NCT03305809로 지칭됨)

[0104] 이 연구의 목적은 MDS-UPDRS에 의해 측정된 루이소체 치매(LBD) 환자에서 메비달렌의 운동 및 비운동 효과를 평가하는 것이었다. 메비달렌은 D1 수용체의 양성 알로스테릭 조절제(D1PAM)이다. D1 수용체 활성화는 인지 및 운동 기능을 개선시키고 전임상 및 임상 모델에서 각성을 향상시킨다. 12주 동안 진행된 2상 PRESENCE 연구는 인지 및 운동 기능, 수면, 기분 및 무감각을 포함하는 LBD와 관련된 기타 영역의 치료에 대한 메비달렌의 증상 효과를 평가하기 위해 설계되었다.

[0105] LBD를 갖는 참가자, 40 내지 85세의 참가자, 혼 및 야 점수가 0 내지 4인 참가자 및 몬트리올 인지 평가 점수가 10 내지 23인 참가자를 메비달렌 10 mg, 30 mg 또는 75 mg, 또는 위약에 매일 1회씩 1:1:1:1로 무작위화

되었다. 주요 인지 결과는 CDR-CoA였다. 2차 결과는 MDS-UPDRS 총점(파트 I 내지 III의 합)에서 기준치로부터 12주까지의 변화 및 MDS-UPDRS 파트 II(일상 생활의 운동 경험) 및 파트 III(운동 검사) 점수 둘 다에서의 변화를 포함하였다. 피로, 주간 졸음증, 환각, 우울한 기분 및 무감각의 파트 I 항목 및 운동 동요 및 운동이상증의 파트 IV 항목에 대한 분석은 또한 사전에 규정되어 있었다.

[0106] 하기에는 본원에 기재된 특정 용량의 치료 방법 및 투약 레지멘을 사용하여 PD에서 메비달렌을 연구하기 위한 프로토콜이 제공된다. 당업자는 이 실시예 1의 교시내용 및 본원에 제공된 다른 개시내용을 적용하고 본 발명의 추가의 용량 및 투약 레지멘과 유사한 연구를 수행할 수 있을 것이다.

[0107] 내약성이 좋은 환각 및/또는 치매 관련 정신병에 대한 치료는 여전히 미충족 의학적 요구로 남아 있다. 메비달렌은 비교적 짧은 기간(12주)의 만성적 매일 투약 기간에 환각 및/또는 치매 관련 정신병을 개선하는 것으로 본원에 기재된 바와 같이 최초로 관찰되었다. 증상 치료제로서 메비달렌은 환각 및/또는 치매 관련 정신병을 계속 앓고 있는 환자에게 중요하다.

[0108] PRESENCE 연구는 치료 12주에 걸쳐 위약에 대해 메비달렌의 3의 용량(매일 10 mg, 30 mg, 및/또는 75 mg(또는 중간 분석에 기초하여 50 mg) (QD) 경구 투약)을 평가하였다. 일차 결과는 인지의 척도였지만 또한 본원에 기재된 추가 평가변수를 평가하였다. PRESENCE는 12주 동안 치료된 경증 내지 중등도 파킨슨병 치매를 갖는 참가자에서 메비달렌의 안전성 및 효능(연구 약물의 3의 용량)을 평가하도록 파킨슨병 치매를 갖는 개체에서 무작위화된 위약 제어된 실험이었다.

[0109] HBEH 연구에는, 인지 기능의 감소에 의해 정의된 바와 같은 PD(문헌[Postuma et al. 2015]) 및 경증 내지 중등도 치매에 관한 개정 MDS 기준을 충족하는 대상체가 포함되었으며, 조사자의 의견으로는 이는 기능 장애를 발생시키고 MoCA 점수는 10 내지 23이었다(문헌[Trzepacz et al. 2015]). 개정 MDS 기준에 따라 PDD는 PD 진단에 비해 치매 발병 시기와 무관하게 치매의 존재 하에 진단될 수 있다. 루이소체를 갖는 치매(DLB)로 진단된 대상체는 MDS PD 기준을 충족시키면 PD를 또한 갖는 것으로 고려되어야 한다. 따라서, 대상체는 PD의 진단 전에, 진단 시 또는 진단에 후속하여 치매를 가질 수 있다. 현재의 연구는 PDD에서의 증상적 치료의 등록 실험(문헌[Emre et al. 2004])과 달리 이들의 치매의 시기에 기초하여 DLB에 대해 전통적인 기준(운동 발생 전에 또는 이의 1년 내의 치매)을 달리 충족시키는 일부 대상체를 포함할 수 있다(문헌[Mckeith et al. 2005]). 이 기준은 치매가 파킨슨 증상 전에 또는 이의 1년 내에 발생한다는 것이다. 이 1년 규칙(1-year rule)은 임의적이며 PD가 치매와 관련이 없다는 역사적 믿음에 기초한다; 그러나, 진단을 분할하는 이러한 기존의 접근법의 타당성에 대한 논란이 많아지고 있다(문헌[Berg et al. 2014]) 제안된 접근법을 지지하여 두 장애 모두는 다양한 임상학적 특징, 유전적 특징 및 병리학적 특징을 공유한다(문헌[Lippa et al. 2007; Postuma et al. 2009; Johansen et al. 2010]). DLB와 PDD 둘 다는 주요 시각지각 비정상과 함께 인지의 유사한 손상, 신호에 의한 기억의 개선 및 기타 등등과 연관된다. 둘 다는 주요 정신증, 신경이완 민감도 및 흥분상태의 변경과 연관된다. 전구 특징(예를 들어, 급속 안구 운동[REM] 수면 행동 장애, 후각 손실)은 병태 둘 다에서 동일하다. 우울증, 불안, 자율신경 기능이상 및 수면 장애를 갖는 비운동 증상은 둘 다에서 유사한 상대 빈도로 발생한다. 동일한 유전 돌연변이(알파-시누클레인 중복, 글루코세레브로시다아제 돌연변이)는 병태 중 어느 하나의 발생과 연관된다. 마지막으로, 이들은 뇌간 및 피질에서 알파-시누클레인 및 루체소체 형성으로 공유된 병리학을 갖는다. 따라서, HBEH 연구는, 인지 장애의 시기를 제외하면, 임상학적 및 병리학적으로 구분이 되지 않고 유사한 치료적 접근법에 반응할 가능성이 높다는 PDD 및 DLB에 관한 현재의 판단과 일치한다(문헌[Aarsland et al. 2004]; 문헌[Ballard et al. 2006]). 위약은 조사자 및 현장 직원 및 대상체에 맹검 방식으로 대조군으로서 포함되어, 생성된 안전성 데이터의 비편향된 평가를 허용하며, 이는 메비달렌과 위약 데이터 사이의 보다 강력한 비교를 허용할 것이다. 안전성 및 효능에 대한 투여량 노출 반응을 평가하도록 메비달렌의 3의 투여량 수준의 비교가 선택되었다. 초기 치료 동안 메비달렌의 효능 및 안전성의 자세한 평가를 제공하도록 초기 방문(3 방문 내지 7 방문)은 1주 간격으로 발생하도록 선택되었다. 12주의 투약 기간이 인지에 대한 유리한 효과가 관찰될 수 있는 최소 기간인 것으로 추정되면서 이 기간이 선택되었다.

[0110] 일차 목적은 12주 동안 매일 10 mg, 30 mg, 및/또는 75 mg(또는 중간 분석에 기초하여 50 mg) (QD) 경구 투여된 메비달렌이, 위약에 비해 경증 내지 중등도 PDD를 갖는 대상체에서 인지를 유의하게 개선할 것이라는 가설을 시험하는 것이었다. 일차 평가변수는 기준치부터 12주까지의 CDR-CCB의 CoA 복합 점수의 변화이다. 이차 목적은 하기에 기재되어 있다.

이차 효능 목적	이차 효능 평가변수
메비달렌의 전반적 효능을 평가하기 위해	기준치부터 12 주까지의 ADCS-CGIC 점수
인지 결과에 대한 메비달렌의 효능을 평가하기 위해	기준치부터 12 주까지의 CDR-CCB PoA 복합 점수의 변화
인지 결과에 대한 메비달렌의 효능을 평가하기 위해	기준치부터 12 주까지의 ADAS-Cog13 점수의 변화
인지 결과에 대한 메비달렌의 효능을 평가하기 위해	스크리닝부터 12 주까지의 MoCA 점수의 변화
신경정신병학적 증상에 대한 메비달렌의 효능을 평가하기 위해	기준치부터 12 주까지의 NPI 총 및 개별 항목 점수의 변화
주간 졸음증에 대한 메비달렌의 효과를 평가하기 위해	기준치부터 12 주까지의 ESS 점수의 변화
PD 중증도에 대한 메비달렌의 효과를 평가하기 위해	기준치부터 12 주까지의 MDS-UPDRS 총 점수(I 파트 내지 III 파트의 합)의 변화
기능 결과에 대한 메비달렌의 효능을 평가하기 위해	기준치부터 12 주까지의 PDAQ-15 총 점수의 변화
구어 유창성에 대한 메비달렌의 효과를 평가하기 위해	기준치부터 12 주까지의 D-KEFS 구어 유창성 시험 점수의 변화
안전성 목적	안전성 평가변수
투약의 제 1 일에 활력 징후의 급성 변화에 대한 메비달렌의 효과를 평가하기 위해	3 방문에서 연속 3 시점(1 일 중단 규칙)에 잠재적으로 임상학적으로 유의미한 활력 징후 기준을 충족시키는 대상체의 수
투약의 제 1 일에 SBP 에 대한 메비달렌의 효과를 평가하기 위해	연구 약물 투약의 제 1 일에 투약 후 0 부터 8 시간까지의 클리닉내(in-clinic) SBP 의 변화
투약의 제 1 일에 맥박에 대한 메비달렌의 효과를 평가하기 위해	연구 약물 투약의 제 1 일에 투약 후 0 부터 8 시간까지의 클리닉내 맥박의 변화
기준치부터 12 주까지의 SBP 에 대한 메비달렌의 효과를 평가하기 위해	기준치에서의 클리닉내 평균 SBP 부터 12 주에서의 평균 SBP 까지의 변화
기준치부터 12 주까지의 맥박에 대한 메비달렌의 효과를 평가하기 위해	기준치에서의 클리닉내 평균 맥박부터 12 주에서의 평균 맥박까지의 변화
약물동태학적 목적:	약물동태학적 목적:
PD 로 인한 경증 내지 중등도 치매를 갖는 대상체의 집단에서의 메비달렌의 PK 를 평가하기 위해	12 주에 메비달렌의 정상 상태 최저 혈장 농도

[0111]

[0112] 약어: ADAS-Cog13 = 13-항목 알츠하이머병 평가 척도 - 인지 하위척도; ADCS-CGIC = 알츠하이머병 협동 연구 - 전반적 임상의 인상 변화; CDR-CCB = 인지 약물 연구 - 컴퓨터 인지 종합테스트(Computerized Cognition Battery); CoA = 집중의 연속성(Continuity of Attention); D-KEFS = 델리스-카플란 실행 기능 시스템(Delis-Kaplan Executive Function System); ESS = 엡워스 졸음증 척도(Epworth Sleepiness Scale); MDS-UPDRS = 운동 장애 협회의 미국 파킨슨병 등급 척도; MoCA = 몬트리올 인지 평가;

[0113] NPI = 신경정신병학적 목록; PD = 파킨슨병; PDD = 파킨슨병 치매; PDAQ-15 = 펜 파킨슨 일일 활동 질문지-15; PK = 약물동태학; PoA = 주의력; QD = 1일 1회; SBP = 수축기 혈압.

[0114] **참고문헌:**

[0115] Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, Obeso J, Marek K, Litvan I,

[0116] Lang AE, Halliday G, Goetz CG, Gasser T, Dubois B, Chan P, Bloem BR, Adler CH,

[0117] Deuschl G. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. Mov Disord.

[0118] 2015;30(12):1591-1601.

[0119] Trzepacz PT, Hochstetler H, Wang S, Walker B, Saykin AJ; Alzheimer's Disease

[0120] Neuroimaging Initiative. Relationship between the Montreal Cognitive Assessment and

[0121] Mini-mental State Examination for assessment of mild cognitive impairment in older adults.

[0122] BMC Geriatr. 2015;15:107.

[0123] Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP, Durif F, Kulisevsky J,

[0124] van Laar T, Lees A, Poewe W, Robillard A, Rosa MM, Wolters E, Quarg P, Tekin S, Lane
[0125] R. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. N Engl J Med.
[0126] 2004;351(24):2509-2518.
[0127] McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, Cummings J, Duda JE,
[0128] Lippa C, Perry EK, Aarsland D, Arai H, Ballard CG, Boeve B, Burn DJ, Costa D, Del Ser T,
[0129] Dubois B, Galasko D, Gauthier S, Goetz CG, Gomez-Tortosa E, Halliday G, Hansen LA,
[0130] Hardy J, Iwatsubo T, Kalaria RN, Kaufer D, Kenny RA, Korczyn A, Kosaka K, Lee VM,
[0131] Lees A, Litvan I, Londos E, Lopez OL, Minoshima S, Mizuno Y, Molina JA,
[0132] Mukaetova-Ladinska EB, Pasquier F, Perry RH, Schulz JB, Trojanowski JQ, Yamada M;
[0133] Consortium on DLB. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report
[0134] of the DLB Consortium. Neurology. 2005;65(12):1863-1872.
[0135] Berg D, Postuma RB, Bloem B, Chan P, Dubois B, Gasser T, Goetz CG, Halliday GM, Hardy
[0136] J, Lang AE, Litvan I, Marek K, Obeso J, Oertel W, Olanow CW, Poewe W, Stern M,
[0137] Deuschl G. Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the
[0138] definition of Parkinson's disease. Mov Disord. 2014;29(4):454-462.
[0139] Lippa CF, Duda JE, Grossman M, Hurtig HI, Aarsland D, Boeve BF, Brooks DJ, Dickson DW, Dubois B, Emre M, Fahn S, Farmer JM, Galasko D, Galvin JE, Goetz CG, Growdon JH,
[0140] Gwinn-Hardy KA, Hardy J, Heutink P, Iwatsubo T, Kosaka K, Lee VM, Leverenz JB,
[0141] Masliah E, McKeith IG, Nussbaum RL, Olanow CW, Ravina BM, Singleton AB, Tanner
[0142] CM, Trojanowski JQ, Wszolek ZK; DLB/PDD Working Group. DLB and PDD boundary
[0143] issues: diagnosis, treatment, molecular pathology, and biomarkers. Neurology. 2007;68(11):812-819.
[0144] Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Montplaisir JY. Idiopathic REM sleep behavior disorder in the transition to degenerative disease. Mov Disord. 2009;24(15):2225-2232.
[0145] Johansen KK, White LR, Sando SB, Aasly JO. Biomarkers: Parkinson disease with dementia
[0146] and dementia with Lewy bodies. Parkinsonism Relat Disord. 2010;16(5):307-315.
[0147] Aarsland D, Ballard CG, Halliday G. Are Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies the same entity? J Geriatr Psychiatry Neurol. 2004;17(3):137-145.
[0148] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th
[0149] ed. Washington, DC; 2013.
[0150] Ballard C, Ziabreva I, Perry R, Larsen JP, O'Brien J, McKeith I, Perry E, Aarsland D.
[0151] Differences in neuropathologic characteristics across the Lewy body dementia spectrum.
[0152] Neurology. 2006;67(11):1931-1934.
[0153] Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M., Leirer VO. Development and
[0154] validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. J Psychiatr Res.
[0155] 1983;17:37-49.
[0156] Sheikh JI, Yesavage JA. Geriatric Depression Scale (GDS): Recent evidence and development

[0157] of a shorter version. Clin Gerontologist. 1986;5:165-173.

[0158] 연구 설계의 요약: I7S-MC-HBEH(HBEH) 연구는 경증 내지 중등도 PDD를 갖는 대상체에서 12주에 걸쳐 위약과 메비달렌의 3의 투여량(1일 1회[QD] 경구로 투여된 10 또는 30 또는 75 mg[또는 중간 분석을 기준으로 50 mg])을 비교하는 다기관, 무작위화, 이중 맹검, 병행 그룹, 위약 제어된, 고정 투여량, 2a상 연구이다. 연구는 최소 7일 및 14일까지의 스크리닝 기간(1 내지 2 방문), 최소 11일 및 17일까지의 치료전(pretreatment) 기간(2 내지 3 방문), 12주 치료 기간(3 내지 11 방문) 및 14주 안전성 추적관찰 기간(11 내지 801 방문 또는 조기 종료[ET]/불연속[DC] 방문 내지 801 방문)을 포함하였다. 가입 기준을 충족시키는 대상체는 메비달렌(10 또는 30 또는 75 mg QD) 또는 위약에 1:1:1:1 비율로 무작위화될 것이다. 연구의 일차 목적은 12주 동안 메비달렌 투여가 위약과 비교하여 경증 내지 중등도 PDD를 갖는 대상체에서 기준치부터 12주까지의 인지 약물 연구 컴퓨터 인지 종합테스트(CDR-CCB)의 집중의 연속성(CoA) 복합 점수의 변화에 의해 측정된 것처럼 인지를 상당히 개선할 것이라는 가설을 시험하는 것이다. CoA는 PDD를 갖는 대상체에서 이전의 실험에서 유의미한 치료 효과를 입증하였다(문헌[Wesnes et al. 2005]; 문헌[Rowan et al. 2007]).

[0159] 치료 아암 및 기간: HBEH 연구는 12주에 걸쳐 위약과 경구로 QD 투여된 메비달렌 10 mg, 30 mg 및 75 mg(또는 중간 분석에 기초하여 50 mg)의 비교를 수반한다. 대상체의 수: 치료 그룹당 340개의 무작위화되고 추정된 총 85명의 평가 가능한 대상체를 달성하도록 대략 400명의 대상체가 스크리닝될 것이다.

[0160] 통계 분석:

[0161] 효능 분석: 평가 가능한 환자 집단(EPP: evaluable patient population)에서의 모든 대상체는 효능 분석에 고려될 것이다. 모든 대상체가 12주 치료를 마칠 때 CoA에 대한 일차 분석이 생길 것이다. CoA의 분석은 베이지안 MMRM 모델을 이용할 것이다. 베이지안 분석은 모델에서 모든 기간에 대해 무정보적 분포를 사용할 수 있다. 이들은 0을 중심으로 하는 확산 정규 분포일 것이다. 분산 선행 조건은 역감마 분포를 따를 것이다. SAP에서 베이지안 분석의 추가의 상세내용이 제공될 것이다. MMRM 모델은 투약 1주, 2주, 4주, 6주, 8주, 10주 및 12주 후 연구에 걸쳐 평가된 종적 데이터를 설명할 것이다. 기준치부터 12주까지의 CoA의 변화는 종속 변수일 것이다. 모델은 고정 효과(기준치 값, 치료, 방문) 및 무선 효과(대상체) 및 상호작용 조건(방문별 치료, 방문별 기준치 값)을 포함할 것이다. 모델에서 비구조화된 분산 구조가 적용될 것이지만, 이것이 만나지 않으면, 다른 적합한 구조가 조사될 것이다. 일차 비교는 기준치로부터 12주 변화 동안 치료와 위약 사이의 대조(최소 자승 평균의 차이)일 것이다. 2차 유효성 결과: 알츠하이머병 공동 연구의 총 점수(또는 종합 값)의 12주 시점에서 기준치로부터의 변화 - 임상의 전반적인 변화 인상(ADCS-CGIC), CDR-CCB 주의력(PoA), 13개 항목 알츠하이머병 평가 척도 - 인지 하위 척도(ADAS-Cog13), 몬트리올 인지 평가(MoCA), 신경정신행동검사(NPI: Neuropsychiatric Inventory), 엡워스 졸음증 척도(ESS: Epworth Sleepiness Scale), 운동 장애 학회의 통합 파킨슨병 평가 척도(MDS-UPDRS: Movement Disorder Society's Unified Parkinson's Disease Rating Scale), Penn Parkinson의 일일 활동 설문지 15(PDAQ-15: Penn Parkinson's Daily Activities Questionnaire 15) 및 델리스-카플란 실행 기능 시스템(D-KEFS: Delis-Kaplan Executive Function System)은 상기와 동일한 분석 방법을 따를 것이다.

[0162] 일부 척도(예를 들어, ADAS-Cog)의 누락된 기록이 통계 분석 계획에 상세한 것처럼 귀속될 것이다. 귀속이 수행되지 않는 척도에 대해, 어떠한 항목을 누락하면, 그 항목을 수반하는 임의의 총계 또는 합계는 누락으로 여겨질 것이다. 다중 비교를 위한 조정은 수행되지 않을 것이다.

[0163] 안정성 분석: 안전성 분석은 안전성 집단에 기초하고, 분석은 하기의 목록 및/또는 요약을 포함할 것이다: 이상반응(AE: adverse event), 심각한 이상반응(SAE: serious advese event), 치료 응급 이상반응(TEAE: treatment-emergent adverse event), 실험실 측정치, 활력 징후, 심전도 판독 및 3 방문에서 연속 3 시점(1일 중단 규칙)에 잠재적으로 임상학적으로 유의미한 활력 징후 기준을 충족시키는 대상체의 수. 치료전부터 연구 약물 투약의 제1일(V3)에 측정된 투약 후 8시간까지의 클리닉내 혈압(BP) 및 맥박의 변화를 비교하도록 혼합 모델 반복 측정 분석이 사용될 것이다. 기준치 분석으로부터의 변화에서 2의 기준치가 여겨질 것이다: V3 치료전 값 및 2 방문으로부터의 시간 일치 기준치(시간당 값 0 내지 6시간). 제2 기준치에 대해, V3, 7시간 및 8시간 시점은 이들의 기준치 값으로서 V2 6시간 시점을 이용할 것이다. 기준치 분석으로부터의 별개의 변화가 각각의 기준치 접근법에 대해 완료될 것이다. V2(매일 평균 0 내지 6시간)부터 6주/8 방문 및 12주/11 방문(매일 평균 0 내지 6시간)까지의 클리닉내 BP 및 맥박의 변화를 비교하도록 혼합 모델 반복 측정 분석이 또한 사용되어, 투약 12주에 걸쳐 BP 및 맥박의 변화가 평가될 것이다.

[0164] 약물동태학(PK: pharmacokinetics): 연구 약물의 적어도 1 용량을 받고 1의 측정 가능한 농도를 갖는 대상체에

서 약물동태학적 분석이 수행될 것이다.

[0165] 비선형 혼합 효과 모델링(NONMEM: nonlinear mixed effects modeling) 또는 다른 적절한 소프트웨어를 사용하여 모델 기반 접근법을 구현하여 PK 매개변수를 추정할 수 있다.

[0166] 연구 동안 수집된 추가의 평가변수 및 바이오마커 데이터가 탐색적 방식으로 평가될 수 있다.

[0167] 중간 분석: 각각의 치료에서 3 방문에서 연속 3 시점(1일 중단 규칙)에 잠재적으로 임상학적으로 유의미한 활력 징후 기준을 충족시키는 대상체의 수에서 안전성 중간 분석이 수행될 것이다. 이는 50명, 100명 및 150명의 대상체가 3 방문을 마친 후 수행될 것이다. 위약과 비교하여 75 mg 메비달렌에 대한 1일 중단 규칙을 충족시키는 대상체의 비율의 차이가 0.3 초과인 60% 초과의 확률이 있으면, 75 mg 용량 수준은 후속하여 등록한 대상체에 대해 50 mg으로 대체될 것이다. 이미 75-mg 용량을 복용하고 1일 중단 규칙을 통과한 사람들은 75 mg을 유지하게 될 것이다. 다른 용량에서 1일 중단 규칙을 충족시키는 대상체의 허용 불가능한 비율의 경우에 내부 평가 위원회(IAC: Internal Assessment Committee)의 결정으로, 후속하여 무작위화된 대상체에 대해 용량 조정이 수행될 수 있다. 이 안전성 중간 분석의 시기에 추가의 효능 분석이 수행될 수 있다. 170명의 무작위화된 대상체가 11 방문(12주) 평가를 완료할 때 안전성 및 효능 중간 분석이 수행될 것이다. 중간 의사결정에 모든 잠재적인 효능 분석이 사용될 수 있지만, 연구를 중단하도록 설계되지 않는다.

[0168] HBEH 연구는 경증 내지 중등도 PDD를 갖는 40세 내지 85세의 남성 및 여성을 포함할 것이다. 대상체는 등록(1 방문) 시 모든 하기 기준을 충족시키는 경우에만 연구에 포함되기에 적격이다(포함 기준 [6] 내지 [10]이 충족되거나 추가의 방문[들]에 있어야 함에 주목한다):

[0169] 대상체의 유형 및 질병 특성: [1] 40 내지 85세(포함)의 남성 및 여성 대상체. [2] 적어도 2년의 PD 증상으로 MDS 기준(문헌[Postuma et al. 2015])에 따른 특발성 PD를 갖는다. [3] 조사자의 의견으로는 기능 장애를 발생시키는, 인지 기능의 감소에 의해 정의된 바와 같은 치매를 갖는다. [4] 스크리닝의 시기에 10 내지 23의 MoCA 점수를 갖는다. [5] 개정 혼 및 야(Modified Hoehn and Yahr) 병기 1 내지 병기 4이다. [6] 앉은 자세에서 3의 순차적인 BP/맥박 측정에 의해 결정된 것처럼 1 방문 및 3 방문에 BP 또는 맥박을 갖는다:

[0170] 60세 미만의 대상체에 대해 앉은 자세에서의 140 mmHg 이하의 평균 수축기 혈압(SBP), 90 mmHg 이하의 평균 이완기 BP 및 90 비트/분 이하의 평균 맥박, 및 3의 SBP 측정의 각각은 180 mmHg 미만이어야 한다.

[0171] 60세 이상의 대상체에 대해 앉은 자세에서의 150 mmHg 이하의 평균 SBP, 90 mmHg 이하의 평균 이완기 BP 및 90 비트/분 이하의 평균 맥박, 및 3의 SBP 측정의 각각은 180 mmHg 미만이어야 한다.

[0172] 하기 PD 중증도 및 인지 평가, 및 콜롬비아-자살 중증도 등급 척도(C-SSRS)는 대상체 적격성 평가의 일부로서 1 방문에 수행될 것이다: 파킨슨병 등록 개체에 대한 운동 장애 협회(MDS) 임상 진단 기준은 임상학적으로 그럴듯한 PD에 대한 MDS 기준을 충족시킬 것이다(문헌[Postuma et al. 2015]). 대상체는 휴식 진전 및/또는 강직을 가지며 운동완서를 가져야 한다. 대상체는 부록 5에 기재된 어떠한 절대 배제 기준을 갖지 않아야 한다. 대상체는 2개 초과의 적색 플래그의 존재를 갖지 않아야 한다; 1개의 적색 플래그가 존재하면 이것은 1개의 지지 기준에 의해 상쇄되어야 하고, 2개의 적색 플래그가 존재하면 이것은 2개의 지지 기준에 의해 상쇄되어야 한다.

[0173] 대상체는 PD에 대한 기준을 충족시키는 것 이외에 하기 기재된 바대로 치매에 대한 기준을 충족시켜야 한다(몬트리올 인지 평가[MoCA] 척도). MDS 기준은 PD에 대한 배제 기준으로서 치매를 고려하지 않고, 따라서 PD의 운동 특징의 발생에 비해 치매의 시기에 제한이 없을 것이다.

[0174] 개정 혼 및 야 척도: 등록된 개체는 스크리닝 시 혼 및 야 병기 1 내지 병기 4여야 한다. 혼 및 야 척도(문헌[Hoehn and Yahr 1967])는 PD의 증상 진행을 기재하도록 사용된다. 이 척도는 원래 1967년에 기재되었고 병기 1 내지 병기 5를 포함하였다. PD의 중간 과정을 처리하기 위해 병기 1.5 및 병기 2.5의 추가에 의해 이것은 이후 개정되었다. 개정 혼 및 야 척도는 하기와 같다: 병기 0: 질환의 징후 무, 병기 1: 일측 질환, 병기 1.5: 일측과 축 관여, 병기 2: 균형 손상 없이 양측 질환, 병기 2.5: 당기기 시험에서 회복하며 경증 양측 질환, 병기 3: 경증 내지 중등도 양측 질환; 약간의 자세 불안정성; 신체적으로, 독립적, 병기 4: 중증 장애; 여전히 보조 없이 걷거나 설 수 있음, 병기 5: 보조가 없으면 휠체어 의존 또는 침상 생활.

[0175] 몬트리올 인지 평가 척도: 등록된 개체는 스크리닝 시 10 내지 23의 MoCA 점수를 가져야 한다.

[0176] 노인 우울 척도: 등록된 개체는 스크리닝 시 6 이하의 노인 우울 척도 - 숏폼(GDS-S) 점수를 가져야 한다. GDS는 노인에서 우울증의 현장 실행된 설문지이다(문헌[Yesavage et al. 1983]). 사용자는 "예/아니오" 형식으로 반응한다. 이것은 원래 30개 항목 척도(롱폼)로 개발되었지만, 이후에 15항목 척도(숏폼)로 단축되었고, 이는

대략 5분 내지 7분에 완료될 수 있다(문헌[Sheikh and Yesavage 1986]). 15개의 항목 중에서 10개는 "예"라고 답할 때 우울증을 나타내고, 5개는 "아니오"라고 답할 때 우울증을 나타낸다.

[0177] 콜롬비아-자살 중증도 등급 척도 - 아동 버전: C-SSRS는 상응하는 평가 기간 동안 자살 관련 생각 및 행동의 발생, 중증도 및 빈도를 포착하는 척도이다. 스크리닝 평가로 본원에 포함된 C-SSRS는 섹션 9.4.4.에 자세히 기재되어 있다. C-SSRS "기준치" 버전은 스크리닝 시 사용될 것이고, 그 발견은 기준치 평가를 구성할 것이다. C-SSRS는 인지 및 기능 평가 후 대상체에 실행될 것이다. 척도를 실행할 때 대상체로부터의 반응이 고려될 것이다. 대상체가 이 기준치 평가에서 자살 관념 또는 행동을 가지는 것으로 결정되면, 대상체가 무작위화되지 않을 것이고, 연구를 중단할 것이다.

[0178] [표 1]

[0179] **PRESENCE에서 관찰된 환각 및 정신병에 대한 메비달렌의 용량 의존적 효과.**

[0180] 하기 표는 P 값(치료 차이 대 위약) 및 효과 크기 = 12주에서의 VAR-COV 매트릭스로부터의 LS평균 차이/SD와의 치료 차이를 갖는 기준치로부터 12주까지의 LS평균 변화 차이로서 제시된 MDS-UPDRS 파트 I, 항목 수준 데이터를 제공한다.

[0181]

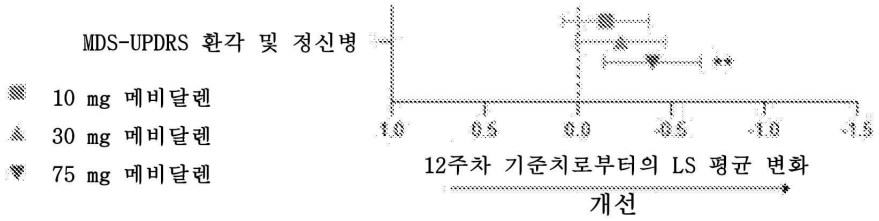
10 mg 메비달렌			30 mg 메비달렌			75 mg 메비달렌		
LS 평균 변화 차이	P 값	효과 크기	LS 평균 변화 차이	P 값	효과 크기	LS 평균 변화 차이	P 값	효과 크기
-0.15	0.208	-0.221	-0.23	0.058	-0.348	-0.4	0.002	-0.6

[0182] PRESENCE 시험은 또한 혈압과 심박수의 급격한 증가와 10 mg과 30 mg의 저용량에서 이러한 효과의 조절을 반영하여 심혈관 효과가 관찰된다는 증거를 제공하였다. 그러나, 75 mg 용량에서의 부작용 프로필과 심혈관 영향으로 인해 더 높은 용량의 임상적 유용성이 제한될 수 있다. 여기서, 본 발명의 바람직한 투약 레지멘은 환각 및/또는 치매 관련 정신병의 예방 및/또는 치료를 위해, 매일 10 mg 내지 50 mg이다.

[0183] 상기 표 1에 제시된 데이터는 표시된 용량으로 메비달렌을 매일 투여한 후 환각 및/또는 정신병을 예방 및/또는 감소시키는 치료 효과의 증거를 제공한다. 또한 도 1을 참조한다. 효과는 연구된 다른 평가변수가 유사한 용량 의존적 반응을 나타내지 않았다는 점에서 놀랍고 구체적인 반응을 나타낸다(예를 들어, 무감각, 불안한 기분 및 우울한 기분 측정에 대한 MDS-UPDRS 파트 I, 항목 수준 데이터는 용량 의존적 치료 효과를 나타내지 않았다). 본원에 기재된 메비달렌의 투여는 파킨슨병 치매(PDD), 루이소체 치매(DLB), 알츠하이머병(AD), 혈관성 치매(VaD) 및 전두측두엽 치매(FTD)와 같은 신경퇴행성 장애를 포함하는 다양한 병리학적 상태에서 발생하는 환각 및/또는 치매 관련 정신병을 치료하기 위한 신규한 접근법을 제공한다. 임상 데이터 및 상당한 규모의 연구는, 근본적인 치매 하위 유형과 무관하게 정신병적 증상이 나타날 수 있음을 시사한다. 메비달렌을 사용한 현재의 치료 방법은 다양한 신경정신병적 장애, 및 특히 치매 장애에서 발생하는 환각 및/또는 정신병을 치료하기 위해 고안된다. 본원에 기재된 방법은 앞서 언급된 신경퇴행성 상태를 갖는 환자에게 특히 유용하며, 환자는 환각 및/또는 정신병을 경험하는 것으로 추가로 진단되었다. 환각 및 정신병을 위해 본원에 개시된 바와 같이 신경퇴행성 질병에서 신경정신과적 징후 및 증상의 개선은 간병인의 부담 감소, 삶의 질 향상 및 요양시설 간호나 중증 치매로의 잠재적으로 진행 지연을 포함하여 영향을 받은 환자의 돌봄을 위한 다양한 일어날 수 있는 실제 임상적 이점을 제공할 것으로 예상된다.

도면

도면1



**P<0.01, 다중성에 대한 보정이 수행되지 않았다.