



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2022-0163997  
(43) 공개일자 2022년12월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 31/495* (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
*A61K 31/495* (2013.01)  
*A61P 25/00* (2018.01)  
(21) 출원번호 10-2022-7037929  
(22) 출원일자(국제) 2021년04월02일  
심사청구일자 없음  
(85) 번역문제출일자 2022년10월28일  
(86) 국제출원번호 PCT/IB2021/000207  
(87) 국제공개번호 WO 2021/198778  
국제공개일자 2021년10월07일  
(30) 우선권주장  
20167895.0 2020년04월03일  
유럽특허청(EPO)(EP)  
20185247.2 2020년07월10일  
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인  
하. 룬드벡 아크티에셀스카브  
덴마크 디케이-2500 발뷔 오티리아바이 9  
(72) 발명자  
포레이 카를로스  
덴마크 2500 발뷔 오티리아바이 9 하. 룬드벡 아  
크티에셀스카브 씨/오  
크리스텐센 미사엘 크론크비스트  
덴마크 2500 발뷔 오티리아바이 9 하. 룬드벡 아  
크티에셀스카브 씨/오  
플로레아 이오아나  
덴마크 2500 발뷔 오티리아바이 9 하. 룬드벡 아  
크티에셀스카브 씨/오  
(74) 대리인  
특허법인코리아나

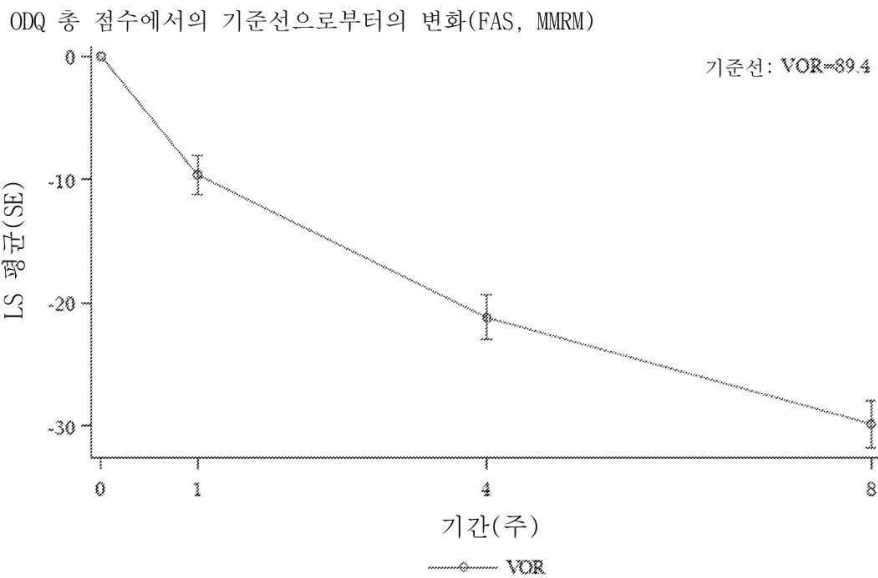
전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 발명의 명칭 정서적 둔마의 예방 또는 치료를 위한 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진

**(57) 요약**

본 발명은 환자에서 정서적 둔마를 예방, 감소 또는 치료하기 위한 용도를 비롯한 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐] 피페라진의 치료 용도에 관한 것이다.

**대표도 - 도2**



## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

환자에서의 정서적 둔마(emotional blunting)의 예방, 감소 또는 치료에 사용하기 위한 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 환자는 CNS 질병 또는 장애를 앓고 있는 것인, 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 환자는 CNS 질병 또는 장애의 일부로서 정서적 둔마를 경험하는 것인, 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

#### 청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서, 상기 환자는 상기 CNS 질병의 치료를 위한 약을 이전에 투여받은 경험이 있거나 여전히 투여받고 있는 것인, 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

#### 청구항 5

제4항에 있어서, 상기 약은 정서적 둔마의 증상 및 징후를 초래하며, 이때 정서적 둔마로 인해 상기 약을 중단했거나 중단해야 하는 것인, 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

#### 청구항 6

제2항 또는 제3항에 있어서, 상기 CNS 질병 또는 장애는 정신병, 조현병, 분열정동형 장애(schizoaffective disorder), 정신분열형 장애(schizophreniform disorder), 긴장증(catatonia), 망상 장애와 같은 정신 장애; 양극성 장애(bipolar disorder), 순환기분장애(cyclothymic disorder), 주요 우울증(major depression), 기분부전증(dysthymia), 월경전 불쾌 장애(premenstrual dysphoric disorder)와 같은 기분 장애(mood disorder); 및 물질 사용 장애로부터 선택되는 것인, 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

#### 청구항 7

제4항 또는 제5항에 있어서, 상기 CNS 질병 또는 장애는 PTSD, 주요 우울 장애(MDD) 및 주요 우울 에피소드(MDE)를 비롯한 우울증, 인지 장애, 조현병, 정신병, 파킨슨병, 자폐증, 혈관성 치매 및 다계통 위축증으로부터 선택되는 것인, 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

#### 청구항 8

제2항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CNS 질병 또는 장애는 주요 우울 장애 및 조현병으로부터 선택되는 것인, 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

#### 청구항 9

제4항 또는 제5항에 있어서, 상기 약은 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI) 또는 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRI)인 것인, 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

#### 청구항 10

제4항 또는 제5항에 있어서, 상기 CNS 질병 또는 장애는 주요 우울 장애 및 조현병으로부터 선택되고, 상기 약

은 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI) 또는 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRI)인 것인, 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 11**

제9항 또는 제10항에 있어서, 상기 약은 에스시탈로프람(Escitalopram), 플루옥세틴(Fluoxetine), 파록세틴(Paroxetine), 설트랄린(Sertraline), 벤라팍신(Venlafaxine), 데스벤라팍신(Desvenlafaxine) 및 둘록세틴(Duloxetine)으로부터 선택되는 것인, 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 12**

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 옥스포드 우울증 설문지(ODQ)에서 30 초과의 총 점수를 갖는 것인, 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 13**

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약학적으로 허용 가능한 염은 브롬화수소산 염, 락트산 염 및 피로글루타메이트 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 14**

제13항에 있어서, 상기 약학적으로 허용 가능한 염은 브롬화수소산( $\alpha$ ) 염, 브롬화수소산( $\beta$ ) 염 또는 브롬화수소산( $\gamma$ ) 염으로부터 선택되는 것인, 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 15**

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 5 mg, 약 10 mg 또는 약 20 mg의 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐] 피페라진 단위 투여량으로 투여되는 것인, 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 16**

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 5 mg/일, 약 10 mg/일 또는 약 20 mg/일의 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 투여량으로 투여되는 것인, 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 17**

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 경구용 정제 또는 경구용 점적액으로서 투여되는 것인, 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2020년 4월 3일자로 출원된 유럽 출원 제20167895.0호 및 2020년 7월 10일자로 출원된 유럽 출원 제20185247.2호에 대한 우선권을 주장하고, 이의 각각의 전문은 본원에 그 전체가 참고로 포함된다.

[0003] 참고를 통한 포함

[0004] 본원에서 인용된 모든 특허, 특허 출원 및 공개물은 본원에 기술된 발명 일자 현재로서 본원에서 당업자에게 알려져 있는 바와 같은 선행 기술분야를 보다 상세하게 설명하기 위해 그 전체가 참고로 포함된다.

[0005] 발명의 기술분야

[0006] 본 발명은 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아미드)-페닐] 피페라진의 치료 용도에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0007] 주요 우울 장애("MDD"), 주요 우울 에피소드("MDE"), 조현병 또는 외상후 스트레스 장애("PTSD")와 같은 CNS 장애 및 병태는 불능화 및 재발성 질병으로서, 전 세계적으로 널리 퍼져 있다. 이들 환자들 중 일부는 행복 또는 근심을 느끼는 능력과 같이 일상 생활의 정상적인 부분인 감정에 있어 제한을 경험한다.

[0008] MDD는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제("SSRI") 및 세로토닌-노르아드레날린 재흡수 억제제("SNRI")를 이용하여 치료될 수 있는 중증의 재발성 및 불능화 질병이다. 그러나, 모든 환자들 중 대략 50%만이 우울 증상 해결 측면에서 이들 요법에 대한 부분적인 반응을 나타낸다(문헌[Rush *et al.*, *Am. J. Psychiatry* (2006), 163, 1905~1917](본원에서 그 전체가 참고로 포함됨)).

[0009] 또한, SSRI 또는 SNRI를 사용하여 치료된, MDD를 갖는 모든 환자들 중 약 50%는 약물 치료와 관련이 있는 어느 정도의 정서적 둔마를 보고한 적이 있다(문헌[Goodwin *et al.*, *Journal of Affective Disorders*, (2017), 221, 31~35]; 문헌[Bolling and Kohlenberg, (2004), 73, 380~385(각각은 본원에서 그 전체가 참고로 포함됨)]). 정서적 둔마는 정서적 무관심 및 분리(detachment), 반응성 감소, 낮은 동기부여 및 무감동(apathy)으로서 임상적으로 나타나는 감정 제한을 특징으로 하는 병태이다(문헌[Price J, Cole V, Goodwin GM., *Br. J. Psychiatry*, (2009), 195(3), 211~217](본원에서 그 전체가 참고로 포함됨)). 정서적 둔마를 갖는 사람들은 무감각한 느낌, 덜 웃거나 덜 울게 되는 느낌, 이들이 향유했던 것을 향유할 수 없다는 느낌, 보다 낮은 연민, 타인에 대해 무관심한 느낌을 보고한다. 또한, 이들은 종종 창작 활동에 대한 영감 또는 열정을 잃는 것과 사회적 책임이나 다른 사람들에 대한 배려가 줄어들음을 느끼는 것에 대한 불평을 한다.

[0010] 전 세계적으로 15%의 유병률을 갖는 MDD는 1차 또는 2차 치료로서 SSRI 또는 SNRI와 같은 흔히 사용되는 항우울제를 이용하여 치료된다. SSRI는 수년 동안 우울증 및 불안과 같은 많은 중추 신경계("CNS") 질병의 치료를 위해 의사가 선호하고 있으며, 이는 이들이 효과적이고, 이전 세대의 CNS 약물, 즉 소위 삼중 환형 항우울제와 비교하여 유리한 안전성 프로파일을 갖기 때문이다. SSRI 및 SNRI와 같은 항우울제를 이용한 MDD의 치료에서 기인한 알려진 유해 이벤트는 수면 패턴의 변화, 성적 기능의 변화, 두통 및 체중 증가이다. 임상 시험에서 덜 흔하게 조사된 부작용은 이들 약(조현병의 치료에서 사용되는 항정신병 약제를 또한 포함함)을 복용하는 환자가 경험하는 감정의 둔마이다.

[0011] 현재, 대부분의 이용 가능한 항정신병약은 조현병의 양성 증상을 개선시키는 반면, 음성 증상 및 인지 기능 장애를 적절히 관리하지 못 한다. 이로 인해 지속적인 음성 증상을 앓고 있는 최대 35% 내지 40%의 조현병 환자의 소집단에 대한 치료 선택안을 만족시키기 위한 유의한 미충족 요구가 존재한다(문헌[Mucci A. *et al.*, *Schizophr. Res.*, (2017), 186, 19~28]; 문헌[Rabinowitz J. *et al.*, *Schizophr. Res.*, (2013), 150(2-3), 339~342](각각은 본원에서 그 전체가 참고로 포함됨)). 부실하게 관리되는 음성 증상은 또한 이들의 양성 증상과 관련하여 임상적으로 안정한 것으로 간주되는 50% 내지 60%의 조현병 환자에서 존재하며, 이는 이러한 환자 그룹에서 기능 장애의 주요 근원으로 여겨진다(문헌[Bobes J. *et al.*, *J. Clin. Psychiatry*, (2010), 71(3), 280~286](본원에서 그 전체가 참고로 포함됨)).

[0012] 게다가, 대부분의 이용 가능한 항정신병약은 추체외로계 증상(extrapyramidal symptom; "EPS")과 같은 심각한 부작용을 야기하는 것으로 알려져 있다. 따라서, 보다 양호한 부작용 프로파일뿐만 아니라, 음성 및 인지 증상에 대한 효능이 개선된 CNS 활성 약물에 대한 연구는 특히 조현병에서 지속적인 음성 증상, 지속적인 주요 음성 증상 및/또는 인지 기능 장애를 앓고 있는 환자에 대한 보다 양호한 치료 선택안의 개발에 중요하다. 이 같은 새로운 치료는 또한 음성 증상 및 인지 장애를 앓고 있는 비-조현병 환자에 유리한 것으로 입증될 수 있다.

[0013] 정서적 둔마는 환자가 직장 생활, 사회 생활 및 가정 생활에서의 환자 기능에 영향을 미치며, 따라서 완전한 기능 회복을 방해하므로 임상적으로 중요하다. 예를 들어, 정서적 둔마를 경험한 환자는 경제적 문제 또는 직장/학교에서 문제를 초래할 수 있는 책임성을 회피 또는 무시할 수 있으며, 가정 생활 또는 육아의 질의 저하를 경험할 수 있다. 따라서, 정서적 둔마는 환자에게 부담이 되며, 건강 관련 삶의 질 및 일상 기능에 악영향을 미친다(문헌[Price *et al.*, 2009](상기 참조)). 연구에 따르면 MDD가 재발했거나 기능 손상과 함께 만성 조현병을 갖는 환자는 재발 위험성이 보다 높은 것으로 나타나므로 기능 손상 및 잔여 증상(예를 들어, 정서적 둔마)이 중요하다(문헌[Bobes J. *et al.*, 2010](상기 참조)).

[0014] 정서적 둔마 및 무쾌감증(anhedonia)은 중추 도파민성, 중간변연 및 중피질 보상 회로 경로 교란의 원인인 것으로 나타났다(문헌[Pan *et al.*, *Curr. Pharm. Des.* (2017), 23, 2065~2072]; 문헌[Sternat and Katzman,

Neuropsychiatr. Dis. Treat. (2016), 12, 2149~2164](각각은 본원에서 그 전체가 참고로 포함됨)). 무쾌감증은 쾌감을 경험하는 능력이 감소한 상태이며, 약 75%의 환자에서 보고된 흔한 MDD 증상이고(문헌[Franken *et al.*, J. Affect. Disord. (2007), 99, 83~89](본원에서 그 전체가 참고로 포함됨); 문헌[Sternat and Katzman, 2016](상기 참조)), 조현병 환자의 음성 증상의 일부이다(문헌[Mucci A. *et al.*, Schizophrenia Research, (2017), 186, 19~28]; 문헌[Rabinowitz J. *et al.*, Schizophr Res., (2013) 150(2-3), 339~342](각각은 본원에서 그 전체가 참고로 포함됨)). 이는 쾌락 어조(hedonic tone)에 따라 달라지며, 여기서 낮은 쾌락 어조는 기쁨을 경험하여, 무쾌감증의 가능성을 증가시키는 능력의 감소를 나타낸다(문헌[Franken *et al.*, 2007(상기 참조)). 무쾌감증 및 보상 회로 경로 손상은 보다 나쁜 예후 및 자살의 치료 반응과 연관이 있다(문헌[Buckner *et al.*, Psychiatry Res., (2008), 159, 25~30]; 문헌[Uher *et al.*, Psychol Med (2012), 42, 967~980](각각은 본원에서 그 전체가 참고로 포함됨)).

[0015] 정서적 둔마는 무쾌감증과 표현형적으로 중첩되지만, 2개의 병태는 동일하지 않다(문헌[Cao *et al.*, Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry, (2019), 92, 109~117]; 문헌[Esperidião-Antonio *et al.*, Int Rev Psychiatry (2017), 29, 293~307]; 문헌[Loas *et al.*, Compr. Psychiatry (1994), 35, 366~372](각각은 본원에서 그 전체가 참고로 포함됨)). Cao 등(문헌[Cao *et al.*, Frontiers in Psychiatry, (2019), 10, 17](본원에서 그 전체가 참고로 포함됨))은 MDD가 치료된 성인에서 흔하고 지속적인 불능화 현상으로서 무쾌감증을 기술하고 있다. 지금까지, 상대적으로 소수의 항우울제는 MDD에서의 무쾌감증에 대한 이들의 효과와 관련하여 심사되었다. Cao 등(상기 참조)은, 또한 스네이스-해밀턴 쾌감 척도(Snaith-Hamilton Pleasure Scale; "SHAPS") 및 몽고메리 아스버그 우울증 평가 척도(Montgomery Åsberg Depression Rating Scale; "MADRS")의 무쾌감증 인자 점수에서의 기준선에서 종료점까지의 유의한 개선에 의해 증명된 바와 같이 보르티옥세틴(vortioxetine)이 무쾌감증을 유의하게 개선시켰다는 결과를 확인하였다. SHAPS 및 MADRS의 무쾌감증 인자에서의 개선은 일반적인 기능(즉, 시한 장애 척도(Sheehan Disability Scale; "SDS")) 및 삶의 질(즉, 세계 보건 기구 복지 지수(World Health Organization Well-Being Index; "WHO-5"))에서의 개선과 상관관계가 있었으며, 정서적 둔마 및 무쾌감증은 일부 환자에서 표현형 중첩을 갖는다.

[0016] 무쾌감증은 긍정적 감정의 결핍 상태와 관련이 있는 반면, 정서적 둔마는 모든 감정이 결핍 또는 둔마된 상태이며, 긍정적이면서 부정적인 상태이다. 무쾌감증을 완화시키는 약물이 또한 정서적 둔마를 완화시키는지를 예측할 수 없다. '무쾌감증'이란 용어는 주로 쾌감을 경험하는 것에 무능력한 상태이다(문헌[Rizvi SJ, Pizzagalli DA, Sproule BA, Kennedy SH, Neuroscience and Biobehavioral Reviews, (2016), 65, 21~35](본원에서 그 전체가 참고로 포함됨)). 무쾌감증의 주요 진단 특징은 주요 우울 에피소드이며, 무쾌감증을 갖는 환자는 '우울한 기분' 기준이 승인되지 않을지라도 MDD 진단을 승인할 수 있다(문헌[American Psychiatric Association (2013) Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. Washington, D.C.: American Psychiatric Association](본원에서 그 전체가 참고로 포함됨)).

[0017] 정서적 둔마를 갖는 환자는 매우 자주 무쾌감증을 경험하지만, 둔마된 감정은 쾌감에 제한되지 않으며, 부정적 감정을 비롯한 여러 기타 감정을 포함한다. 이에 반해, 무쾌감증을 갖는 환자는 명백히 부정적 감정을 잘 경험할 수 있으며, 환자의 지각은 둔마된 것이 아니라 오히려 고조되어 있다. 이는 SSRI를 비롯한 여러 항우울제가 주요 우울 에피소드 동안에 무쾌감증에 효능을 나타내지만, 동시에 또한 정서적 둔마를 나타내는 능력을 나타내는 이유를 설명할 수 있다. 실제로, 많은 항우울제는 쾌감을 경험하고 부정적 감정의 강도를 감소시키는 것에 무능력한 상태를 개선시킬 수 있다. 그러나, 동일한 항우울제는, 이들이 생리적 부정적 감정(예를 들어, 장레식장 가기 및 울기; 나쁜 일이 일어나면 슬퍼하기)을 경험할 능력을 감소시킨다는 점에서 정서적 둔마를 야기할 수 있으며, 동시에 이들은 긍정적 감정을 '안정화'시켜 우울증 동안에 경험한 강도보다 더 양호하지만 정상이 아닌 범위 내에서 이들 감정을 저하시킬 수 있다. 따라서, 환자는 이들의 무쾌감증에서 개선될 수 있으며, 즉 이들은 과도한 부정적 감정에 의해 고통받지 않거나, 쾌감을 경험하지 않을 수 있지만, 이들은 이들의 창의성, 상황을 향유하고 여기에 참여하는 이들의 능력, 및 생활 이벤트에 대한 이들의 반응성에서 정서적으로 둔마된 상태이다.

[0018] 상술한 바와 같이, 정서적 둔마는 SSRI 또는 SNRI를 이용한 항우울 치료와 관련될 수 있다. 보통, 정서적 둔마는 SSRI 투약과 관련이 있으며, 여기서 투여량이 높을수록 중후군을 촉발시킬 가능성이 높아지고(문헌[Sansone and Sansone, Psychiatry (Edgmont) (2010), 7, 14~18](본원에서 그 전체가 참고로 포함됨)), 이는 일부 경우에 투여량을 낮추면 해결될 수 있다. 기타 경우, SSRI를 중단할 때까지 병태는 해결되지 않는다. 정서적 둔마는 전두엽에서의 세로토닌성 효과 및/또는 전전두 피질로 돌출하는 중뇌 도파민성 시스템의 세로토닌성 조정과 관

련이 있는 것으로 제안되었다.

- [0019] 대체로 세로토닌성 전달을 향상시킴으로써 SSRI 약물은 감마-아미노부티르산("GABA") 인터뉴런(interneuron)을 활성화시켜서 도파민성 입력 뿐만 아니라 노르아드레날린성 입력을 약화시킨다(문헌[Blier, Int. J. Neuropsychopharmacol., (2014), 17, 997~1008](본원에서 그 전체가 참고로 포함됨)).
- [0020] 이러한 정서적 둔마 현상은 정서적 무관심, 정서적 반응성 또는 민감성 저하 또는 감정의 무감각으로써 다양하게 기술되어 있다. Price 등의 연구에서, 환자는 흔히 이러한 현상을 "멍한" 또는 "생기 없는" 느낌뿐만 아니라, 감정이 "둔감한", "무감각하게 된", "저하된" 또는 완전히 "폐쇄된" 느낌으로서 기술하고 있다. 일반적으로, 정서적 둔마는 종종 사고 지연(slowed thinking), 집중력 감소 및 성욕 감퇴와 같은 기타 증상과 함께 발생한다.
- [0021] 정서적 둔마는 부담스러운 것이며, 삶의 질 및 매일 기능에 악영향을 미친다(문헌[Price J, Cole V, Goodwin GM., Br. J. Psychiatry, (2009), 195(3), 211~217](본원에서 그 전체가 참고로 포함됨)). 감정의 둔마는 환자의 사회, 가족 및 직장 생활에 대해 실제 기능적 영향을 미친다. 일부 환자는 어떻게 이들이 이들의 파트너 및 가족에 대한 사랑, 애정 및 자존감 감소, 사회적 상호작용 동안의 동정 및 공감 감소 및 직장에서의 이들의 책임감에 대한 배려 및 흥미의 감소를 경험하는지를 설명하고 있다. 그들에게 문제가 되었던 일에 대해 "단지 관심 없음"의 느낌을 상당한 비율의 환자가 표현하였으며, 이 효과는 이들의 항우울제 치료에 기인하였다. Goodwin 등에 의한 최근 연구에 따르면 정서적 둔마, 즉 관해(remission) 도중에도 환자가 정상적으로 경험할 수 있는 매우 다양한 감정에서의 제한은 SSRI 또는 SNRI에 대해 거의 절반의 환자(46%)가 경험할 수 있다는 것이 밝혀졌다(문헌[Goodwin GM, Price J, Bodinat CD, J. Affect. Disord. (2017), 221, 31~35](본원에서 그 전체가 참고로 포함됨)). 정서적 둔마는 또한 MDD를 갖는 환자가 치료를 중단하게 되는 흔한 이유로 확인되었다(문헌[Rosenblat et al., J Affect. Disord. (2019), 243, 116~120](본원에서 그 전체가 참고로 포함됨)).
- [0022] 정서적 둔마 현상에 대한 대안적인 설명은, 이것이 우울한 기분의 증상이라는 것이며, 이것이 유일하게 그 자체로 요법의 부작용인 것이라는 사실이 아니라, SSRI 및 관련 약물과의 이의 연관성은 이들이 증상의 완전한 관해를 이루지 못한다는 것을 반영한다는 것이다(문헌[Goodwin et al., 2017](상기 참조)). 이는 정서적 둔마와 MDD의 기타 특징, 특히 무쾌감증 사이의 신경 생물학적 표현형 중첩으로 인해 가능한 것으로 보여진다(문헌[Cao et al., Prog Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry, 2019]; 문헌[Esperidião-Antonio et al., 2017]; 문헌[Loas et al., 1994]; 문헌[Pan et al., 2017]; 문헌[Sternat and Katzman, 2016](각각은 본원에서 그 전체가 참고로 포함됨)). 그러나, 정서적 둔마는 긍정적 및 부정적 감정 둘 모두의 임상적 결여 상태를 나타내는 반면, 무쾌감증은 긍정적 감정만의 결여를 특징으로 한다(문헌[Sternat and Katzman, 2016](상기 참조)).
- [0023] 이는, 왜 SSRI가 주요 우울 에피소드 동안에 무쾌감증의 증상에 대한 효능을 나타낼 수 있지만(즉, 환자는 더 이상 과도한 부정적 감정을 경험하지 않거나, 쾌감을 경험할 수 없음), 정서적 둔마의 증상은 지속할 수 있는지(예를 들어, 환자가 여전히 평소와 같은 즐거운 활동을 향유하고 이 같은 활동에 참여하는 것에 대해 무능력한 상태를 경험하고, 생활 이벤트에 대한 손상된 반응성을 나타냄)를 설명할 수 있다. 정서적 둔마 및 무쾌감증은 중추 도파민성, 중간변연 및 중피질 보상 회로 경로 교란의 원인인 것으로 나타났다(문헌[Pan et al., 2017](상기 참조); 문헌[Sternat and Katzman, 2016](상기 참조)).
- [0024] 정서적 둔마를 앓고 있는 환자는 또한 긍정적 감정(예를 들어, 행복감, 만족감 또는 사랑스런 느낌)을 경험하는 것에 지속적으로 무능력한 상태, 주요 활동에 대한 크게 감소된 흥미 및 참여 및 가능하게는 서로에 대한 분리 또는 소원한 느낌을 나타낼 수 있다. 정서적으로 무감각하게 느끼는 환자가 보고할 수 있는 기타 관련된 주관적인 경험은 정서적으로 죽은 느낌, 폐쇄된 느낌, 공허한 느낌 및/또는 메마른 느낌 및 어떠한 느낌도 없음을 포함할 수 있다. 이들 주관적인 경험은 자신 또는 타인의 복지에 대한 관심 및 배려의 결여 정도와 연관이 있다.
- [0025] 정서적 기능장애 정도가 높은 것은 전체 삶의 낮은 기능성, 우울 증상으로 인해 낮아진 관해의 질, 및 병태에 대한 보다 부정적인 시각과 연관이 있을 가능성이 있으며, 치료 중단의 원인이 될 수 있다(문헌[Goodwin GM, Price J, Bodinat CD, Laredo J., J. Affect. Disord. (2017), 221, 31~35](본원에서 그 전체가 참고로 포함됨)).
- [0026] 정서적 무감각(emotional numbness)은, 예를 들어 상술한 바와 같은 SSRI 또는 SNRI를 이용한 의학적 치료에서 유해 이벤트로서 관측되는 반응일 뿐만 아니라, 특정 CNS 질병 또는 장애의 증상의 일부로서, 예를 들어 우울증 발병의 일부로서 또는 심지어 극단적인 정서적 또는 신체적 외상에 대한 생체 심리학적 반응으로서 개념화될 수 있다. 따라서, 정서적 무감각 또는 둔마는 극단적인 정서적 또는 신체적 외상을 경험한 환자, 예를 들어 PTSD로

진단된 환자에서 관찰될 수 있다. PTSD를 갖는 환자에게는 보통 수면 장애, 야간 발한, 피로 및 기억 및 집중 어려움을 비롯한 원인 불명의 신체 및/또는 심리 증상에 대한 1차 진료를 제공한다(문헌[Walter A., Pharmacotherapy for Post-traumatic Stress Disorder In Combat Veterans P T. (2012); 37(1): 32-38](본원에서 그 전체가 참고로 포함됨)). 미국 식품의약국("FDA")은 PTSD의 치료를 위해 파록세틴(paroxetine) 및 설투랄린(sertraline)을 승인하였다. 일부 치료 지침에서는 초점 인지 행동 요법("CBT")과 함께 동등하게 제1 선택으로서 플루옥세틴(flouxetine) 및 벤라팍신(venlafaxine)을 비롯한 이들 또는 기타 항우울제가 권장된다(문헌[Toll WA, Barbui C, Ommeren, JAMA, (2013); 310: 477-478](본원에서 그 전체가 참고로 포함됨)). 기타 지침은 초점 CBT를 보다 양호한 증거를 갖는 것으로 간주하며, 요법이 실패하거나 이용 불가능한 경우 또는 중증 우울증의 경우에만 항우울제가 제안된다(문헌[Bajor LA, Ticlea AN, Osser DN, Harv. Rev. Psychiatry (2011), 19:240-258](본원에서 그 전체가 참고로 포함됨); 문헌[Toll WA, Barbui C, Ommeren, JAMA (2013), 310: 477-478](상기 참조)). 이는 SSRI를 이용한 다수의 음성 무작위화 임상 시험("RCT") 및 외상-초점("TF")-CBT 대비 소형 내지 중형 효과 크기를 반영한다. 예를 들어, 알코올 의존증을 치료하는 데 사용되는 오피오이드(opioid) 수용체 길항제인 날메펜(nalmefene)은 정서적 둔마에 대한 이의 효과를 확립하기 위해 연구된 것으로 알려져 있다. 1988년과 1990년 사이에, 개방 표지 예비 연구에서 날메펜은 PTSD로 진단된 전투 참전 용사에게 투여되었다. 공개된 예비 연구에 따르면 1일 2회 1 밀리그램에서 1일 2회 최대 200 밀리그램까지 점진적으로 투여량을 증가시키면서 낮은 투여량의 약물을 투여하는 것으로 보고된 바 있다. 이 연구 결과에 기초하여, 날메펜은 정서적 둔마의 증상을 유의하게 감소시키고 일부 경우에 관해시키고, 타인에 대한 공감, 사랑, 관심 및 배려라는 느낌을 비롯한 다양한 정상적인 인간 반응을 경험한 참전 용사의 능력을 용이하게 하는 것으로 관찰되었다. 이 약물은 또한 악몽, 침투적 사고, 회상을 비롯한 PTSD의 모든 핵심 증상; 정서적 고통 또는 행동 회피의 증상의 시작 없이 전투 경험을 다루는 주제에 참여하는 것에 무능력한 상태; 해리성 기억 상실증; 타인에 대한 불신; 및 외상성 이벤트와 연관된 과각성 및 반응 상태를 유의하게 개선시키는 것으로 밝혀졌다(문헌 [Diagnostic Statistical Manual-5. American Psychiatric Association, pub, 2013](본원에서 그 전체가 참고로 포함됨)).

- [0027] 옥스포드 대학교의 연구에 따르면 46% 내지 71%의 항우울제 사용자는 치료 동안에 정서적 둔마를 경험한 것으로 나타났다. 연구에 따르면, 정서적 둔마와 가장 흔하게 연관이 되는 항우울제는 3개의 부류 중 하나에 포함된다:
- [0028] 1. 렉사프로(Lexapro; (에스시탈로프람(escitalopram)), 프로작(Prozac; 플루옥세틴), 졸포프트(Zoloft; 설투랄린) 및 팍실(Paxil; 파록세틴)과 같은 SSRI(문헌[Goodwin GM, Price J, Bodinat CD, Laredo J. Emotional blunting with antidepressant treatments: A survey among depressed patients. J. Affect. Disord. 2017; 221: 31-35](본원에서 그 전체가 참고로 포함됨));
- [0029] 2. 심발타(Cymbalta; 둘록세틴(Duloxetine)), 프리스틱(Pristiq; 데스벤라팍신(Desvenlafaxine)) 및 에팩서(Effexor) XR(벤라팍신)과 같은 SNRI; 및
- [0030] 3. 엘라빌(Elavil; 아미트립틸린( amitriptyline)) 및 레메론(Remeron)과 같은 삼중 환형 및 사중 환형 항우울제.
- [0031] 정서적 둔마를 경험한 사람들의 비율이 3개의 약물 부류 사이에서 유사할지라도 차이는 존재하였다. 약 33%가 웰부트린(Wellbutrin; 부프로피온(bupropion)) 복용 중에 정서적 둔마를 경험한 반면(문헌[Goodwin GM, Price J, Bodinat CD, Laredo J., J Affect Disord. (2017), 221: 31-35](상기 참조)), 75%는 심발타에 대해 동일한 효과를 경험하였다.
- [0032] 다른 연구에 따르면 정서적 둔마가 에스시탈로프람보다 아고멜라틴( agomelatine)에 대해 덜 빈번한 것으로 결론이 내려졌다. 실제로, 아고멜라틴 복용 중인 약 28% 대 에스시탈로프람 복용 중인 약 60%의 환자는 이들의 감정에 강도가 없다고 느꼈으며, 아고멜라틴 복용 중인 약 16% 대 에스시탈로프람 복용 중인 약 53%의 환자는 아프기 전에 관심을 가졌던 일이 더 이상 중요하게 보이지 않았다( $p = 0.024$ )고 느꼈다(문헌[Christian de Bodinat et al., Journal of Neuropsychopharmacology, (2013), 16 (10), 2219-2234](본원에서 그 전체가 참고로 포함됨)).
- [0033] 웰부트린(부프로피온)은 도파민 및 노르에피네프린 재흡수 억제제인 경우에 그 자체가 기타 항우울제 약물과 구별된다. 기타 약제와 달리, 웰부트린(부프로피온)은 세로토닌 수송체("SERT")를 표적화하지 않는다(문헌[Patel K, Allen S, Haque MN, Angelescu I, Baumeister D, Tracy DK., Ther. Adv. Psychopharmacol. (2016), 6(2), 99-144](본원에서 그 전체가 참고로 포함됨)). 따라서, 이는 세로토닌의 억제가 SSRI 또는 SNRI와 같은 항우울제로 인한 정서적 둔마의 주요 원인들 중 하나일 수 있다는 것을 제시할 수 있다.

- [0034] 그럼에도 불구하고, 정서적 둔마가 항우울제를 투여받고 있는 모든 환자에서 보고된 바 없으므로 정서적 둔마에 대한 정확한 이유를 결정하기 어려웠다. 둔마가 항우울제 치료의 부작용인지, 아니며 아마도 약물 그 자체의 부분적인 실패, 즉 잔여 우울 증상을 초래하는 것인지 의심의 여지가 있었다.
- [0035] 웰부트린(부프로피온)을 이용하여 치료한 환자에서의 정서적 둔마의 보다 낮은 발생을 고려하면, 연구에서는 SERT에서의 항우울제의 효과가 정서적 둔마에 주요한 역할을 한다는 것을 제시하지만, 이는 또한 단일 호르몬이 이러한 현상에 유일하게 관여할 가능성이 없는 것으로 간주된다. 또한, 정서적 둔마는 약의 부작용이 아니라 나타나는 증상으로서 이해하는 것이 더 맞다고 제안된 바 있으며(문헌[Jones JD, Butterfield LC, Song W, et al., J Neuropsychiatry Clin. Neurosci. (2015), 27(3), 213-8](본원에서 그 전체가 참고로 포함됨)), 이는 항우울제가 우울증을 완화시킨 후에 정서적 둔마의 기저 증상이 야기되는 것이 아니라 겉으로 드러난다는 것을 의미한다.
- [0036] 본원에 제시된 데이터에 따르면 보르티옥세틴은 정서적 둔마를 경험한 환자들 중 대략 절반에서 안도감을 제공할 수 있으며, 본 연구에 참가한 모든 환자에서 정서적 둔마의 증상을 유의하게 감소시키며, 이때 효과는 치료 1주 이후에 관찰되며, 다음 7주간의 치료 전반에 걸쳐 크기가 증가하는 것으로 나타나 있다. 이러한 효과는, 정서적 둔마가 항우울제를 이용한 의학적 치료의 직접적인 결과이든 또는 항우울제를 이용한 의학적 치료가 치료될 기저 증상을 드러내든 무관하게 예상되어야 한다. 유사한 효과는, 예를 들어 조현병 또는 정신병에서, 또는 조현병 또는 정신병의 치료를 위한 약제(예를 들어, 항정신병약)를 이용한 치료로 인한 음성 증상의 악화를 경험한 환자에서 음성 증상의 일부로서의 정서적 둔마의 치료에 대해 예상될 수 있다.
- [0037] 도파민의 과도한 신경 전달은 조현병과 연관이 있다. 신경 이완제로도 알려진 항정신병약은 도파민 수용체의 여러 하위 유형에 대한 높은 친화도를 갖는 부류의 화합물이다. 다양한 항정신병약의 화학 구조는 도파민의 결합이 정상적으로 일어나는 후시냅스 반응을 촉발하지 않으면서 이들 항정신병약을 도파민 수용체에 결합하도록 한다. 이온 채널의 개방을 야기하지 않고 활동 전위를 유발하지 않으면서 도파민 수용체를 차단하는 이들의 능력으로 인해, 신경 이완제를 조현병 환자에 투여하여 과도한 수준의 도파민을 감소시키는 데 도움을 주고, 그 결과 상기 장애의 양성 증상을 완화시키는 데 도움을 줄 수 있다. 통상의 전형적 및 비전형적인 항정신병약은 환각 및 망상과 같은 양성 증상을 치료하는데 임상 효능을 나타내는 반면, 주로 비효과적이며, 심지어 인지 기능뿐만 아니라, 정서적인 둔마된 정동(blunted affect) 및 사회적 위축과 같은 음성 증상을 악화시킬 수 있다. 이들 후자의 증상을 치료하는 것에 무능력한 상태는 조현병과 연관된 사회적 기능 장애에 일조할 수 있다. 조현병에서의 다중 신경 전달물질 시스템의 기능장애는, 하나의 신경 전달 경로를 선택적으로 표적화하는 약물이 이러한 이질적 장애의 치료적 요구 모두를 충족시킬 가능성이 없다는 것을 시사한다(문헌[Peng Li et al. Current Topics in Medicinal Chemistry, (2016), 16, 3385-3403](본원에서 그 전체가 참고로 포함됨)).
- [0038] WO 2003/029232(본원에서 그 전체가 참고로 포함됨) 및 WO 2007/144005(본원에서 그 전체가 참고로 포함됨)에는 화합물 1-[2-(2,4-디메틸-페닐설폰아닐)-페닐]-피페라진 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 개시되어 있다. 보르티옥세틴(이는 1-[2-(2,4-디메틸-페닐설폰아닐)-페닐]-피페라진임)은 다중 모드 항우울제로서 수용체 활성의 조정 및 세로토닌 수송체의 역제를 통해 작용한다. 2020년 7월 1일 현재, 보르티옥세틴은 전 세계적으로 80개 초과 국가(2013년 9월에 FDA 및 2013년 12월 18일에 유럽 연합에 의해 승인 약물을 포함함)에서 주요 우울증의 치료를 위해 승인되었다. 임상 개발 프로그램에서, 보르티옥세틴은 단기간 치료 및 장기간 유지 치료에서 MDD를 갖는 성인 및 노인에서 효과적이고, 안전하며, 내약성이 좋았다. 성인에서 보르티옥세틴에 대해 승인된 치료 투여량 범위는 5 mg/일 내지 20 mg/일이다.
- [0039] 보르티옥세틴은 SSRI 및 SNRI와 일부 공통 특징을 갖는 다중 모드 항우울제이다. 그러나, 보르티옥세틴이 또한 SSRI 및 SNRI와는 상이한 효과 패턴 및 부작용을 나타내는 다중 모드 항우울제이므로, H. Lundbeck A/S가 후원하는 연구 명칭 COMPLETE 및 연구 번호 17797A 하의 임상 시험은 정서적 둔마에 대한 보르티옥세틴의 효과를 평가하기 위해 설정되었다. Clinicaltrial.gov 연구 번호 제NCT 03835715호(본원에서 그 전체가 참고로 포함됨)에서, 간단한 요약에서는 연구 목적이 다음과 같이 요약된다: "연구에서는 SSRI/SNRI에 대한 불충분한 반응과 함께 주요 우울 장애를 갖는 환자에서의 정서적 기능에 대한 가변 투여량의 보르티옥세틴의 효능이 심사될 것이다". EudraCT 시험 등록기구에는 이 시험의 완전한 표제에서 동일한 목적이 인용되어 있다.
- [0040] Goodwin 등(문헌[Goodwin et al., Journal of Affective Disorders, (2017), 211, 31-35]) 및 Jonathan Price 등(문헌[Jonathan Price et al., Journal of Affective Disorders, (2012), 140, 66-74])(각각은 본원에서 그 전체가 참고로 포함됨)은 정서적 부작용에 대한 옥스포드 설문지의 사용을 보고한 바 있다.
- [0041] Emmanuelle Corruble 등(문헌[International Journal of Neuropsychopharmacology, (2013), 16 (10),

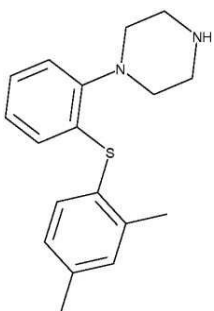


2219~2234](본원에서 그 전체가 참고로 포함됨))은 정서적 둔마의 치료에서 에스시탈로프람 및 아고멜라틴을 이용한 치료 이후에 환자에서 정서적 부작용을 규명하기 위한 옥스포드 설문지를 개시한다. 논문에 따르면 정서적 둔마는 에스시탈로프람에 대해서보다 아고멜라틴에서 덜 빈번한 것으로 언급되어 있다. 실제로, 아고멜라틴 복용 중인 약 28% 대 에스시탈로프람 복용 중인 약 60%의 환자는 이들의 감정에 강도가 없다고 느꼈으며, 아고멜라틴 복용 중인 약 16% 대 에스시탈로프람 복용 중인 약 53%의 환자는 아프기 전에 관심을 가졌던 일이 더 이상 중요하게 보이지 않았다( $p = 0.024$ )고 느꼈다. 정서적 둔마를 경험한, MDD를 갖는 성인에서 보르티옥세틴이 효능을 나타내는 기작은 완전히 이해되지 않는다. 그러나, CNS 질병 또는 병태를 앓고 있는 기타 환자에서의 정서적 둔마에 대한 보르티옥세틴의 효과는 마찬가지로 긍정적인 영향을 받는 것으로 예상되며; 이 같은 CNS 질병 또는 병태는, 예를 들어 정신병적 장애 또는 기분 장애일 수 있다. 5-HT1A 작용제 및/또는 5-HT3 길항제인 화합물이 인지 결함의 치료에 유용할 것으로 예상되는 것에 대한 이론상의 이유가 보고된 바 있으며, 임상적 증거는, 예를 들어 WO 2009/062517(본원에서 그 전체가 참고로 포함됨)에 의해 입증된 바 있었다. 문헌[Am.J. Psych., 158, 1722~1725, 2001](본원에서 그 전체가 참고로 포함됨)에서 T. Sumiyoshi는 환자가 플라시보 또는 5-HT1A 작용제인 탄도스피론(tandospirone)과 조합하여 전형적인 항정신병약(예를 들어, 할로페리돌(haloperidol), 설프라이드(sulpride) 및 피모자이드(pimozide); 모두 HT1A 활성이 결여됨)을 투여받은 연구를 보고한 바 있었다. 항정신병약 외에 탄도스피론을 투여받은 환자는 이들의 인지 수행에서의 개선을 나타내는 반면, 플라시보를 투여받은 환자는 그렇지 않았다. 유사하게, 또한 5-HT1A 작용제인 클로자핀(clozapine)과 같은 비전형적인 항정신병약은 조현병 환자에서 인지를 향상시키는 반면, 5-HT1A 활성을 갖지 않은 할로페리돌과 같은 전형적인 항정신병약은 그렇지 않았다(문헌[Y. Chung, Brain Res., (2004), 1023, 54~63](본원에서 그 전체가 참고로 포함됨)). 건강한 남성 개체를 대상으로 한 무작위화 이중 맹검 교차 연구에서, 언어 및 공간적 기억 및 지속 주의력(sustained attention)의 평가에 따르면 5-HT3 길항제 알로세트론(alosetron)은 언어 및 공간적 기억에서의 스코폴라민-유도 결함을 약화시키는 것으로 나타났다(문헌[Preston, Recent Advances in the Treatment of Neurodegenerative Disorders and Cognitive Function, 1994, (eds.) Racagni and Langer, Basel Karger, p. 89~93](본원에서 그 전체가 참고로 포함됨)). WO 2009/062517(상기 참조)의 실시예 5에는 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 화합물은 래트에서의 전전두 피질 및 복부 해마에서 아세틸콜린의 세포외 수준의 증가를 야기한다는 것이 나타나 있고, 실시예 6에는 이들이 래트에서 맥락적 기억을 개선시킨다는 것이 나타나 있다. 그러나, 정서적 둔마에 대한 보르티옥세틴의 효과에 대한 데이터는 보고된 바 없다.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

[0042] 본 발명은 정서적 둔마의 치료, 예방 또는 감소에서 사용하기 위한 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것으로, 이의 구조는 다음과 같다:



[0043]

[0044] 경구 투여 형태 및 특히 정제는 투여 용이성 및 이에 따른 보다 양호한 순응도로 인해 환자 및 개업의가 종종 선호한다. 정제의 경우, 유효 성분이 결정성인 것이 바람직하다. 일부 양태에서, 본 발명은 결정성인 화합물에 관한 것이다.

[0045] WO 2007/144005(본원에서 그 전체가 참고로 포함됨)에는 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진의 여러 개의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물이 개시되어 있다. 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진의 바람직한 염은 브롬화수소산 염; 1-[2-(2,4-디메틸-페닐설폰아닐)-페닐]-피페라진 HBr이다. WO 2007/144005(상기 참조)에는 본 발명에서 사용된 추가의 염에 대한 X-선 분말 회절("XRPD") 반사가 추가로 개시되어 있다. 하기 표에는 본 발명에서 사용된 일부 화합물에 대한 주요 XRPD 반사가 요약되어 있다.

[0046] 선택된 X-선 피크 위치( $\theta 2^\circ$ ); 모든 값  $\pm 0.2^\circ$ , 바람직하게는  $\pm 0.1^\circ$ .

1-[2-(2,4-디메틸페닐-설파닐)-페닐] 피페라진의 다형체 형태	피크	피크	피크	피크
결정성 염기	11.10	16.88	17.42	22.23
브롬화수소산( $\alpha$ )	5.85	9.30	17.49	18.58
브롬화수소산( $\beta$ )	6.89	9.73	13.78	14.62
브롬화수소산( $\gamma$ )	11.82	16.01	17.22	18.84
브롬화수소산(수화물)	10.69	11.66	15.40	17.86

[0047]

[0048] 본원에서 사용된 결정성 화합물은 하나 초과로 존재할 수 있으며, 즉 이들은 다형 형태로 존재할 수 있다. 화합물이 하나 초과로 형태로 결정화될 수 있으면 다형 형태가 존재한다. 본 발명은 순수한 화합물 또는 이들의 혼합물로서 이 같은 모든 다형 형태를 포함하는 것으로 의도된다.

[0049] 일부 양태에서, 본 발명에서는 화합물이 정제된 형태로 사용된다. "정제된 형태"란 용어는 화합물에는 본질적으로 기타 화합물 또는 동일한 화합물의 다른 형태가 없다는 것을 나타내기 위한 것이다.

[0050] 보르티옥세틴의 작용 기작은 세로토닌성 수용체 활성의 직접적인 조정 및 세로토닌 (5-HT) 수송체(SERT)의 억제와 관련이 있는 것으로 사료된다. 비임상적 데이터에 따르면 보르티옥세틴은 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>7</sub> 및 5-HT<sub>1D</sub> 수용체 길항제이고, 5-HT<sub>1B</sub> 수용체 부분 작용제이면서, SERT의 5-HT<sub>1A</sub> 수용체 작용제 및 억제제인 것으로 나타나 있으며, 이들은 여러 시스템에서 신경 전달의 조정을 초래한다. 이러한 다중 모드 활성은 동물 연구에서 보르티옥세틴을 이용하여 관찰된 항우울제 및 불안 완화제-유사 효과 및 인지 기능, 학습 및 기억의 개선에 관여하는 것으로 간주된다.

[0051] 본 발명은 환자에서의 정서적 둔마의 징후 및 증상의 예방, 치료 또는 감소에 관한 것이다. 이 같은 환자는 하나 이상의 CNS 질병 또는 병태로 진단받거나 받지 않을 수 있으며, 이 같은 환자는 약제의 투여로부터 발생하는 정서적 둔마의 징후 및 증상 이력을 갖거나 갖지 않을 수 있다. 본 발명의 일부 양태에서, CNS 질병 또는 장애는 정신병, 조현병, 분열정동형 장애, 정신분열형 장애, 긴장증, 망상 장애와 같은 정신 장애; 양극성 장애, 순환기분장애, 주요 우울증 장애, 기분부전증, 월경진 불쾌 장애와 같은 기분 장애; 및 물질 사용 장애로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0052] 본 발명의 일부 양태에서, 상기 하나 이상의 CNS 질병 또는 병태는 PTSD, 우울증(MDD 및 주요 우울 에피소드("MDE"))를 포함함), 인지 장애, 조현병, 정신병, 파킨슨병, 자폐증, 혈관성 치매 및 다계통 위축증으로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 환자는 상기 치료에 대한 불충분한 반응을 경험하며, 그 결과 이는 이 같은 치료의 결과로서 정서적 둔마의 유해 이벤트, 증상 또는 징후를 보고 또는 진단한다.

[0053] 또한, 본 발명은 하나 이상의 CNS 질병 또는 병태에 대한 치료를 받는 환자에서의 정서적 둔마의 예방 또는 치료에 관한 것으로, 상기 정서적 둔마는 하나 이상의 CNS 질병 또는 병태에 대한 상기 치료에 대한 불충분한 반응의 결과이다.

[0054] 또한, 본 발명은 하나 이상의 CNS 질병 또는 병태에 대한 의학적 치료를 받고 있는 환자에서의 정서적 둔마의 예방 또는 치료에 관한 것으로, 상기 정서적 둔마는 하나 이상의 CNS 질병 또는 병태에 대한 상기 의학적 치료의 결과이다.

[0055] 추가로, 본 발명은 하나 이상의 CNS 질병 또는 병태; 즉 PTSD, 우울증(MDD 및 MDE를 포함함), 인지 장애, 조현병, 정신병, 파킨슨병, 자폐증, 혈관성 치매 및 다계통 위축증에 대한 치료를 받고 있는 환자에서의 정서적 둔마의 징후 및 증상의 예방, 치료 또는 감소에 관한 것으로, 상기 환자는 상기 치료에 대한 불충분한 반응을 경험하며, 그 결과 이 같은 치료의 결과로서 정서적 둔마의 유해 이벤트, 증상 또는 징후를 보고 또는 진단한다.

[0056] 추가로, 본 발명은 하나 이상의 질병 또는 병태; 즉 PTSD, 우울증, 인지 장애, 조현병, 정신병, 파킨슨병, 자폐증, 혈관성 치매 및 다계통 위축증에 대해 치료받은 환자에서의 정서적 둔마의 징후 및 증상의 예방 또는 치료 또는 감소에 관한 것으로, 상기 환자는 하나 이상의 질병 또는 병태에 대한 상기 치료와 연관된 불충분한 반응을 경험하였으며, 그 결과 이 같은 치료의 결과로서 정서적 둔마의 유해 이벤트, 증상 또는 징후를 보고 및 진단하였다.

[0057] 추가로, 본 발명은 하나 이상의 질병 또는 병태; 즉 PTSD, 우울증, 인지 장애, 조현병, 정신병, 파킨슨병, 자폐증, 혈관성 치매 및 다계통 위축증에 대해 진단 및/또는 치료받은 환자에서의 정서적 둔마의 징후 및 증상 예방 또는 치료 또는 감소에 관한 것으로, 상기 환자는 하나 이상의 질병 또는 병태에 대한 상기 치료와 연관된 불충분한 반응을 경험하였으며, 그 결과 이 같은 치료의 결과로서 정서적 둔마의 유해 이벤트, 증상 또는 징후를 보

고 또는 진단하였다.

- [0058] 추가로, 본 발명은 하나 이상의 질병 또는 병태; 즉 PTSD, 우울증, 인지 장애, 조현병, 정신병, 파킨슨병, 자폐 증, 혈관성 치매 및 다계통 위축증에 대해 진단 및/또는 치료받은 환자에서의 정서적 둔마의 징후 및 증상의 예방에 관한 것으로, 상기 환자는 하나 이상의 질병 또는 병태에 대한 상기 치료와 연관된 불충분한 반응을 경험하였으며, 그 결과 이 같은 치료의 결과로서 정서적 둔마의 유해 이벤트, 증상 또는 징후를 보고 또는 진단하였다.
- [0059] 추가로, 본 발명은 하나 이상의 질병 또는 병태; 즉 PTSD, 우울증, 인지 장애, 조현병, 정신병, 파킨슨병, 자폐 증, 혈관성 치매 및 다계통 위축증에 대해 진단 및/또는 치료받은 환자에서의 정서적 둔마의 징후 및 증상의 치료 또는 감소에 관한 것으로, 상기 환자는 하나 이상의 질병 또는 병태에 대한 상기 치료와 연관된 불충분한 반응을 경험하였으며, 그 결과 이 같은 치료의 결과로서 정서적 둔마의 유해 이벤트, 증상 또는 징후를 보고 또는 진단하였다.
- [0060] 추가로, 본 발명은 하나 이상의 질병 또는 병태; 즉 PTSD, 우울증, 인지 장애, 조현병, 정신병, 파킨슨병, 자폐 증, 혈관성 치매 및 다계통 위축증에 대해 진단은 받았지만 치료받지 않은 환자에서의 정서적 둔마의 징후 및 증상의 예방 또는 치료 또는 감소에 관한 것으로, 상기 환자는 하나 이상의 질병 또는 병태에 대한 상기 치료와 연관된 불충분한 반응을 경험하였으며, 그 결과 이 같은 치료의 결과로서 정서적 둔마의 유해 이벤트, 증상 또는 징후를 보고 또는 진단하였다.
- [0061] 추가로, 본 발명은 하나 이상의 질병 또는 병태; 즉 PTSD, 우울증, 인지 장애, 조현병, 정신병, 파킨슨병, 자폐 증, 혈관성 치매 및 다계통 위축증에 대해 진단은 받았지만 치료받지 않은 환자에서의 정서적 둔마의 징후 및 증상의 예방에 관한 것으로, 상기 환자는 하나 이상의 질병 또는 병태에 대한 상기 치료와 연관된 불충분한 반응을 경험하였으며, 그 결과 이 같은 치료의 결과로서 정서적 둔마의 유해 이벤트, 증상 또는 징후를 보고 또는 진단하였다.
- [0062] 추가로, 본 발명은 하나 이상의 질병 또는 병태; 즉 PTSD, 우울증, 인지 장애, 조현병, 정신병, 파킨슨병, 자폐 증, 혈관성 치매 및 다계통 위축증에 대해 진단은 받았지만 치료받지 않은 환자에서의 정서적 둔마의 징후 및 증상의 치료 또는 감소에 관한 것으로, 상기 환자는 하나 이상의 질병 또는 병태에 대한 상기 치료와 연관된 불충분한 반응을 경험하였으며, 그 결과 이 같은 치료의 결과로서 정서적 둔마의 유해 이벤트, 증상 또는 징후를 보고 또는 진단하였다.
- [0063] 추가로, 본 발명은 조현병, 정신병, 분열정동형 장애, 정신분열형 장애, 긴장증, 망상 장애와 같은 정신 장애; 양극성 장애, 순환기분장애, 주요 우울증, 기분부전증, 월경전 불쾌 장애와 같은 기분 장애; 및 물질 사용 장애로 이루어진 군으로부터 선택되는 CNS 질병에 대해 치료받은 환자에서의 정서적 둔마의 징후 및 증상의 예방 또는 치료 또는 감소에 관한 것이다.
- [0064] 추가로, 본 발명은 정신병, 조현병, 분열정동형 장애, 정신분열형 장애, 긴장증 및 망상 장애와 같은 정신 장애인 CNS 질병에 대해 치료받은 환자에서의 정서적 둔마의 징후 및 증상의 예방 또는 치료 또는 감소에 관한 것이다.
- [0065] 추가로, 본 발명은 양극성 장애, 순환기분장애, 주요 우울증, 기분부전증 및 월경전 불쾌 장애와 같은 기분 장애인 CNS 질병에 대해 치료받은 환자에서의 정서적 둔마의 징후 및 증상의 예방 또는 치료 또는 감소에 관한 것이다.
- [0066] 추가로, 본 발명은 물질 사용 장애이거나, 물질 사용 장애와 연관이 있는 CNS 질병에 대해 치료받은 환자에서의 정서적 둔마의 징후 및 증상의 예방 또는 치료 또는 감소에 관한 것이다.

**도면의 간단한 설명**

[0067] 본 출원은 하기 도면을 참고하여 기술되어 있으며, 이는 예시를 목적으로만 나타나 있으며, 제한하기 위한 것은 아니다. 도면에서:

도 1은 검정 I 내지 검정 XI에 기술되어 있는 연구에 대한 개략적인 개요를 제공하며; 결과는 실시예 1 내지 실시예 12에 개시되어 있다.

도 2는 1주째와 4주째에 걸쳐, 그리고 8주째의 연구 종료 시에 기준선으로부터의 옥스포드 우울증 설문지 ("ODQ")(© 옥스포드 유니버시티 이노베이션 리미티드(Oxford University Innovation Limited), 2011년) 총 점

수(FAS, MMRM)에 대한 개요를 보여주며, 표 3에 기술된 바와 같은 숫자를 반영한다.

도 3은 ODQ(© 옥스포드 유니버시티 이노베이션 리미티드, 2011) 총 점수의 기준선 점수를 보여주며, 점수가 정상적으로 분포하고 있다는 것을 보여준다.

도 4는 MEI 총 점수의 기준선 점수를 시각화한 그래프이며, 점수가 정상적으로 분포하고 있다는 것을 보여준다.

도 5에는 정서적 둔마의 임상적 평가 및 편상관관계(partial correlation) 및 매개 분석이 요약되어 있다: \*\*\*는  $p < 0.0001$ 을 의미한다.

도 6은 MEI를 사용하여 평가된 동기부여 및 활력에서의 개선이 4주째부터, 그리고 모든 하위 도메인, 즉 인지 및 정신 활력, 사회적 동기부여 및 신체 활력 전반에 대해 상당하고 유의하다는 것을 보여준다: \*\*\*는  $p < 0.0001$ 을 의미한다.

도 7은 매개 분석에서는 ODQ(© 옥스포드 유니버시티 이노베이션 리미티드, 2011) 총 점수의 변화에 의해 설명되는 SDS 총 점수의 변화의 63.4%가, 우울 증상(MADRS)의 개선에 의해 설명될 수 없는, 보르티옥세틴으로의 전환 이후 ODQ(© 옥스포드 유니버시티 이노베이션 리미티드, 2011)의 직접적인 개선 효과임을 추가로 보여주며, 이는 SDS 총 점수에 대한 효과의 36.6%를 차지한다는 것을 나타낸다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0068] 본 발명자들은 SERT 억제, 5-HT3 길항작용 및 5-HT1A 작용의 조합을 발휘하는 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아미노)-페닐]피페라진이 CNS 장애를 갖는 환자 및/또는 하나 이상의 CNS 장애의 치료를 위한 약제를 투여받은 환자에서 정서적 둔마의 예방 및 치료에 유용하다는 것을 발견하였다.
- [0069] 따라서, 본 발명은 하나 이상의 CNS 질병 또는 병태와 관련된 정서적 둔마를 예방 또는 치료하거나 이를 감소시키기 위한 방법을 제공하며, 여기서 이 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 유효량의 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아미노)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0070] 일부 양태에서, 본 발명은 하나 이상의 CNS 질병 또는 병태와 관련된 정서적 둔마를 예방 또는 치료하거나 이를 감소시키기 위한 방법을 제공하며, 여기서 이 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아미노)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하며, 이때 치료적 유효량의 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아미노)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 상기 투여는 단일 요법으로 제공되거나, 하나 이상의 CNS 질병 또는 장애의 예방 또는 치료를 위한 기타 약제와 함께 제공된다.
- [0071] 추가로, 본 발명은 환자에서 정서적 둔마 또는 이의 징후 및 증상을 예방 또는 치료하는 방법에 관한 것으로, 이 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아미노)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0072] 추가로, 본 발명은 환자에서 정서적 둔마를 예방 또는 치료하는 방법에 관한 것이며, 이때 상기 환자는 정서적 둔마를 경험하거나, 상기 환자는 약제에 대한 불충분한 반응으로 발생하는 정서적 둔마의 징후 및 증상 이력을 가지며, 여기서 이 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아미노)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하며, 상기 환자에서 정서적 둔마의 징후 및 증상을 초래하는 상기 약제는 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아미노)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 아니다.
- [0073] 또한, 본 발명은 환자에서 정서적 둔마를 예방 또는 치료하는 데 사용하기 위한 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아미노)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다. 추가로, 이는 환자에서 정서적 둔마를 예방 또는 치료하는 데 사용하기 위한 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아미노)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이며, 이때 상기 환자는 정서적 둔마를 경험하거나, 상기 환자는 약제의 투여로부터 발생하는 정서적 둔마의 징후 및 증상 이력을 가지며, 이때 상기 환자에서 정서적 둔마의 징후 및 증상을 초래하는 상기 약제는 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아미노)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 아니다.
- [0074] 단일 요법으로서 투여되거나 하나 이상의 CNS 질병 또는 장애의 치료를 위한 기타 약제와 함께 투여되는 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아미노)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여받을 것을 제안받은 환자에서 관측되는 바와 같은 정서적 둔마는 하나 이상의 CNS 질병 또는 장애의 치료를 위한 적당한 투여량의 약제의 투여와 관련하여 관측될 수 있으며, 이때 상기 약제의 상기 적당한 투여량은 상기 약제의 표지에 기술된 바와

같은 투여량이다. 일부 상황에서, 하나 이상의 CNS 질병 또는 장애의 치료를 위한 상기 약제는 항우울제, 항정신병약, 또는 정신병 또는 조현병의 치료를 위한 약제이다. 본 발명의 일부 양태에서, 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 단일 요법은 상기 단일 요법을 시작하기 전에 SSRI 또는 SNRI와 같은 이전에 투여된 항우울제를 중단하는 것을 필요로 한다.

[0075] 따라서, 본 발명의 일부 양태에서 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진의 단일 요법은 세로토닌성 전달을 향상시키는 항우울제의 이전 단일 요법을 대체한 것이다. 본 발명의 일부 양태에서, 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진의 단일 요법은 CNS 질병 또는 장애의 치료를 위한 최초의 치료용 척도이다.

[0076] 본 발명의 일부 양태에서, 하나 이상의 CNS 질병 또는 장애의 치료를 위한 다른 약제와 함께 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진의 동시 투여는 다른 약제의 투여와 동시에(함께) 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진의 투여이다. 이 같은 "다른 약제"는 도파민성 전달을 감소시키는 약제 또는 CNS 질병 또는 장애의 치료에서 사용되는 기타 약제일 수 있다. 일부 양태에서, 이 같은 "다른 약제"는 항정신병약일 수 있다.

[0077] SSRI는 5-HT-매개 인지 및 정서적 둔마와 연관지어져 왔으며, NE 및 DA 분비를 또한 향상시키는 약물보다 무쾌감증에 대해 약한 효과를 나타내는 것과 연관지어져 왔다(문헌[Dale E, Bang-Andersen B, Sánchez C. Emerging mechanisms and treatments for depression beyond SSRIs and SNRIs. *Biochem Pharmacol.* 2015; 95(2): 81-97]; 문헌[Gardier AM, Lepoul E, Trouvin JH, Chanut E, Dessalles MC, Jacquot C. Changes in dopamine metabolism in rat forebrain regions after cessation of long-term fluoxetine treatment: relationship with brain concentrations of fluoxetine and norfluoxetine. *Life Sci.* 1994; 54: 151-156]; 문헌[Lane RM. Restoration of positive mood states in major depression as a potential drug development target. *J. Psychopharmacol.* 2014; 28(6): 527-535](각각은 본원에서 그 전체가 참고로 포함됨)). SSRI의 장기간 사용은 NE 전달을 감소시키는 것으로 알려져 있다(문헌[Szabo ST, de Montigny C, Blier P. Progressive attenuation of the firing activity of locus coeruleus noradrenergic neurons by sustained administration of selective serotonin reuptake inhibitors. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2000; 3(1): 1-11]; 문헌[Kawahara Y, Kawahara H, Kaneko F, Tanaka M. Long-term administration of citalopram reduces basal and stress-induced extracellular noradrenaline levels in rat brain. *Psychopharmacology (Berl).* 2007; 194: 73-81](각각은 본원에서 그 전체가 참고로 포함됨)).

[0078] 동물 연구에서, 보르티옥세틴은 내측 전전두 피질 및 복부 해마 둘 모두에서 5-HT, DA 및 NE의 세포의 수준을 증가시켰다(문헌[Mørk A, Pehrson A, Brennum LT, Nielsen SM, Zhong H, Lassen AB, *et al.* Pharmacological effects of Lu AA21004: a novel multimodal compound for the treatment of Major Depressive Disorder. *J Pharmacol Exp Ther.* 2012; 340(3): 666-675]; 문헌[Bang-Andersen B, Ruhland T, Jørgensen M, Smith G, Frederiksen K, Jensen KG, *et al.* Discovery of 1-[2-(2,4-dimethylphenylsulfanyl) phenyl]-piperazine (Lu AA21004): a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. *J. Med. Chem.* 2011; 54: 3206-3221](각각은 본원에서 그 전체가 참고로 포함됨)). 보르티옥세틴은 NE 및 DA 수송체 역제의 기능성 검정에서 낮은 효능을 나타낸다. 그러나, NE 및 DA 수준에 대한 효과는 아마도 수송체 조절을 통해 간접적으로 발휘된다. 예를 들어, 뇌의 많은 인터뉴런은 5-HT<sub>3</sub> 수송체에 의해 조절되며, 차단되는 경우에 5-HT, DA, NE, 아세틸콜린 및 히스타민의 증가를 초래할 수 있다(문헌[D'Agostino A, English CD, Rey JA. Vortioxetine (Brintellix): a new serotonergic antidepressant. *P T.* 2015; 40(1): 36-40](본원에서 그 전체가 참고로 포함됨)).

[0079] 보르티옥세틴은 SSRI 및 SNRI와 일부 공통의 특징을 공유하는 다중 모드 항우울제이다. 그러나, 보르티옥세틴이 또한 SSRI 및 SNRI와는 다른 효과 및 부작용 패턴을 나타내는 다중 모드 항우울제이므로, H. Lundbeck A/S가 후원하는 연구 명칭 COMPLETE 및 연구 번호 17797A 하의 임상 시험은 정서적 둔마에 대한 보르티옥세틴의 효과를 평가하기 위해 설정되었다. Clinicaltrial.gov 연구 번호 제NCT 03835715호(상기 참조)에서, 간단히 요약하면, 연구 목적이 다음과 같이 요약된다: "연구에서는 SSRI/SNRI에 대한 불충분한 반응과 함께 주요 우울 장애를 갖는 환자에서의 정서적 기능에 대한 가변 투여량의 보르티옥세틴의 효능이 심사될 것이다". EudraCT 시험 등록기 구에는 이 시험의 완전한 표제에서 동일한 목적이 인용되어 있다.

[0080] 이러한 연구 결과는 현재의 우울 에피소드에 대한 SSRI/SNRI에 대한 불충분한 반응을 경험한 것으로 알려지고 대안적인 항우울제로 전환하기를 원하는, MDD를 갖는 환자에서 정서적 둔마를 예방 및/또는 치료하기 위해 10

mg/일 내지 20 mg/일의 보르티옥세틴의 효과를 심사하기 위해 사용되었으며, 이때 이 같은 불충분한 반응은 보고 또는 진단의 형태로 결정되며, 정서적 둔마의 증상 또는 징후를 비롯한 우울증의 모든 증상을 포함할 수 있다.

[0081] 놀랍게도, 정서적 둔마는, 예를 들어 ODQ(© 옥스포드 유니버시티 이노베이션 리미티드, 2011)에 따라 조사관의 질문에 대답함으로써 심사된 바와 같이 앞서 이 같은 효과를 보고한 환자에서 유의하게 개선되며, 즉 감소하거나 완전히 제거되는 것으로 밝혀져 있다.

[0082] 정서적 둔마의 이러한 감소 또는 제거의 신속한 개시는 보르티옥세틴(10 mg)을 이용한 치료의 첫 번째 주 이내에 관측되었으며, 치료 8주 이후에 더욱 두드러졌다. 약 50%의 환자는 이들의 정서적 둔마의 지각이 완화되었다. 유의한 효과(공칭  $p < 0.05$ )는 모든 효능 척도 전반에서 관측되었으며, ODQ(© 옥스포드 유니버시티 이노베이션 리미티드, 2011)에 의해 평가된 정서적 둔마, SDS에 의해 평가된 기능성, 숫자 기호 대체 검사("DSST")에 의해 평가된 인지 수행, 동기부여 및 활력 재고("MEI") 검사에 의해 평가된 동기부여 및 활력 및 MADRS에 의해 평가된 우울 증상에 대한 평가된 모든 시점에서의 연구 종료점(1차 및 2차) 전반에서 나타났다. 정서적 둔마의 안도감과 전체 기능(직장, 가족, 사회) 및 동기부여 및 활력(정신, 사회 및 육체)의 개선 사이의 상관관계가 관측되었다. 또한, 우울 증상의 해결은 약 47%에서 관측되었다. 안전성 및 내약성은 확립된 보르티옥세틴의 프로파일에 따라 보고되었다.

[0083] 조현병 증상의 광범위한 평가에서, 음성 증상은 양성 증상, 해체(disorganization) 및 정서적 증상(우울증 및 불안을 포함함)과는 무관하게 별도의 인자로서 반복적으로 나타났다. 음성 증상 자체의 잠재적인 구조에 초점을 맞춘 추가적인 연구에 따르면 이러한 증상 도메인은 1차원적이 아닌 것으로 제안되었다. 음성 증상 내에서 나타나는 가장 신뢰 가능한 인자는 표현 감소(전형적으로는 얼굴 및 음성 표현도 감소 및 발화(verbal output) 감소 증상을 수반함) 및 무쾌감증 및 무감동증(asociality)(무쾌감증, 흥미 저하 및 사회적 참여(social engagement) 감소 증상으로 구성됨)를 태핑(tapping)하는 인자를 포함한다(문헌[Blanchard JJ, Cohen AS. The structure of negative symptoms within schizophrenia: implications for assessment. Schizophr Bull. 2006; 32: 238~245](본원에서 그 전체가 참고로 포함됨)). 광범위하게 사용되는 모든 음성 증상 등급 및 분류 수단은 둔마 또는 제한된 정동, 예를 들어 음성 증상의 평가를 위한 척도("SANS"), 음성 증상에 대한 임상적 평가 면담("CAINS") 및 간단한 음성 증상 척도("BNSS")를 포함한다. 둔마된 정동은 3개의 구성요소: (1) 얼굴 표정의 감소; (2) 표정 제스처 및 기타 몸짓 언어의 감소; 및 (3) 말하는 음량, 음 높이 및 속도 조정의 감소를 나타내는 것으로 간주될 수 있다. 둔마된 정동은 둔마 스펙트럼의 최극단을 지칭하는 단조로운 정동(flat affect)과 구별되어야 한다.

[0084] 둔마된 정동은, 예를 들어 파킨슨병, 우울증, 자폐증, 혈관성 치매 및 다계통 위축증을 비롯한 조현병 이외의 여러 장애에서 발견될 수 있다. 조현병의 맥락에서, 항정신병 약제는, 이들이 이러한 증상을 유발할 수 있기 때문에 둔마된 정동의 평가를 복잡하게 만든다(문헌[Constantino JN, Gruber CP, Davis S, Hayes S, Passanante N, Przybeck T. The factor structure of autistic traits. J. Child Psychol. Psychiatry. 2004; 45:719~726]; 문헌[Fetoni V, Soliveri P, Monza D, Testa D, Girotti F. Affective symptoms in multiple system atrophy and Parkinson's disease: response to levodopa therapy. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1999; 66: 541~544]; 문헌[Treméau F, Malaspina D, Duval F, et al. Facial expressiveness in patients with schizophrenia compared to depressed patients and nonpatient comparison subjects. Am. J. Psychiatry. 2005; 162: 92~101]; 문헌[Jouvent R, Le Houezec J, Payan C, et al. dimensional assessment of onset of action of antidepressants: a comparative study of moclobemide vs. clomipramine in depressed patients with blunted affect and psychomotor retardation. Psychiatry Res. 1998; 79(3): 267~275]; 문헌[Robertson JM, Tanguay PE, L'ecuyer S, Sims A, Waltrip C. Domains of social communication handicap in autism spectrum disorder. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry. 1999; 38: 738~745]; 문헌[Sultzer DL, Levin HS, Mahler ME, High WM, Cummings JL. A comparison of psychiatric symptoms in vascular dementia and Alzheimer's disease. Am. J. Psychiatry. 1993; 150: 1806~1812](각각은 그 전체가 본원에서 참고로 포함됨).

[0085] 본 발명에 따른 정서적 둔마의 징후 및 증상의 예방, 치료 또는 감소는 본 발명의 화합물의 1일 투여를 수반할 수 있다. 이는 1일 1회 투여, 1일 2회 투여 또는 심지어 보다 빈번한 투여를 수반할 수 있다.

[0086] 일부 양태에서, 본 발명에서 사용된 바와 같은 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 화합물은 브롬화수소산 염이다.

[0087] 일부 양태에서, 본 발명에서 사용된 바와 같은 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 화합물은, 예를 들어 베타 형태의 브롬화수소산 염이다.

[0088] 일부 양태에서, 본 발명에서 사용된 바와 같은 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 화합물은 브롬화수소산 염이며, 적합한 정제는 하기 성분으로 구성될 수 있다:

성분	양(w/w-%)
1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진의 HBr 염	약 3% 내지 8%
무수 인산수소칼슘	약 35% 내지 45%
옥수수 전분	약 15% 내지 25%
코포비돈	약 2% 내지 6%
미정질 셀룰로오스	약 20% 내지 30%
전분글리콘산나트륨	약 1% 내지 3%
활석	약 2% 내지 6%
스테아린산마그네슘	약 0.5% 내지 2%

[0089]

[0090] 특히, 정제는 하기 성분으로 구성될 수 있다:

성분	양(w/w-%)
1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진의 HBr 염	약 5%
무수 인산수소칼슘	약 39%
옥수수 전분	약 20%
코포비돈	약 3%
미정질 셀룰로오스	약 25%
전분글리콘산나트륨	약 3%
활석	약 4%
스테아린산마그네슘	약 1%

[0091]

[0092] 예를 들어, 2.5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg 또는 80 mg의 유리 염기에 상응하는 바와 같은 다양한 양의 활성 화합물을 갖는 정제는 적절한 크기의 정제와 조합하여 정량의 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 화합물을 선택함으로써 수득될 수 있다. 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 HBr 염의 바람직한 농도는 정제 당 약 5 mg, 약 10 mg 또는 약 20 mg이다. 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 HBr 염의 바람직한 농도는 정제 당 약 5 mg이다. 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 HBr 염의 바람직한 농도는 정제 당 약 10 mg이다. 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 HBr 염의 바람직한 농도는 정제 당 약 20 mg이다. 약 5 mg, 약 10 mg 또는 약 20 mg의 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 염의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 정제에 대한 바람직한 투여 빈도는 1일 1회이다. 1일 약 5 mg으로 시작하는 환자는 1일 약 10 mg 또는 1일 약 20 mg까지 농도를 증가시킬 수 있다. 1일 약 10 mg으로 시작하는 환자는 1일 약 20 mg까지 농도를 증가시키거나, 1일 약 10 mg까지 농도를 감소시킬 수 있다. 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 치료적 유효량은, 예를 들어 1일 약 5 mg, 약 10 mg 또는 약 20 mg의 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진일 수 있다.

[0093] 일부 양태에서, 본 발명은 환자에서 정서적 둔마 또는 이의 징후 및 증상을 예방 또는 치료하는 방법에 관한 것으로, 이 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.

[0094] 일부 양태에서, 본 발명은 환자에서 정서적 둔마 또는 이의 징후 및 증상을 예방 또는 치료하는 방법에 관한 것이며, 이때 상기 환자는 정서적 둔마의 징후 및 증상을 경험하며, 이 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.

[0095] 일부 양태에서, 환자에서 정서적 둔마 또는 이의 징후 및 증상을 예방 또는 치료하는 상기 방법은 상기 환자가 정서적 둔마의 징후 및 증상을 경험하거나, 상기 환자는 정서적 둔마의 징후 및 증상 이력을 갖는 방법이며, 이때 상기 환자에서 정서적 둔마의 징후 및 증상을 초래하는 상기 약제는 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 아니다.

[0096] 일부 양태에서, 환자에서 정서적 둔마 또는 이의 징후 및 증상을 예방 또는 치료하는 상기 방법은 상기 환자가 정서적 둔마를 경험하거나, 상기 환자가 약제의 투여와 관련하여 정서적 둔마의 징후 및 증상 이력을 갖는 방법이며, 이때 상기 환자에서 정서적 둔마의 징후 및 증상을 초래하는 상기 약제는 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 아니다.

[0097] 일부 양태에서, 환자에서 정서적 둔마 또는 이의 징후 및 증상을 예방 또는 치료하는 상기 방법은 상기 환자가 정서적 둔마를 경험하거나, 상기 환자가 약제의 투여로부터 발생하는 정서적 둔마 징후 및 증상 이력을 갖는 방

법이며, 이때 상기 환자에서 정서적 둔마의 징후 및 증상을 초래하는 상기 약제는 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 아니다.

- [0098] 일부 양태에서, 환자에서 정서적 둔마 또는 이의 징후 및 증상을 예방 또는 치료하는 상기 방법은 상기 환자가 정서적 둔마를 경험하거나, 상기 환자가 적당한 투여량의 약제의 투여로부터 발생하는 정서적 둔마 징후 및 증상 이력을 갖는 방법이며, 이때 상기 환자에서 정서적 둔마의 징후 및 증상을 초래하는 상기 약제는 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 아니다.
- [0099] 일부 양태에서, 환자에서 정서적 둔마 또는 이의 징후 및 증상을 예방 또는 치료하는 상기 방법은 상기 환자가 정서적 둔마를 경험하거나, 상기 환자가 의학적 치료에 대한 불충분한 반응으로부터 발생하는 정서적 둔마 징후 및 증상 이력을 갖는 방법이며, 이때 상기 환자에서 정서적 둔마의 징후 및 증상을 초래하는 상기 약제는 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 아니다.
- [0100] 일부 양태에서, 환자에서 정서적 둔마 또는 이의 징후 및 증상을 예방 또는 치료하는 상기 방법은 상기 환자가 정서적 둔마를 경험하거나, 상기 환자가 CNS 질병 또는 장애의 의학적 치료에 대한 불충분한 반응으로부터 발생하는 정서적 둔마의 징후 및 증상 이력을 갖는 방법이며, 이때 상기 환자에서 정서적 둔마의 징후 및 증상을 초래하는 상기 약제는 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 아니다.
- [0101] 일부 양태에서, 환자에서 정서적 둔마 또는 이의 징후 및 증상을 예방 또는 치료하는 상기 방법은 상기 환자가 CNS 질병 또는 장애와 관련하여 또는 하나 이상의 CNS 질병 또는 장애의 의학적 치료와 관련하여 정서적 둔마의 징후 및 증상을 나타내는 이력을 갖는 방법이며, 이때 상기 환자에서 정서적 둔마의 징후 및 증상을 초래하는 상기 약제는 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 아니며, 여기서 이 방법은,
  - [0102] i) 개업 임상의 또는 의사에 의해 상기 환자를 심사하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 심사는,
    - [0103] 1) 환자의 정서적 둔마의 징후 및 증상 이력의 심사;
    - [0104] 2) 정서적 둔마의 현재의 징후 또는 증상의 심사; 및/또는
    - [0105] 3) 상기 환자가 정서적 둔마의 징후 및/또는 증상이 발생 또는 악화될 위험성의 심사를 포함한다.
- [0106] 일부 양태에서, 본 발명은 환자에서 정서적 둔마 또는 이의 징후 및 증상을 예방 또는 치료하는 데 사용하기 위한 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다.
- [0107] 일부 양태에서, 본 발명은 환자에서 정서적 둔마 또는 이의 징후 및 증상을 예방 또는 치료하기 위한 상기 용도에 관한 것으로, 상기 환자는 정서적 둔마의 징후 및 증상을 경험한다.
- [0108] 일부 양태에서, 본 발명은 환자에서 정서적 둔마 또는 이의 징후 및 증상을 예방 또는 치료하기 위한 상기 용도에 관한 것으로, 상기 환자는 정서적 둔마의 징후 및 증상을 경험하거나, 상기 환자는 정서적 둔마의 징후 및 증상 이력을 가지며, 이때 상기 환자에서 정서적 둔마의 징후 및 증상을 초래하는 상기 약제는 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 아니다.
- [0109] 일부 양태에서, 본 발명은 환자에서 정서적 둔마 또는 이의 징후 및 증상을 예방 또는 치료하기 위한 상기 용도에 관한 것으로, 상기 환자는 정서적 둔마를 경험하거나, 상기 환자는 약제의 투여와 관련하여 정서적 둔마의 징후 및 증상 이력을 가지며, 이때 상기 환자에서 정서적 둔마의 징후 및 증상을 초래하는 상기 약제는 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 아니다.
- [0110] 일부 양태에서, 본 발명은 환자에서 정서적 둔마를 예방 또는 치료하기 위한 상기 용도에 관한 것으로, 상기 환자는 정서적 둔마를 경험하거나, 상기 환자는 약제의 투여로부터 발생하는 정서적 둔마의 징후 및 증상 이력을 가지며, 이때 상기 환자에서 정서적 둔마의 징후 및 증상을 초래하는 상기 약제는 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 아니다.
- [0111] 일부 양태에서, 본 발명은 환자에서 정서적 둔마를 예방 또는 치료하기 위한 상기 용도에 관한 것으로, 상기 환자는 정서적 둔마를 경험하거나, 상기 환자는 하나 이상의 CNS 질병 또는 장애를 치료하기 위한 약제의 투여로부터 발생하는 정서적 둔마의 징후 및 증상 이력을 가지며, 이때 상기 환자에서 정서적 둔마의 징후 및 증상을 초래하는 상기 약제는 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 아니다.



- [0112] 일부 양태에서, 본 발명은 환자에서 정서적 둔마를 예방 또는 치료하기 위한 상기 용도에 관한 것으로, 상기 환자는 정서적 둔마를 경험하거나, 상기 환자는 적당한 투여량의 약제의 투여로부터 발생하는 정서적 둔마의 징후 및 증상 이력을 가지며, 이때 상기 환자에서 정서적 둔마의 징후 및 증상을 초래하는 상기 약제는 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 아니다.
- [0113] 일부 양태에서, 본 발명은 환자에서 정서적 둔마를 예방 또는 치료하기 위한 상기 용도에 관한 것으로, 상기 환자는 CNS 질병 또는 장애와 관련하여 또는 하나 이상의 CNS 질병 또는 장애의 치료와 관련하여 정서적 둔마의 징후 및 증상을 나타내는 이력을 가지며, 이때 상기 환자에서 정서적 둔마의 징후 및 증상을 초래하는 상기 약제는 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 아니며, 여기서 이 방법은,
- [0114] i) 개업 임상의 또는 의사에 의해 상기 환자를 심사하는 단계를 포함하며, 이때 상기 심사는,
- [0115] 1) 상기 환자의 정서적 둔마의 징후 및 증상 이력의 심사;
- [0116] 2) 정서적 둔마의 현재의 징후 또는 증상의 심사; 및
- [0117] 3) 상기 환자가 정서적 둔마의 징후 및/또는 증상이 발생 또는 악화될 위험성의 심사를 포함한다.
- [0118] 일부 양태에서, 상기 약제의 적당한 투여량은 상기 약제의 표지에 기술된 바와 같은 투여량이다. 일부 양태에서, 본 발명에 따른 정서적 둔마를 예방 또는 치료하는 데 사용하기 위한 방법 또는 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 하나 이상의 CNS 질병 또는 장애의 치료를 위한 약제 또는 이의 적당한 투여량을 지칭하며, 이때 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 아닌 상기 약제의 적당한 투여량은 상기 약제의 표지에 기술된 투여량이며, 상기 약제의 표지에서 효율적인 치료를 위해 기술된 투여량 중 임의의 하나로부터 선택된다.
- [0119] 상기 정서적 둔마가 약제의 투여와 관련하여 또는 이의 결과로서 관측되는 일부 양태에서, 본원에서 기술된 바와 같은 정서적 둔마 또는 이의 징후 및 증상을 예방 또는 치료하기 위한 방법은,
- [0120] 1) 상기 약제를 중단하는 단계; 및
- [0121] 2) 이를 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0122] 상기 정서적 둔마가 약제의 투여와 관련하여 또는 이의 결과로서 관측되는 일부 양태에서, 본원에서 기술된 바와 같은 정서적 둔마 또는 이의 징후 및 증상을 예방 또는 치료하기 위한 방법은,
- [0123] 1) 상기 약제의 투여를 유지하는 단계; 및
- [0124] 2) 이를 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0125] 상기 정서적 둔마가 약제의 투여와 관련하여 또는 이의 결과로서 관측되는 일부 양태에서, 본원에 기술된 바와 같은 정서적 둔마 또는 이의 징후 및 증상을 예방 또는 치료하기 위한 방법은,
- [0126] a. CNS 질병 또는 장애의 치료를 위한 상기 약제를 중단하는 단계; 및
- [0127] b. 이를 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0128] 상기 정서적 둔마가 약제의 투여와 관련하여 또는 이의 결과로서 나타나는 일부 양태에서, 본원에 기술된 바와 같은 정서적 둔마 또는 이의 징후 및 증상을 예방 또는 치료하기 위한 방법은,
- [0129] a. CNS 질병 또는 장애의 치료를 위한 상기 약제의 투여를 유지하는 단계; 및
- [0130] b. 이를 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0131] 일부 양태에서, 정서적 둔마의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 방법 또는 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 환자에서 정서적 둔마를 예방하기 위한 것이다.
- [0132] 일부 양태에서, 정서적 둔마의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 방법 또는 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]

피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 환자에서 정서적 둔마를 치료하기 위한 것이다.

- [0133] 일부 양태에서, 상기 정서적 둔마는 CNS 질병 또는 장애와 연관이 있다. 일부 양태에서, 상기 정서적 둔마는 기저 CNS 질병 또는 장애와 연관이 있다.
- [0134] 상기 정서적 둔마가 약제의 투여와 관련하여 또는 이의 결과로서 관측되는 일부 양태에서, 상기 약제는 하나 이상의 CNS 질병 또는 장애 또는 이의 징후 및 증상을 치료하기 위한 것이다. 일부 양태에서, 상기 정서적 둔마는 상기 환자에 의해 보고된다. 일부 양태에서, 상기 정서적 둔마는 개업 임상 또는 의사에 의해 진단된다. 일부 양태에서, 상기 정서적 둔마는 CNS 질병 또는 장애의 의학적 치료의 불충분한 반응에 의해 야기되는 것으로서 상기 환자에 의해 보고된다.
- [0135] 일부 양태에서, 상기 정서적 둔마는 환자를 심사함으로써 개업 임상 또는 의사에 의해 진단되며, 상기 심사는,
- [0136] a) "정서적 효과는 다르지만, 예를 들어 어떤 점에서는 정서적으로 "무감각하게 된" 또는 "둔마된" 느낌; 긍정적 감정 또는 부정적 감정의 결여; 당신 주변의 세상으로부터 분리되었다는 느낌; 또는 여러분이 관심을 가졌던 일에 대한 "단지 관심 없음"을 포함할 수 있다"는 것을 상기 환자에게 설명하는 단계;
- [0137] b) "여러분은 지난 6주 동안 이 같은 정서적 효과를 경험한 적이 있습니까?"라고 질문하는 단계;
- [0138] c) 질문 b)에 대한 응답을 심사하고 정서적 둔마의 증상 또는 징후가 상기 환자에서 존재하는지 결론을 내리는 단계; 및 선택적으로,
- [0139] d) 단계 c)의 심사가 상기 환자가 정서적 둔마를 경험한 것이라면, 상기 개업 임상 또는 의사는 본원의 양태 및 실시형태에 기술된 바와 같이 정서적 둔마를 치료하기 위한 방법 및 용도를 적용하도록 결정하는 단계를 포함한다.
- [0140] 일부 양태에서, 상기 개업 임상 또는 의사의 심사 단계 c)는, 단계 b)에서 받은 질문에 대한 상기 환자의 대답이 "예"이면 정서적 둔마의 존재에 대해 결론을 내린다.
- [0141] 일부 양태에서, 상기 정서적 둔마는 환자를 심사함으로써 개업 임상 또는 의사에 의해 진단되며, 이때 상기 심사는,
- [0142] a) "정서적 효과는 다르지만, 예를 들어 어떤 점에서는 정서적으로 "무감각하게 된" 또는 "둔마된" 느낌; 긍정적 감정 또는 부정적 감정의 결여; 당신 주변의 세상으로부터 분리되었다는 느낌; 또는 여러분이 관심을 가졌던 일에 대한 "단지 관심 없음"을 포함할 수 있다"는 것을 상기 환자에게 설명하는 단계;
- [0143] b) "여러분은 지난 6주 동안 이 같은 정서적 효과를 경험한 적이 있습니까?"라고 질문하는 단계;
- [0144] c) 질문 b)에 대한 응답을 심사하고, 질문 b)에 대한 대답이 "예"이면 정서적 둔마의 증상 또는 징후가 환자에서 존재한다고 결론을 내리는 단계를 포함한다. 일부 양태에서, 상기 개업 임상 또는 의사의 상기 심사 단계 a) 내지 단계 c)는 ODQ 총 점수에 따른 또는 이에 상응하는 심사에 의해 보충 또는 교체될 수 있으며, 이때 상기 ODQ 총 점수는 ODQ 지침에 기초하여 계산된다. 그리고, 선택적으로,
- [0145] d) 단계 c)의 심사가 상기 환자가 정서적 둔마를 경험한 것이라면, 상기 개업 임상 또는 의사는 본원의 양태 및 실시형태에 기술된 바와 같이 정서적 둔마를 치료하기 위한 방법 및 용도를 적용하도록 결정한다.
- [0146] MDD를 갖는 환자에서 정서적 둔마의 증상을 구체적으로 심사하기 위해 ODQ를 개발하였다(문헌[Price *et al.*, 2012](상기 참조)). COMPLETE 연구로부터의 이러한 데이터 분석의 결과에 따르면 ODQ(© 옥스포드 유니버시티 이노베이션 리미티드, 2011), 즉 첫 번째 2개의 부분을 포함하는 설문지의 일부 및 3개의 부분 모두를 포함하는 전체 설문지 둘 모두는 우울증 중증도를 평가하기 위해 흔히 사용되는 기타 척도에 의해 적절히 포함되는 MDD의 양상 및 증상을 캡처하는 것으로 나타나 있다.
- [0147] ODQ 점수(© 옥스포드 유니버시티 이노베이션 리미티드, 2011)와 기준선에서의 MADRS 총 점수 사이에는 낮은 상관관계가 관찰되었으며, 여기서 ODQ 점수와 무쾌감증의 증상, 즉 "느끼는 것에 무능력한 상태" 및 "무기력"을 구체적으로 평가하는 MADRS 항목 사이에도 낮은 상관관계가 관찰되었다.
- [0148] ODQ 점수(© 옥스포드 유니버시티 이노베이션 리미티드, 2011)와 기준선에서의 MEI 총 점수 사이에 가장 높은 상관관계가 관측되었으며, 이는 이러한 동기부여 척도와 일부 중첩을 나타낸다. 이러한 이론에 결부되지 않은 한, 이는, 환자가 대부분의 감정 및 느낌(정서적 둔마 자체를 포함함)으로부터 분리되고 이에 대해 무감각하게

된다. 이를 고려하면 정서적 둔마를 갖는 환자는 우울증 및 장애의 증상을 불충분하게 보고할 가능성이 있다는 사실에 기인할 수 있다. 요법에 반응하여 상이한 척도 모두에 대해 향상이 관측되었다. ODD 점수(© 옥스포드 유니버시티 이노베이션 리미티드, 2011)의 평균 변화와 보르티옥세틴로 치료한지 8주 이후의 기타 평가 점수의 평균 변화 사이에 유의한 상관관계가 관측되었으며, 이는 ODD가 임상 상태의 변화에 민감하게 반응한다는 것을 시사한다.

[0149] 이는 환자의 관점으로부터 정서적 둔마의 전반적인 증상, 즉 긍정적 및 부정적 감정의 결여 모두를 평가할 수 있다는 이점을 갖는다. 예를 들어, 환자는 "나의 모든 감정, 즉 '기쁜 감정' 및 '불쾌한 감정' 둘 모두가 진정 되거나" "나는 나에게 쾌감을 줄 수 있는 사물, 예를 들어 아름다운 장소 또는 물건 또는 음악을 전적으로 향유하지 못 한다", 또는 "어떤 면에서는 진정되거나 다르게 느끼는 불쾌한 감정, 예를 들어 슬픔, 낙심 및 속상함"을 보고할 수 있다. 정서적 둔마의 영향과 관련하여, 환자는 "내가 아프고, 문제가 있기 전에 일상 생활이 나에게 미쳤던 동일한 정서적 영향을 미치지 않는다"고 보고할 수 있다.

[0150] 정의

[0151] 본원에서 사용된 바와 같이, "보르티옥세틴"이란 용어는 "1-[2-(2,4-디메틸-페닐설폰아미노)-페닐]-피페라진" 또는 "Lu AA21004"란 용어와 상호 교환 가능하게 사용될 수 있으며, 이는 브린텔릭스<sup>®</sup>(Brintellix<sup>®</sup>) 또는 트린텔릭스<sup>®</sup>(Trintellix<sup>®</sup>)에서 유효 성분으로서 알려져 있다. 따라서, 본원에서 사용된 바와 같이 "1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아미노)-페닐]-피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염"이란 문구는 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아미노)-페닐]-피페라진의 모든 약학적으로 허용 가능한 염을 개시한 것이며, "1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아미노)-페닐]-피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염"이란 문구는 구체적으로는 "보르티옥세틴," "1-[2-(2,4-디메틸-페닐설폰아미노)-페닐]-피페라진 HBr" 또는 "Lu AA21004"를 포함한다.

[0152] 본원에서 사용된 바와 같이, "정서적 둔마"란 용어는 "정서적 무감각"란 용어와 상호 교환 가능하게 사용될 수 있으며, 사람이 감정을 느끼는 것에 무능력한 상태의 주관적인 경험을 지칭하고, 자아 및 타인에 대한 관심 및 배려의 결여를 동반한다. 유사한 방식으로, "무감각" 또는 "무감각함(numbing)"란 용어 및 이 단어의 기타 버전 및 "둔마" 또는 "둔마된"이란 단어 및 이 단어의 기타 버전은 상호 교환 가능하게 사용될 수 있다.

[0153] 본원에서 사용된 바와 같이, "정서적 무감각" 또는 "정서적 둔마"는 우울증과 구별된다. 일부 양태에서, 정서적 둔마는, 예를 들어 항우울제 또는 항정신병약과 같은 CNS 질병 또는 병태의 의학적 치료제의 직접적인 결과이다. 일부 양태에서, 정서적 둔마는, 예를 들어 항우울제와 같은 CNS 질병 또는 병태의 의학적 치료제의 직접적인 결과이다. 일부 양태에서, 정서적 둔마는 SSRI 또는 SNRI와 같은 CNS 질병 또는 병태의 의학적 치료제의 직접적인 결과이다. 일부 양태에서, 본원에 기술된 정서적 둔마는 CNS 질병 또는 병태의 기저 증상일 수 있다. 일부 양태에서, 본원에 기술된 정서적 둔마는 관련되거나 관련되지 않은 CNS 질병 또는 병태에 대한 약제, 예를 들어 항우울제 또는 항정신병약을 이용한 치료에 의해 드러나는 CNS 질병 또는 병태의 기저 증상일 수 있다. 이러한 맥락에서 "기저"란 용어는 항우울제가 우울증을 완화시키면 정서적 둔마의 기저 증상은 야기되는 것이 아니라 드러날 수 있다는 것을 의미한다.

[0154] 따라서, 정서적 둔마는 본원에서 느낌의 결여(우울증 및 슬픔의 결여를 포함함)를 나타낸다. 우울한 사람과는 반대로, 무감각하게 되거나 둔마된 개인은 그/그녀 자신 및 타인에 대한 존중, 배려, 관심 또는 공감 느낌이 결여되어 있다. 이러한 멍한 마음의 상태를 설명하기 위해 외상을 입은 사람이 사용하는 흔한 용어는 폐쇄, 멍함, 냉담함, 공허함, 죽음, 무의미함을 포함하며, 사람이나 사물에 대한 느낌, 관심 또는 배려 없음을 포함한다. 가족 구성원은 흔히 멍한 사람의 관계를 냉담하고, 무정하고, 정서적으로 무반응인 것으로 간주한다. 심하게 멍한 개인은 우울한 얼굴 표정이 아니라 경직된 얼굴 표정을 가질 수 있다. 매우 가끔, 정서적으로 무감각하게 된 개인은 타인에 대해 분노하거나 슬퍼하는 것처럼 보일 수 있지만, 그/그녀의 분노 또는 슬픈 내색에 관해 질문을 받았을 때 당황 또는 부정으로 반응을 보인다.

[0155] "CNS 질병 또는 병태"란 용어는 "CNS 질병 또는 장애"란 용어와 상호 교환 가능하게 사용될 수 있으며, 뇌가 제대로 기능을 하지 못하여 건강 및 작동 기능을 제한하는 광범위한 범주의 병태인 CNS 질병을 설명하기 위한 것으로 여겨진다. 이 병태는 유전형 대사 장애; 즉 감염, 퇴행성 병태, 뇌졸중, 뇌종양 또는 기타 문제로 인한 손상 결과일 수 있거나, 알려지지 않거나 다수의 인자로부터 발생할 수 있다. 파킨슨병, 근긴장이상증(dystonia) 및 본태 떨림과 같은 운동 장애는 CNS 병태이다. 이들이 갖는 공통점은 (알츠하이머병에서) 기억 형성 및 (운동 장애)에서 자발적 운동만큼 다양한 기능을 조정하는 충분하고 온전한 신경계 회로의 손실이다. 이러한 그룹 내의 대부분의 병태가 완전히 치료될 수 없을지라도 중추 신경계 질병의 증상은 종종 치료적 내지 수술적 치료를

비롯한 다양한 요법을 통해 관리될 수 있다.

- [0156] 새로 생겨난 요법이 또한 탐구 중에 있다. 예를 들어, 뇌종양에 대한 화학 요법 또는 파킨슨병에 대한 유전자 요법의 잠재성을 연구하는 의사들은 이들의 활성이 질병의 영향을 제어 또는 제한하는 데 도움을 줄 수 있는 뇌 영역에 항암제 또는 보충 유전자를 전달하기 위한 뇌 및 뇌척수 주입 요법에 흥미를 갖고 있다. "CNS 질병 또는 병태" 또는 "CNS 질병 또는 장애"란 용어는 장애 또는 병태, 예를 들어 조현병, 분열정동형 장애, 정신분열형 장애, 긴장증, 망상 장애와 같은 정신 장애; 양극성 장애, 순환기분장애, 주요 우울증, 기분부전증, 월경전 불쾌 장애와 같은 기분 장애; 및 물질 사용 장애를 포함한다는 것을 의미한다.
- [0157] 본원에서 사용된 바와 같이, "CNS 질병 또는 병태"란 용어는 "CNS 질병 또는 장애"란 용어와 상호 교환 가능하게 사용될 수 있으며, 정신 및 신경 장애를 포함한다. 일부 양태에서, "CNS 질병 또는 병태"는 우울증, 예를 들어 MDD 또는 MDE, PTSD, 조현병, 파킨슨병, 자폐증, 혈관성 치매 및 다계통 위축증과 같은 정신 및 신경 장애를 포함한다. 일부 실시형태에서, CNS 질병 또는 병태는 하기 중 임의의 하나 이상을 포함한다: MDD 또는 MDE, PTSD, 조현병, 파킨슨병, 자폐증, 혈관성 치매 및 다계통 위축증.
- [0158] 정신병은 조현병의 일부이며, 이는 또한 다른 장애의 일부일 수 있다. 정신병은 특정 증상을 설명한 개념이다. 조현병은 정신병적 양상을 갖는 정신병이다. 정신병 증상으로는 환각, 망상, 혼란, 명료하게 생각하는 것에 무능력한 상태, 신속 및/또는 경주 사고, 언어 혼란, 와해된 행동 및 긴장성 행동을 들 수 있지만, 이들 증상이 존재할 필요는 없다. 조현병에서, 정신병은 조현병의 진단을 위해 충족되어야 하는 제1 기준이다. 정신병이 없다면, 조현병도 존재하지 않지만, 정신병은 조현병 없이 단독으로 존재할 수 있다. "정신병"을 수반할 수 있는 기타 장애는 기타 정신병적 장애(조현병, 분열정동형 장애, 정신분열형 장애, 긴장증, 망상 장애), 기분 장애(양극성 장애, 순환기분장애, 주요 우울증, 기분부전증, 월경전 불쾌 장애) 및 물질 사용 장애일 수 있다.
- [0159] 조현병을 앓고 있는 환자는, 예를 들어 정신병, 음성 증상을 경험하며, 일상 생활에서 감소된 기능 수준을 갖는다. "정서적 둔마"는 또한 기타 CNS 질병 또는 장애를 앓고 있는 비-조현병 환자에서 발견되는 조현병(분열정동형 장애로도 알려져 있음) 또는 증상을 포함하거나 공존할 수 있거나, 이의 일부일 수 있으며, "음성 증상"과 밀접하게 연관될 수 있다. "음성 증상"은 무감동, 무언어증(alogia), 부동기부여, 무쾌감증, 무감동증, 정서적 위축 및 사회적 위축을 포함할 수 있다. 조현병을 갖는 환자는 종종 기분 증상을 관리하기 위해 항우울제 또는 기분 안정제를 처방받는다.
- [0160] 따라서, 본원에서 사용된 바와 같이 "항정신병약" 또는 "항정신병 약물" 또는 "신경 이완제"란 용어는 상호 교환 가능하게 사용될 수 있으며, 조현병 환자가 종종 이 같은 약물을 이용하여 정신병을 치료하기 때문에 "조현병의 치료를 위한 약제" 또는 "조현병의 의학적 치료"란 용어 또는 본원에서 사용된 유사한 문구에 포함될 수 있다.
- [0161] 따라서, "조현병의 치료를 위한 약제" 또는 "조현병의 의학적 치료"란 용어 또는 본원에서 사용된 유사한 문구는 "비전형적인 항정신병약" 및/또는 "전형적인 항정신병약"을 포함할 수 있다.
- [0162] 본 발명에서, "비전형적인 항정신병약"은, 예를 들어 아리피프라졸(aripiprazole), 일로페리돈(iloperidone), 지프라시돈(ziprasidone), 루라시돈(lurasidone), 리스페리돈(risperidone), 브렉스피프라졸(brexpiprazole), 아세나핀(asenapine), 퀘티아핀(quetiapine), 카리프라진(cariprazine) 및 올란자핀(olanzapine)을 포함하는 군으로부터 선택될 수 있다. 클로자핀은 특별한 비전형적인 항정신병약으로서, 보통 기타 항정신병약이 증상을 완화시키는 데 실패하거나 조현병 환자가 자살 생각으로 괴로워하는 경우에만 처방된다.
- [0163] 본 발명에서, "전형적인 항정신병약"은, 예를 들어 할로페리돌, 록사핀(loxapine), 티오티센(thiothixene), 플루페나진(fluphenazine), 클로르프로마진, 페르페나진(perphenazine) 및 트리프루오페라진(trifluoperazine)을 포함하는 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0164] 항정신병약의 화학 구조에 기초한 기타 분류 방법이 존재한다. 세계 보건 기구("WHO")의 ATC/DDD 지수에 따르면, 항정신병약은 N05A 부류에 분류되며, 여기서 화학 구조에 기초하여 주로 세분화가 이루어진다; 하위 부류 A는 지방족 측쇄를 갖는 페노티아진(phenothiazine)으로서, N05AA01 클로르프로마진, N05AA02 레보메프로마진(levomepromazine), N05AA03 프로마진(promazine), N05AA04 아세프로마진(acepromazine), N05AA05 트리플루프로마진(triflupromazine), N05AA06 시아메마진(cyamemazine) 및 N05AA07 클로르프로에타진(chlorproethazine)을 포함하고; 하위 부류 B는 피페라진 구조를 갖는 페노티아진으로서, N05AB01 디시라진(dixyrazine), N05AB02 플루페나진, N05AB03 페르페나진, N05AB04 프로클로르페라진(prochlorperazine), N05AB05 티오프로파제이트(thiopropazate), N05AB06 트리프루오페라진, N05AB07 아세토페나진

(acetophenazine), N05AB08 티오프로페라진(thiopropazine), N05AB09 부타페라진(butaperazine) 및 N05AB10 페라진(perazine)을 포함하고; 하위 부류 C는 피페리딘 구조를 갖는 페노티아진으로서, N05AC01 페리시아진(periciazine), N05AC02 티올리다진(thioridazine), N05AC03 메소리다진(mesoridazine) 및 N05AC04 피포티아진(pipotiazine)을 포함하고; 하위 부류 D는 부티로페논 유도체로서, N05AD01 할로페리돌 N05AD02 트리플루페리돌(trifluoperidol), N05AD03 멜페론(melperone), N05AD04 모페론(moperone), N05AD0 피팜페론(pipamperone), N05AD06 브롬페리돌(bromperidol), N05AD07 벤페리돌(benperidol), N05AD08 드로페리돌(droperidol) 및 N05AD09 플루아니손(fluanisone)을 포함하고; 하위 부류 E는 인돌 유도체로서, N05AE01 옥시페르틴(oxyperline), N05AE02 몰린돈(molindone), N05AE03 세르틴돌(sertindole), N05AE04 지프라스돈 및 N05AE05 루라스돈을 포함하고; 하위 부류 F는 티옥산텐(thioxanthene) 유도체로서, N05AF01 플루펜티솔(flupentixol), N05AF02 클로펜티솔(cloperthixol), N05AF03 클로르프로티센(chlorprothixene), N05AF04 티오틱센 및 N05AF05 주클로펜티솔(zucloperthixol)을 포함하고; 하위 부류 G는 디페닐부틸피페리딘 유도체로서, N05AG01 플루스피릴렌(fluspirilene), N05AG02 피모자이드 및 N05AG03 펜플루리돌(penfluridol)을 포함하고; 하위 부류 H는 디아제핀(diazepine), 옥사제핀(oxazepine), 티아제핀(thiazepine) 및 옥세핀(oxepine)으로서, N05AH01 록사핀, N05AH02 클로자핀, N05AH03 올란자핀, N05AH04 퀘티아핀, N05AH05 아세나핀 및 N05AH06 클로티아핀(clotiapine)을 포함하고; 하위 부류 L은 벤자미드(benzamide)로서, N05AL01 설피리드(sulpiride), N05AL02 설토프리드(sultopride), N05AL03 티아프리드(tiapride), N05AL04 레목시프리드(remoxipride), N05AL05 아마실프라이드(amisulpride), N05AL06 베탈리프라이드(veralipride) 및 N05AL07 레보설피리드(levosulpiride)를 포함하고; 하위 부류 N은 리튬으로서, N05AN01 리튬을 포함한다.

[0165] WHO의 ATC/DDD 지수에 따르면, 기타 항정신병약은 N05AX부류에 분류되며, 프로티펜딜(prothipendyl)에 대한 부호 N05AX07, 리스페리돈에 대한 N05AX08, N05AX10, 모사프라민(mosapramine), N05AX11 조테핀(zotepine), N05AX12 아리프리카졸(aripripazole), N05AX13 팔리페리돈, N05AX14 일로페리오덴(iloperidone), N05AX15 카리프라진, N05AX16 블랙스피프라졸 및 N05AX17 피마반세린(pimavanserin)을 포함한다.

[0166] 일부 실시형태에서, "정서적 둔마"는 하나 이상의 CNS 질병으로 진단받은 환자 및/또는 하나 이상의 CNS 질병 또는 병태에 대한 의학적 치료를 받은 환자에서 하나 이상의 CNS 질병 또는 병태의 징후 및/또는 증상을 갖는 환자에서 관측된다.

[0167] 일부 양태에서, 둔마가 심한 경우, 환자는 어떠한 감정도 경험할 수 없으며, 그 사람은 무표정하고 생기 없는 모습을 취할 수 있다. 일부 양태에서, 무감각하게 된 감정을 갖는 개인은 일반적으로 주변 환경에 반응하지 않으며, 이들은 사회적으로 고립된다. 환경에 대한 무반응은 정신 각성 및 의식 수준 저하 및 외부 세계에 대한 흥미 상실을 나타내는 복합 장애일 수 있다. 둔마된 감정을 갖는 개인은 공감적 유대 또는 타인에 대한 관계성을 경험할 수 없다. 사회적 상황에서, 이들은 소외 또는 소외됨을 느끼는 경향이 있다. 일부 양태에서, 정서적 둔마는 신체의 무감각 및/또는 감각이상증(paresthesia) 및 중압감 또는 마비와 연관되어 있다. 일부 양태에서, 심한 정서적 둔마는 무감각 상태 동안에 발생하는 이벤트에 대한 기억 상실증과 더불어 심각한 집중력 및 기억 장애를 동반할 수 있다. 일부 양태에서, 임의의 종류의 정보 가공이 심각하게 손상될 수 있다. 정서적 둔마가 심하고 오래되면, 이는 보통 생활 활동에서의 동기부여, 흥미 또는 쾌감 결여를 동반한다. 따라서, 일부 양태에서 둔마된 개인은 정서적으로, 정신적으로, 심리적으로, 그리고 사회적으로 장애가 있다.

[0168] 정서적 무감각함은 일반적으로 주관적인 불평으로 인식된다. 일부 양태에서, 정서적 무감각 또는 둔마는 3개의 파라미터, 즉 기간, 증정도 및 사회적 맥락에 따라 다양할 수 있다. 일부 양태에서, 이 같은 무감각 또는 둔마는 수 분, 수 시간, 수일, 수개월 또는 수년 동안 연속적으로 또는 간헐적으로 경험하게 될 수 있다. 일부 양태에서, 심하거나 극심한 정서적 무감각함 또는 둔마를 갖는 사람은 임의의 감정을 전혀 못 느낀다. 일부 양태에서, 덜 심한 무감각함 또는 둔마와 함께 높은 수준의 생리적 각성과 연관된 감정, 예를 들어 분노, 공포 및 취약점을 경험하게 될 수 있다. 일부 양태에서, 애정 어린 감정을 느끼지 못한다. 긴 시간 동안, 심각하게 둔마된 감정을 갖는 일부 개인은 특정 개인(들)에 대한 사랑 및 배려를 경험할 수 있다. 이는 어린이, 신뢰하는 배우자 또는 외상성 에피소드의 동료 생존자일 수 있다.

[0169] 일부 양태에서, 정서적 무감각함은 중압감의 신체적 경험 또는 신체의 마비, 찌릿한 느낌, 신체 일부의 수심 또는 무감각, 비현실감, 소외감 및 타인으로부터의 분리를 동반할 수 있다. 일부 양태에서, 인지 장애는 정신적 혼란, 기억 상실증, 집중력 손상, 우유부단, 미래 행동을 계획하는 것에 무능력한 상태 및 의지의 마비를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 인지 장애는 생리적 각성 또는 고통 수준과 무관하게 발생할 수 있고; 긴장증, 혼미(disorientation) 또는 혼란은 스트레스 또는 불안에서의 임의의 걸보기 선행 증가 없이 발생할 수 있다.

- [0170] 일부 양태에서, 환자는 무감각과 우울증의 정신 상태들 사이를 구별할 수 없다. 일부 양태에서, 자기 인식의 결여를 비롯한 인지 손상은 무감각과 우울증 사이를 구별하는 개인의 능력을 방해할 수 있다. 일부 양태에서, 개인은 우울증과 무감각 또는 둔마 사이에서 빈번하게 변화할 수 있으며, 이는 이들이 이들의 주관적인 경험을 구별하는데 어렵게 한다. 일부 양태에서, 무감각 및 우울증은 또한 집중력 및 기억 손상 및 생활 활동에서의 흥미 및 쾌감의 결여를 비롯한 특정 증상을 공유한다.
- [0171] 일부 양태에서, 정서적 무감각 또는 둔마의 정신 상태는 환자 및 그 또는 그녀의 가족 구성원에 있어서는 불능화 병태이다. 일부 양태에서, 무감각 또는 둔마는 생활 활동(직장, 친밀함, 성생활 등)을 향유하고 여기에 참가하는 사람의 능력을 방해하고, 누구 또는 무엇에 대한 진실한 애정, 흥미 또는 배려로 반응하는 개인의 능력을 방해하며, 이는 종종 결혼 및 가정 불화를 초래할 수 있다.
- [0172] 일부 양태에서, 정서적 무감각함을 갖는 개인은 무감각의 치명적인 결과에서 벗어나려는 노력으로 스카이다이빙, 경주용 자동차, 도박, 약물 남용, 자해의 고통 등과 같은 선정 및 위험성을 감수하는 활동을 추구할 수 있다. 일부 양태에서, 이들 활동은 강력한 갈망을 동반하는 강렬한 중독성 충동을 나타낼 수 있다.
- [0173] 일부 양태에서, 정서적 무감각함 또는 둔마의 존재는, 예를 들어 본원에 기술된 검사 및 평가 방법에 의해 임상적으로 심사될 수 있다.
- [0174] 하나의 양태에서, 인지 기능을 심사하기 위한 신경 심리 검사는 숫자 기호 대체 검사("DSST")일 수 있다.
- [0175] 일부 양태에서, 정서적 둔마의 존재는 PTSD의 정신병 진단의 일부로서 임상적으로 심사될 수 있다.
- [0176] 일부 양태에서, 환자가 보고한 정서적 둔마의 징후 및/또는 증상은 적어도 질문에 대한 대답으로 상기 환자로부터 수집될 수 있다: "여러분은 지난 6주 동안 이 같은 정서적 효과를 경험한 적이 있습니까?".
- [0177] 일부 양태에서, 환자가 보고한 정서적 둔마의 징후 및/또는 증상은 적어도 질문에 대한 대답으로 상기 환자로부터 수집될 수 있다: "여러분은 지난 6주 동안 이 같은 정서적 효과를 경험한 적이 있습니까?", 이때 상기 환자는 정서적 둔마의 일반적인 정서적 효과에 관해 알고 있었다.
- [0178] 일부 양태에서, 환자가 보고한 정서적 둔마의 징후 및/또는 증상은 적어도 질문에 대한 대답으로 상기 환자로부터 수집될 수 있다: "여러분은 지난 6주 동안 이 같은 정서적 효과를 경험한 적이 있습니까?", 이때 상기 환자는 정서적 둔마의 일반적인 정서적 효과에 관해 알고 있었으며, 여기서 상기 일반적인 정서적 효과는 하기와 같이 기술될 수 있다: "정서적 효과는 다르지만, 예를 들어 어떤 점에서는 정서적으로 "무감각하게 된" 또는 "둔마된" 느낌; 긍정적 감정 또는 부정적 감정의 결여; 당신 주변의 세상으로부터 분리되었다는 느낌; 또는 여러분이 관심을 가졌던 일에 대한 "단지 관심 없음"을 포함할 수 있다"
- [0179] 본원에서 사용된 바와 같이, "옥스포드 우울증 설문지(ODQ)" 또는 "ODQ"란 용어는 옥스포드 우울증 설문지("ODQ")를 지칭한다. ODQ는 항우울제를 이용하여 치료된 환자에서 존재하는 정서적 증상의 환자 중심적 자기 보고 척도이며, 이는 이전에는 항우울제의 정서적 부작용에 대한 옥스포드 설문지("OQuESA" 또는 "OQESA")로 지칭되었다(문헌[Jonathan Price *et al.* "The Oxford Questionnaire on Emotional Side-Effects on Antidepressants (OQuESA): Development, validity, reliability and sensitivity change" *Journal of Affective Disorders*, 140 (2012), 66~74]; 문헌[Goodwin GM, Price J, Bodinat CD, Laredo J. Emotional blunting with antidepressant treatments: A survey among depressed patients. *J Affect Disord*. 2017; 221: 31~35](이의 각각은 그 전체가 본원에서 참고로 포함됨)).
- [0180] 본 발명에서 사용되고 지칭된 ODQ는 옥스포드 우울증 설문지(ODQ)(© 옥스포드 유니버시티 이노베이션 리미티드, 2011)이며, 이의 사용권은 옥스포드 유니버시티 이노베이션 리미티드에 있다. ODQ는 26개 항목의 환자 자기-완성형 척도이며, 이는 3개의 부문으로 나뉘어 있고, (정량적 연구로부터 유래하는) 4개의 관점, 즉 관심 없음("NC"), 정서적 분리("ED"), 긍정적인 감소("PR") 및 일반적인 감소("GR")를 포함한다. 필요하다면, 추가적인 관점인 원인으로서의 항우울제("AC")도 또한 점수를 매길 수 있다. 본원에 언급된 바와 같은 ODQ는 3개의 부문을 포함한다.
- [0181] 부문 1에서는 지난주 동안의 정서적 둔마의 경험이 심사된다: 12개의 항목(4개의 관점(NC, ED, PR 및 GR) 각각으로부터의 3개씩의 항목). 회상 기간은 지난주이다. 부문 2는 지난주 동안의 정서적 둔마의 경험 내지 이들의 우울증 이전의 정서적 둔마의 경험을 포함한다: 8개의 항목(4개의 관점 각각으로부터의 2개씩의 항목); 이는 이들이 자신의 병/문제점이 발생하기 전에 이들의 경험과 비교하여 이전 주 동안의 응답자의 경험을 비교한다. 부문 3(6개의 항목)에서는 현재의 항우울제 약과 정서적 둔마 사이의 관계에 대한 환자의 지각뿐만 아니라, 치료

순응도에 영향을 미쳤는지를 평가한다. 부문 3에는 AC 관점이 기술되어 있다. 부문 3은 현재 항우울제가 처방된 이들 응답자에 의해 작성 완료하기 위한 것이다. 이러한 부문은 참가자가 이들의 항우울제에 대한 이들의 정서적 어려움을 생각하는 정도, 및 따라서 이것들이 참가자에 의해 "정서적 부작용"인 것으로 간주될 수 있는 정도를 제시한다. 이는 또한 항우울제 순응도에 대한 정서적 부작용의 가능한 효과를 제시한다. 반응 선택안은 5점 리커트 척도(5-point Likert scale)를 기반으로 한다. 따라서, 각각의 항목은 1(동의하지 않음) 내지 5(동의) 범위의 5점 리커트 척도로 평가된다; 점수(각각의 항목에 대해 4점 또는 5점)가 높을 수록 정서적 둔마가 크다는 것을 나타내며, 즉 ODQ에서 값이 높을수록 정서적 둔마의 수준이 높다는 것을 반영한다. 결과는 관점에 기초하여 나타낼 수 있거나, 합산하여 전체 ODQ 점수를 낼 수 있다. AC 도메인 관점을 제외한 ODQ 점수(ODQ-20)는 20점 내지 100점 범위인 반면, AC 도메인 관점을 포함하는 ODQ 점수(ODQ-26)는 26점 내지 130점 범위이다. COMPLETE 연구에서, 환자는 ODQ-26 작성을 완료하였다.

[0182] 따라서, 본 출원 전반에서 언급된 바와 같은 ODQ 점수는 옥스포드 우울증 설문지(ODQ)(© 옥스포드 유니버시티 이노베이션 리미티드, 2011)에 따른다.

[0183] ODQ는 하기 질문을 포함한다.

[0184] 부문 1: "나의 모든 감정, 즉 '기쁜 감정' 및 '불쾌한 감정' 둘 모두가 '진정'되고; 나는 나에게 쾌감을 줄 수 있는 사물, 예를 들어 아름다운 장소 또는 물건 또는 음악을 전적으로 향유하지 못 하고; 나는 내가 관심을 가져야 한다고 생각한 것보다 다른 사람의 감정에 대해 관심을 덜 갖고; 내가 사물에 대해 관심을 많이 갖지 않기 때문에 나는 집에 문제가 있고; 슬픔, 낙심 및 속상함과 같은 불쾌한 감정은 어떤 점에서는 진정되거나 다르게 느껴지고; 나는 큰 기대를 갖고 일에 기대하지 않고; 나는 사람에게 대해 많이 동정하지 않고; 나는 '멍하게' 느끼고 나의 주변 세상으로부터 거리감을 느끼고; 나의 감정에는 강도가 결여되어 있고; 나는 내가 향유하는 삶에 대한 열정 및 열망이 없고; 화가 나 있는 다른 사람들은 나에게 영향을 미치지 않고; 내가 사물에 대해 많은 관심을 갖지 않기 때문에 나는 직장 또는 대학에서 문제가 있다.

[0185] 부문 2: 일상 생활은 나의 병/문제 이전에 이것이 나에게 미쳤던 동일한 정서적 영향을 미치지 않고; 나는 내가 병/문제가 생기기 전에 내가 경험한 것 만큼 기쁜 감정을 경험하지 못하고; 나는 다른 사람의 감정(예를 들어, 이들의 슬픔, 분노 또는 속상함)에 반응하지 않고; 나는 내가 병/문제가 생기기 전에 내가 관심을 가졌던 만큼 일상적인 책임에 관심을 갖지 않고; 나의 감정은 내가 병/문제가 생기기 전과 비교하여 무감각하게 되고/멍하고/저하되고; 나는 내가 병/문제가 생김에 따라 좋은 것들로부터 많은 도취감을 갖지 못하고; 나는 내가 병/문제가 생김에 따라 다른 사람에 대해 많이 동정하지 않고; 나는 단지 나의 병/문제 이전에 내가 관심을 가졌던 만큼 사물에 대해 관심을 갖지 않는다.

[0186] 부문 3: 항우울제는 어떤 점에서 나의 감정을 느끼지 못하게 하는 것이고; 항우울제는 내가 단지 나에게 중요한 사물에 대해 관심을 갖지 않도록 하는 것 같고; 항우울제는 내가 나의 주변의 사람들로 부터 정서적으로 분리되어 있다는 느낌을 받도록 하는 것 같고; 항우울제는 기쁜 감정을 느끼지 못하게 하는 것이고; 항우울제는 그 순간에 나에게 쓸모없고/도움이 안 되는 방식으로 나의 감정을 경험하는 방식을 바꾸고; 나는 항우울제의 정서적 부작용으로 인해 나의 항우울제를 중단할 것을 고려한다(또는 이를 이미 중단하였음).

[0187] 미래에 ODQ는 환자가 정서적 둔마를 경험하고 있는지를 확인하기 위해 ODQ의 후기 버전으로 교체될지도 모른다. 따라서, ODQ 척도와 관련하여 본원에서 사용된 바와 같이 "또는 등가물"이란 용어는 ODQ가 ODQ의 후기 버전으로 교체될 수 있다는 것을 의미한다. 따라서, 척도 및 점수 시스템은 새로운 버전이 제공될 때 ODQ 척도의 갱신된 척도 및 지침에 부합해야 한다. 따라서, 본원에서 사용된 바와 같이 "ODQ 지침"이란 용어 또는 유사한 문구는 어떤 질문을 받았는지, 그리고 어떻게 이들 점수를 매기는데 관해 ODQ의 사용자를 안내하는 ODQ 사용권이 제공된 지침(정서적 둔마가 존재하는 경우 및 그렇지 않은 경우에 대한 컷오프 값을 포함함)을 의미한다.

[0188] 하나의 양태에서, 환자가 보고한 정서적 둔마의 징후 및/또는 증상은 하기의 표준화된 설문지, 즉 ODQ, MEI 또는 SDS 중 하나 이상에 의해 수집될 수 있다.

[0189] 하나의 양태에서, 환자가 보고한 정서적 둔마의 징후 및/또는 증상은 적어도 ODQ에 의해 수집될 수 있다.

[0190] 일부 실시형태에서, 정서적 둔마는 무감각함 및 회피에 대한 미국 정신 의학회(American Psychiatric Association)의 진단 통계 매뉴얼(Diagnostic Statistical Manual)의 정의에 기술된 바와 같은 지침을 사용함으로써 심사된다.

[0191] 하나의 양태에서, 환자가 보고한 정서적 둔마의 징후 및/또는 증상은 환자의 정서적 둔마의 징후 및/또는 증상을 심사하기 위해 사용될 수 있는 하기 척도들 중 하나 이상에 의해 수집될 수 있다: 음성 증상의 평가

("SANS"), 음성 증상에 대한 임상적 평가 면담("CAINS") 및 간단한 음성 증상 척도("BNSS").

- [0192] 하나의 양태에서, 환자가 보고한 정서적 둔마의 징후 및/또는 증상은 하기의 표준화된 설문지, 즉 ODQ, 양성 및 음성 조현병 증상의 척도("PANSS")(문헌[Peralta V, & Cuesta MJ. Psychometric properties of the positive and negative syndrome scale (PANSS) in schizophrenia. Psychiatry Research. 1994; 53: 31~40]; 문헌 [Iancu I, Poreh A, Lehman B, Shamir E, & Kotler M. The positive and negative symptom questionnaire: a self-report scale in schizophrenia. Comprehensive Psychiatry. 2005;46: 61~66](이의 각각은 그 전체가 본원에서 참고로 포함됨))("둔마된 효과" 및 "정서적 위축"을 포함함), 및 정서적 둔마에 대한 평가 척도("RSEB")(문헌[Kilian, S. , Asmal, L. , Goosen, A. , Chiliza, B. , Phahladira, L., & Emsley, R. (2015). Instruments measuring blunted affect in schizophrenia: A systematic review. PLoS One, 10(6)](본원에서 그 전체가 참고로 포함됨)) 중 하나 이상에 의해 수집될 수 있다.
- [0193] 일부 양태에서, 정서적 둔마의 존재는, 예를 들어 본원에 기술된 검사 및 평가 방법에 의해 임상적으로 심사될 수 있다. 하나의 양태에서, 환자가 보고한 정서적 둔마의 징후, 증상 및/또는 기능적 결과는 하기의 표준화된 설문지, 즉 ODQ, MEI 및 SDS 중 하나 이상에 의해 수집될 수 있다. 하나의 양태에서, 환자가 보고한 정서적 둔마의 징후 및/또는 증상은 ODQ에 의해 수집될 수 있다.
- [0194] 일부 양태에서, 정서적 둔마의 존재는, 예를 들어 본원에 기술된 검사 및 평가 방법에 의해 임상적으로 심사될 수 있다. 하나의 양태에서, 환자가 보고한 정서적 둔마의 징후, 증상 및/또는 기능적 결과는 하기의 표준화된 설문지, 즉 ODQ, MEI 및 SDS 중 하나 이상에 의한 정보의 수집을 포함할 수 있다. 하나의 양태에서, 환자가 보고한 정서적 둔마의 징후 및/또는 증상은 ODQ에 의해 수집될 수 있다.
- [0195] 일부 양태에서, 정서적 둔마의 존재는, 예를 들어 본원에 기술된 검사 및 평가 방법에 의해 임상적으로 심사될 수 있다. 하나의 양태에서, 환자가 보고한 정서적 둔마의 징후 및/또는 증상은 하기의 표준화된 설문지, 즉 ODQ 또는 MEI 중 하나 이상에 의한 정보의 수집을 포함할 수 있다. 하나의 양태에서, 환자가 보고한 정서적 둔마의 징후 및/또는 증상은 ODQ에 의해 수집될 수 있다.
- [0196] 하나의 양태에서, 정서적 둔마의 징후 및 증상의 임상-실시 평가(clinician-rated assessment)는 하기의 표준화된 방법, 즉 몽고메리 및 아스버그 우울증 평가 척도("MADRS"), 전반적인 임상 인상-질병의 중증도("CGI-S") 및 전반적인 임상 인상-전반적인 개인("CGI-I") 중 하나 이상에 의한 정보의 수집을 포함할 수 있다.
- [0197] 하나의 양태에서, 정서적 둔마의 징후 및 증상의 임상-실시 평가는 하기의 표준화된 방법, 즉 CGI-S 및 CGI-I 중 하나 이상에 의한 정보 수집을 포함할 수 있다.
- [0198] 일부 양태에서, 정서적 둔마의 존재는, 예를 들어 본원에 기술된 검사 및 평가 방법에 의해 임상적으로 심사될 수 있다. 하나의 양태에서, 환자가 보고한 정서적 둔마의 징후 및/또는 증상은 하기의 표준화된 설문지, 즉 ODQ 및 MEI 중 하나 이상에 의해 수집될 수 있다. 하나의 양태에서, 환자가 보고한 정서적 둔마의 징후 및/또는 증상은 ODQ에 의해 수집될 수 있다.
- [0199] 하나의 양태에서, 정서적 둔마의 징후 및 증상의 임상-실시 평가는 하기의 표준화된 방법, 즉 MADRS, CGI-S 및 CGI-I 중 하나 이상에 의해 수집될 수 있다.
- [0200] 하나의 양태에서, 정서적 둔마의 징후 및 증상의 임상-실시 평가는 하기의 표준화된 방법, 즉 CGI-S 및 CGI-I 중 하나 이상에 의해 수집될 수 있다.
- [0201] 무감각함(및 회피)은 개인이 PTSD의 진단을 받기 위해 수행되어야 하는 정신 장애의 4개의 범주 중 하나이다. 무감각함(및 회피)에 대한 미국 정신 의학회의 진단 통계 매뉴얼의 정의에는 7개의 항목이 포함되며, 이들 중 임의의 3개는 수행될 이러한 범주(무감각함 및 회피)에 대해 존재해야 한다. 정서적 무감각은 7개의 항목 중 2개에 의해 구체적으로 나타나 있다. 하나의 항목에는 제한된 정동 범위의 존재, 예를 들어 사랑의 느낌을 갖는 것에 무능력한 상태가 기술되어 있다. 제2 항목에는 중요한 활동에 대한 흥미의 현저한 저하가 기술되어 있다. 무감각함은, 하기 중 적어도 3개에 의해 나타나 있는 바와 같이, "외상과 연관된 자극의 지속적인 회피 및 일반적인 반응성의 무감각함(외상 전에는 존재하지 않음)"으로서 본 매뉴얼에 정의된다: (1) 외상과 연관된 사고 또는 느낌을 회피하려는 노력, (2) 외상의 기억을 불러일으키는 활동 또는 상황을 회피하려는 노력, (3) 외상의 중요한 양상(정신적 기억 상실증)을 회상하는 것에 무능력한 상태, (4) 중요한 활동에 대한 흥미의 현저한 저하(어린 아이들에서, 배변 훈련 및 언어 능력과 같은 최근에 습득한 개발 중인 기술의 상실), (5) 타인으로부터의 분리 또는 소원한 느낌, (6) 제한된 정동 범위, 예를 들어 사랑의 느낌을 가질 수 없음, 및 (7) 미래가 단축된



느낌, 예를 들어 경력, 결혼, 아이들을 갖거나 장수를 누린다는 것을 기대하지 않음.

- [0202] 하나의 양태에서, 정서적 둔마의 징후 및 증상을 포함하는 유해 이벤트는 안전성 평가를 사용하여 기록 또는 보고될 수 있으며, 예를 들어 유해 이벤트("AE")의 보고 또는 진단을 기록하기 위해 일반적으로 사용될 수 있다.
- [0203] 하나의 양태에서, 정서적 둔마와 연관된 유해 이벤트로 인해 환자에 의한 치료의 중단은 중단-신생 징후 및 증상 척도("DESS")의 일반적인 방법에 따라 기록 또는 보고될 수 있다.
- [0204] 하나의 양태에서, 정서적 둔마의 증상 및 징후는, 예를 들어 Discovery by Mindstrong과 같은 전화걸기 어플리케이션을 이용해 획득된 환자의 음성 기록 및 수동 수집된 데이터에 의해 기록될 수 있다.
- [0205] 본원에서 사용된 바와 같이, "치료" 및 "치료하기"란 용어는 질병 또는 장애와 같은 병태와 퇴치할 목적으로 환자를 관리 및 보살피는 것을 의미한다. 이 용어는 환자가 앓고 있는 주어진 병태에 대한 광범위한 치료, 예를 들어 병태를 예방할 뿐만 아니라, 증상 또는 합병증을 완화시키고/시키거나, 증상 또는 합병증을 완화 또는 경감시키고/시키거나, 질병, 장애 또는 병태를 치료 또는 제거하기 위한 활성 화합물의 투여를 포함하도록 의도되며, 이때 예방은 질병, 병태 또는 장애를 퇴치하기 위한 환자의 관리 및 보살핌으로써 이해되어야 하며, 증상 또는 합병증의 개시를 방지하기 위한 활성 화합물의 투여를 포함한다. 또한, "치료하기" 또는 "치료"는 필수는 아니나 징후 및/또는 증상의 완전한 완화를 초래하고, 치유가 필수는 아니며, 환자에 대한 한계 효과만을 줄 수 있는 프로토콜을 포함한다.
- [0206] 본원에서 사용된 바와 같이, "감소" 또는 "감소시키기"란 용어는, 예를 들어 정서적 둔마의 증상 또는 징후의 감소, 완화 또는 경감을 포함하며, 정서적 둔마의 징후 및/또는 증상의 완전한 제거가 필수는 아니며, 치유가 필수는 아니다.
- [0207] 본원에서 사용된 바와 같이, "예방하는" 또는 "예방하기"란 용어는 "예방적"이란 용어와 상호 교환 가능하게 사용될 수 있고, 질병 또는 병태의 징후 및/또는 증상이 특정 설명서, 치료 용법 또는 약제의 투여 이후에 부분적으로 또는 완전히 회피될 수 있다는 것을 의미한다. 따라서, 본 발명의 양태 및 실시형태에 기술된 바와 같은 방법은 항우울제를 이용한 환자 치료의 결과로서 정서적 둔마의 징후 및 증상의 발달을 예방할 수 있거나, 기저 CNS 질병 또는 장애, 예를 들어 우울증 또는 PTSD의 결과로서 정서적 둔마의 징후 및 증상의 발달을 예방할 수 있다.
- [0208] 그럼에도 불구하고, 일부 실시형태에서 예방적(예방) 및 치료적(치유적) 치료는 본 발명의 2개의 별도의 양태이다. 치료된 환자는 바람직하게는 포유동물, 특히 인간이다.
- [0209] 본원에서 사용된 바와 같이, 질병, 장애 또는 병태를 지칭하는 경우, "징후"란 용어는 건강 요원, 예를 들어 의사가 관찰하는 징후를 의미한다. 따라서, "징후"는 신체적 징후 또는 기타 객관적인 척도를 포함한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 질병, 장애 또는 병태를 지칭하는 "증상"이란 용어는 환자가 경험하고 보고한 것을 지칭하며, 이는 종종 주관적이다. 따라서, ODQ는 항우울제를 이용하여 치료한 환자에서 존재하는 정서적 증상의 환자 중심적 자기 보고 척도이다. ODQ는 정서적 둔마의 증후군을 갖는 환자의 식별을 용이하게 하기 위해 임상 도구로서 사용될 수 있다. ODQ는 또한 자연, 원인 및 특히 이러한 현상의 치료에 대한 이해를 증진시키기 위해 연구에서 사용될 수 있다. 숫자 기호 대체 검사("DSST")는 인간의 연상 학습을 이해하기 위한 실험 도구로서 1세기 전에 개시되었다. 이의 임상적 유용성은 이의 간결성 및 높은 변별 타당성으로 인해 1940년대에 최초로 인지되었으며, 현재 DSST는 임상 신경심리학에서 가장 흔하게 사용되는 검사들 중 하나이다. DSST는 종이 한 장에 나타낸 종이-연필 인지 검사로서, 개체가 종이 상부에 위치한 키(key)에 따라 부호를 숫자와 일치시킬 것을 요구한다. 개체는 부호를 일련의 숫자 하부의 공간에 부호를 복사해 넣는다. DSST는 아마도 검사 성능에 대한 여러 고유 특성, 즉 간결성, 신뢰성, 및 언어, 문화 및 교육으로 인해 신경심리학 모두에서 가장 흔하게 사용되는 검사이다. DSST는 임상 실습에서 시간이 지남에 따라 인지 기능을 모니터링하기 위한 실용적 및 효과적인 방법을 제공한다. MEI는 피로 및 무기력을 심사하기 위해 생성된 27개 항목의 척도이다. 이 척도는, 추가의 심사에 의해 이의 임상적 응용이 기타 환자 그룹까지 확장될 수 있을지라도 우울증을 갖는 환자에서 동기부여 및 활력을 개선시키기 위해 중재를 평가할 목적으로 초기에 개발되었다(문헌[Fehnel, S. E., Bann, C. M., Hogue, S. L, Kwong, W. J., Mahajan, S. S. (2004) The development and psychometric evaluation of the motivation and energy inventory. Qual. Life. Res. 13, 1321-1336](본원에서 그 전체가 참고로 포함됨)). MEI는 3개의 인자, 즉 정신 또는 인지 활력, 사회적 동기부여 및 신체 활력을 평가한다. SDS는 3개의 서로 밀접하게 연관된 도메인, 즉 직장/학교, 사회 생활 및 가정 생활에서 기능 손상을 평가하기 위해 개발되었다. 이는 잘 알려져 있으며, 연구원 및 개업 임상의로 인해 사용된다. SDS는 특히 자기 보고 도구이며, 여기서 환자는 10점의 시각적

유사물 척도에서 상기 도메인-책임성이 그의/그녀의 증상에 의해 손상되는 정도를 평가하며, 이는 공간 시각적, 수치 및 언어 기술적 앵커(descriptive anchor)를 동시에 사용하여 장애 수준을 평가한다.

- [0210] 본 발명의 설명의 맥락에서 "일", "하나" 및 "그"란 용어 및 유사한 지시 대상의 사용은 본원에서 달리 언급되지 않거나 문맥 상 명백하게 모순되지 않는 한 단수 및 복수 둘 모두를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, "화합물"이란 문구는 달린 표시하지 않는 한 본 발명 또는 특정 기술된 양태의 다양한 화합물을 지칭하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0211] 달린 표시하지 않는 한, 본원에서 제공된 모든 정확한 값은 상응하는 대략적인 값을 나타낸다. 일부 양태에서, 특정 인자 또는 측정과 관련하여 제공되는 모든 정확한 예시적인 값은 적절한 경우 상응하는 대략적인 측정("약"으로 수식됨)을 제공하는 것으로 이해될 수 있다.
- [0212] 성분 또는 성분들과 관련하여 "포함하기", "갖기", "구비하기" 또는 "함유하기"와 같은 용어를 사용하여 임의의 양태 또는 본 발명의 양태의 본원 설명은, 달리 언급되지 않거나, 문맥 상 명백하게 모순되지 않는 한 이러한 특정 성분 또는 성분들로 "이루어지거나" "본질적으로 이루어지거나", 이를 "실질적으로 포함하는" 유사한 양태 또는 본 발명의 양태에 대한 지원을 제공하기 위한 것이다(예를 들어, 달리 언급되지 않거나, 문맥 상 명백하게 모순되지 않는 한, 특정 성분을 포함하는 것으로 본원에 기술된 조성물은 이 성분으로 이루어진 조성물을 또한 기술하는 것으로 이해되어야 함).
- [0213] 본원에서 사용된 바와 같이, "적당한 투여량"이란 용어는 치료 효능이 예상될 수 있고, 무반응, 부분적인 반응 또는 불충분한 반응으로 인해 시도된 치료가 중단될 수 있고/있거나 다른 약제로 교체될 수 있는 투여량에 도달했다는 것을 의미한다.
- [0214] 하나 이상의 CNS 질병 또는 장애를 치료하기 위한 약제에 대한 "적당한 투여량"은 상기 약제의 표지에 개시된 증거 기반 투여량에 기초하여 선택된다.
- [0215] 본원에서 사용된 바와 같이, "불충분한 반응"이란 용어는 약제를 이용한 치료에 대한 무반응, 약제를 이용한 치료에 대한 부분적인 반응, 또는 정서적 둔마의 징후 및 증상을 드러내는 약제에 대한 반응을 의미한다.
- [0216] 본원에서 사용된 바와 같이, 정서적 둔마의 징후 및/또는 증상을 지칭하는 "발병"이란 용어는 정서적 둔마의 징후 및/또는 증상 없음에서 정서적 둔마의 하나 이상의 징후 및/또는 증상으로의 변화를 설명한다는 것을 의미한다. 이 같은 하나 이상의 징후 및/또는 증상은 본원에 기술된 바와 같이 심사될 수 있다. 정서적 둔마의 하나 이상의 징후 및/또는 증상이 비제한적인 예는 개업 임상의 또는 의사에 의해 실시된 심사의 맥락에서 본원에 기술된 바와 같이 선별 질문 b)에 대해 "예"라는 대답일 수 있거나, 30점 초과 ODQ 총 점수에 상응하는 평가 점수일 수 있다. 이 같은 무징후 및/또는 무증상은 본원에 기술된 바와 같이 심사될 수 있다. 정서적 둔마의 무징후 및/또는 무증상의 비제한적인 예는 개업 임상의 또는 의사에 의해 수행된 심사의 맥락에서 본원에 기술된 바와 같이 선별 질문 b)에 대해 "아니오"라는 대답일 수 있거나, 26점 이하의 ODQ 총 점수에 상응하는 평가 점수일 수 있다.
- [0217] 본원에서 사용된 바와 같이, 정서적 둔마의 징후 및/또는 증상을 지칭하는 "~의 악화"란 용어는 정서적 둔마의 하나 이상의 징후 및/또는 증상에서 정서적 둔마의 징후 및/또는 증상의 보다 심각한 단계로의 변경, 예를 들어 약 30점 초과 내지 약 60점, 약 40점 내지 약 55점 또는 약 50점의 ODQ 총 점수의 평가를 설명한다는 것을 의미한다.
- [0218] "상기 약제가 세로토닌 전달에 대해 항상 효과를 갖는다"란 용어 또는 하나 이상의 약제를 지칭하는 유사한 문구는 항우울제와 같은 약제를 설명하기 위해 사용된다. 이 같은 약제는, 예를 들어 세로토닌의 수준을 여러 단계로 증가시킴으로써 세로토닌의 전달에 영향을 미칠 수 있다. 즉 일부는 세로토닌의 재흡수에 영향을 미치는 반면, 기타 약제는 세로토닌의 분비를 억제할 수 있다.
- [0219] "상기 약제가 도파민성 전달에 감소 효과를 갖는다"란 용어 또는 하나 이상의 약제를 지칭하는 유사한 문구는 항정신병약과 같은 약제 및 조현병의 치료에 사용되는 약제를 설명하기 위해 사용된다. 이 같은 약제는, 예를 들어 도파민의 수준을 여러 단계로 저하시킴으로써 도파민성 전달에 영향을 미칠 수 있다.
- [0220] 본원에서 사용된 바와 같이, "신속한 개시"란 용어는 본원에 기술된 치료를 지칭하는 경우에 ODQ 또는 MEI 점수와 같은 징후 및 증상의 감소를 포함하며, "예"라는 대답은 최초 치료 4주 이내, 바람직하게는 치료 2주 또는 1주 이내에 실시된 심사의 맥락에서 본원에 기술된 바와 같이 선별 질문 b)에 대해 "아니오"라는 대답으로 전환된다. 약 50%의 환자는 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아미노)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 1

일 약 5 mg, 1일 약 10 mg 또는 1일 약 20 mg의 투여량, 바람직하게는 1일 약 10 mg 또는 1일 20 mg의 투여량으로 투여받든지 1주 이내에 본원에 기술된 치료 효과를 경험할 수 있다.

- [0221] **실시형태**
- [0222] 하기 실시형태에는 상기 양태로 나타낸 바와 같은 본 발명이 보다 상세하게 기술되어 있다. 본원에 개시된 임의의 실시형태의 하나 이상의 특징부는 본 발명의 범주 내에서 조합 및/또는 재배열되어 본 발명의 범주 내에 또한 존재하는 추가의 실시형태를 제공하는 것으로 인식될 것이다.
- [0223] 일부 실시형태에서, 본 발명은 환자에서 정서적 둔마의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것으로, 여기서 이 같은 환자는 CNS 질병 또는 장애를 앓고 있다.
- [0224] 일부 실시형태에서, 본 발명 상기 CNS 질병 또는 장애는 정신병, 조현병, 분열정동형 장애, 정신분열형 장애, 긴장증, 망상 장애와 같은 정신병적 장애; 양극성 장애, 순환기분장애, 주요 우울증, 기분부전증, 월경전 불쾌 장애와 같은 기분 장애; 및 물질 사용 장애로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0225] 일부 실시형태에서, 본 발명은 환자에서 정서적 둔마 또는 이의 징후 및 증상을 예방 또는 치료하는 방법에 관한 것으로, 이 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계, 바람직하게는 보르티옥세틴을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0226] 일부 실시형태에서, 본 발명은 환자에서 정서적 둔마 또는 이의 징후 및 증상을 예방 또는 치료하는 방법에 관한 것으로, 상기 환자는 정서적 둔마의 징후 및 증상을 경험하고, 여기서 이 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0227] 일부 실시형태에서, 본 발명은 환자에서 정서적 둔마 또는 이의 징후 및 증상을 예방 또는 치료하는 방법에 관한 것으로, 상기 환자는 정서적 둔마의 징후 및 증상을 경험하거나, 상기 환자는 약제의 투여로부터 발생하는 정서적 둔마의 징후 및 증상 이력을 가지며, 이때 상기 환자에서 정서적 둔마의 징후 및 증상을 초래하는 상기 약제는 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 아니며, 여기서 이 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0228] 일부 실시형태에서, 본 발명은 환자에서 정서적 둔마의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것으로, 상기 환자는 CNS 질병 또는 장애의 일부로서 정서적 둔마를 경험하거나, 상기 환자는 약제의 투여로부터 발생하는 정서적 둔마의 징후 및 증상 이력을 가지며, 이때 상기 환자에서 정서적 둔마의 징후 및 증상을 초래하는 상기 약제는 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 아니다.
- [0229] 일부 실시형태에서, 본 발명은 정서적 둔마를 경험한 환자에서 정서적 둔마 또는 이의 징후 및 증상을 예방 또는 치료하는 방법에 관한 것으로, 상기 환자는 약제의 투여와 관련하여 정서적 둔마의 징후 및 증상 이력을 가지며, 이때 상기 환자에서 정서적 둔마의 징후 및 증상을 초래하는 상기 약제는 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 아니며, 여기서 이 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0230] 일부 실시형태에서, 본 발명은 환자에서 정서적 둔마를 예방 또는 치료하는 방법에 관한 것으로, 상기 환자는 정서적 둔마를 경험하거나, 상기 환자는 약제의 투여로부터 발생하는 정서적 둔마의 징후 및 증상 이력을 가지며, 이때 상기 환자에서 정서적 둔마의 징후 및 증상을 초래하는 상기 약제는 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 아니며, 여기서 이 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0231] 일부 실시형태에서, 본 발명은 환자에서 정서적 둔마를 예방 또는 치료하는 방법에 관한 것으로, 상기 환자는 정서적 둔마를 경험하거나, 상기 환자는 적당한 투여량의 약제의 투여로부터 발생하는 정서적 둔마의 징후 및 증상 이력을 가지며, 이때 상기 환자에서 정서적 둔마의 징후 및 증상을 초래하는 상기 약제는 1-[2-(2,4-디메

틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 아니며, 여기서 이 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.

- [0232] 일부 실시형태에서, 본 발명은 환자에서 정서적 둔마를 예방 또는 치료하는 방법에 관한 것으로, 상기 환자는 정서적 둔마를 경험하거나, 상기 환자는 의학적 치료에 대한 불충분한 반응으로부터 발생하는 정서적 둔마의 징후 및 증상 이력을 가지며, 이때 상기 환자에서 정서적 둔마의 징후 및 증상을 초래하는 상기 약제는 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 아니며, 여기서 이 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0233] 일부 실시형태에서, 본 발명은 환자에서 정서적 둔마를 예방 또는 치료하는 방법에 관한 것으로, 상기 환자는 정서적 둔마를 경험하거나, 상기 환자는 CNS 질병 또는 장애의 의학적 치료에 대한 불충분한 반응으로부터 발생하는 정서적 둔마의 징후 및 증상 이력을 가지며, 이때 상기 환자에서 정서적 둔마의 징후 및 증상을 초래하는 상기 약제는 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 아니며, 여기서 이 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0234] 일부 실시형태에서, 본 발명은 선행 실시형태 중 임의의 하나에 따라 정서적 둔마의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것으로, 상기 정서적 둔마는 하나 이상의 CNS 질병 또는 장애의 치료를 위한 적당한 투여량의 약제의 투여와 관련하여 관측되며, 이때 상기 하나 이상의 CNS 질병 또는 장애는 조현병, 분열정동형 장애, 정신분열형 장애, 긴장증, 망상 장애와 같은 정신병적 장애; 양극성 장애, 순환기분장애, 주요 우울증, 기분부전증, 월경전 불쾌 장애와 같은 기분 장애; 및 물질 사용 장애로 이루어진 군으로부터 선택적으로 선택되고, 상기 약제는 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 아니고, 상기 약제의 상기 적당한 투여량은 상기 약제의 표지에 기술된 바와 같은 투여량이다.
- [0235] 일부 실시형태에서, 상기 약제 또는 CNS 질병 또는 장애의 의학적 치료는 상기 약제 또는 의학적 치료에 대한 불충분한 반응으로 인해 정서적 둔마를 초래할 수 있고, 상기 약제 또는 의학적 치료는 세로토닌성 전달에 대해 항상 효과를 갖는다.
- [0236] 일부 실시형태에서, 상기 약제 또는 CNS 질병 또는 장애의 의학적 치료는 상기 약제 또는 의학적 치료에 대한 불충분한 반응으로 인해 정서적 둔마를 초래할 수 있고, 상기 약제 또는 의학적 치료는 기타 신경 전달물질에 영향을 주지 않으면서 세로토닌성 전달에 대해 항상 효과를 갖는다.
- [0237] 일부 실시형태에서, 상기 약제 또는 CNS 질병 또는 장애의 의학적 치료는 상기 약제 또는 의학적 치료에 대한 불충분한 반응으로 인해 정서적 둔마를 초래할 수 있고, 상기 약제 또는 의학적 치료는 SSRI 또는 SNRI의 부류로부터 선택된다.
- [0238] 일부 실시형태에서, 상기 약제 또는 CNS 질병 또는 장애의 의학적 치료는 상기 약제 또는 의학적 치료에 대한 불충분한 반응으로 인해 정서적 둔마를 초래할 수 있고, 상기 약제 또는 의학적 치료는 SSRI이다.
- [0239] 일부 실시형태에서, 상기 약제 또는 CNS 질병 또는 장애의 의학적 치료는 상기 약제 또는 의학적 치료에 대한 불충분한 반응으로 인해 정서적 둔마를 초래할 수 있고, 상기 약제 또는 의학적 치료는 SSRI이며, 에스시탈로프람, 파록세틴, 설트랄린 및 시탈로프람(Citalopram)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0240] 일부 실시형태에서, 상기 약제 또는 CNS 질병 또는 장애의 의학적 치료는 상기 약제 또는 의학적 치료에 대한 불충분한 반응으로 인해 정서적 둔마를 초래할 수 있고, 상기 약제 또는 의학적 치료는 SNRI이며, 벤라팍신 및 돌록세틴으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0241] 일부 실시형태에서, 상기 약제 또는 CNS 질병 또는 장애의 의학적 치료는 상기 약제 또는 의학적 치료에 대한 불충분한 반응으로 인해 정서적 둔마를 초래할 수 있고, 상기 약제 또는 의학적 치료는 도파민성 전달을 감소시키는 약제들로부터 선택된다.
- [0242] 일부 실시형태에서, 상기 약제 또는 CNS 질병 또는 장애의 의학적 치료는 상기 약제 또는 의학적 치료에 대한 불충분한 반응으로 인해 정서적 둔마를 초래할 수 있고, 상기 약제 또는 의학적 치료는 조현병의 치료에 사용되는 약제들로부터 선택된다.

[0243] 일부 실시형태에서, 상기 약제 또는 CNS 질병 또는 장애의 의학적 치료는 상기 약제 또는 의학적 치료에 대한 불충분한 반응으로 인해 정서적 둔마를 초래할 수 있고, 상기 약제 또는 의학적 치료는 조현병의 치료에 사용되는 약제들로부터 선택되며, 이때 이 같은 약제는 정신병, 조현병, 분열정동형 장애, 정신분열형 장애, 긴장증, 망상 장애와 같은 정신 장애; 양극성 장애, 순환기분장애, 주요 우울증, 기분부전증, 월경전 불쾌 장애와 같은 기분 장애; 및 물질 사용 장애로부터 선택될 수 있다.

[0244] 일부 실시형태에서, 상기 약제 또는 CNS 질병 또는 장애의 의학적 치료는 상기 약제 또는 의학적 치료에 대한 불충분한 반응으로 인해 정서적 둔마를 초래할 수 있고, 상기 약제 또는 의학적 치료는 ATC/DDD WHO 부류 N05A로부터 선택된다.

[0245] 일부 실시형태에서, 상기 약제 또는 CNS 질병 또는 장애의 의학적 치료는 상기 약제 또는 의학적 치료에 대한 불충분한 반응으로 인해 정서적 둔마를 초래할 수 있고, 상기 약제 또는 의학적 치료는 전형적 또는 비전형적인 항정신병약 부류로부터 선택된다.

[0246] 일부 실시형태에서, 환자가 정서적 둔마의 징후 및 증상을 경험하면 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여함으로써 본 발명에 따라 환자를 치료한다(예방적 치료를 포함함). 하기 표에서는 중간 칼럼에 정서적 둔마를 경험할 수 있고 본 발명에 따른 치료가 이로울 수 있는 환자의 유형이 나타나 있다. 우측 칼럼에는 권장되는 치료 계획이 나타나 있다:

실시예 번호	환자가 (징후 및 증상)을 경험하면...	이후(권장되는치료)
A	CNS 질병 또는 장애의 진단 없이 정서적 둔마의 징후 및 증상	1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이용한 치료를 개시함
A1	CNS 질병 또는 장애의 진단 없이 정서적 둔마 이력 및 이의 증상, 정서적 둔마의 현재의 징후 및 증상	1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이용한 치료를 개시함
A2	CNS 질병 또는 장애의 진단 없이 정서적 둔마 이력 및 이의 증상, 하나 이상의 CNS 질병 또는 장애의 치료를 위한 약제에 대한 반응 하의 정서적 둔마의 현재의 징후 및 증상	1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이용한 치료를 개시함
A3	CNS 질병 또는 장애의 진단 없이 정서적 둔마 이력 및 이의 증상, 기분 장애의 치료를 위한 약제에 대한 반응 하의 정서적 둔마의 현재의 징후 및 증상	1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이용한 치료를 개시함
A4	CNS 질병 또는 장애의 진단 없이 정서적 둔마 이력 및 이의 증상, 정신 장애의 치료를 위한 약제에 대한 반응 하의 정서적 둔마의 현재의 징후 및 증상	1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이용한 치료를 개시함, 선택적으로 추가로 또는 부수적으로 정신 장애에 대한 치료를 제공함
B	CNS 질병 또는 장애의 진단 없이 정서적 둔마의 징후 및 증상, 이때 상기 CNS 질병 또는 장애는 기분 장애임	1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이용한 치료를 개시함
C	CNS 질병 또는 장애의 진단 없이 정서적 둔마의 징후 및 증상, 이때 상기 CNS 질병 또는 장애는 MDD와 같은 기분 장애임	1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이용한 치료를 개시함
D	CNS 질병 또는 장애의 진단 없이 정서적 둔마의 징후 및 증상, 이때 상기 CNS 질병 또는 장애는 PTSD와 같은 기분 장애임	1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이용한 치료를 개시함
E	CNS 질병 또는 장애의 진단 없이 정서적 둔마의 징후 및 증상, 이때 상기 CNS 질병 또는 장애는 정신 장애임	1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이용한 치료를 개시함
F	CNS 질병 또는 장애의 진단 없이 정서적 둔마의 징후 및 증상, 이때 상기 CNS 질병 또는 장애는 정신병임	1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이용한 치료를 개시함
G	CNS 질병 또는 장애의 진단 없이 정서적 둔마의 징후 및 증상, 이때 상기 CNS 질병 또는 장애는 조현병과 같은 정신 장애임	1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이용한 치료를 개시함
H	세로토닌의 전달에 영향을 미치는 항우울제를 이용하여 현재 치료된 정서적 둔마의 징후 및 증상, 이때 상기 항우울제는 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 아님	현재의 항우울제를 중단하고, 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이용한 치료를 개시함
I	기타 신경 전달물질에 직접 영향을 미치지 않으면서 세로토닌의 전달에 영향을 미치는 항우울제를 이용하여 현재 치료된 정서적 둔마의 징후 및 증상	현재의 항우울제를 중단하고, 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이용한 치료를 개시함
J	SSRI 또는 SNRI와 같은 세로토닌의 전달에 영향을 미치는 항우울제를 이용하여 현재	현재의 항우울제를 중단하고, 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]

[0247]

	치료된 정서적 둔마의 징후 및 증상	피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이용한 치료를 개시함
K	도파민성 전달을 감소시키는 약제를 이용하여 현재 치료된 정서적 둔마의 징후 및 증상	도파민성 전달을 감소시키는 약제와 동시에 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이용한 치료를 개시함
L	항정신병약과 같은 도파민성 전달을 감소시키는 약제를 이용하여 현재 치료된 정서적 둔마의 징후 및 증상	항정신병약과 같은 도파민성 전달을 감소시키는 약제와 동시에 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이용한 치료를 개시함
M	I 또는 J와 조합된 B, C 또는 D 중 임의의 하나; I와 조합된 B; J와 조합된 B; I와 조합된 C; J와 조합된 C; I와 조합된 D; 또는 J와 조합된 D;	I 및 J의 치료로부터 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이용한 치료로 전환함
N	K 또는 L과 조합된 E, F 또는 G 중 임의의 하나; K와 조합된 E; L과 조합된 E; K와 조합된 F; L과 조합된 F; K와 조합된 G; 또는 L과 조합된 G;	E, F 또는 G에 나타낸 CNS 장애의 치료를 위한 약제 또는 K 또는 L의 추천 약제의 투여와 동시에 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이용한 치료를 개시함
O	K 또는 L 및 I 또는 J와 조합된 E, F 또는 G 중 임의의 하나; K 및 I와 조합된 E; L 및 I과 조합된 E; K 및 I와 조합된 F; L 및 I과 조합된 F; K 및 I와 조합된 G; L 및 I과 조합된 G; K 및 J와 조합된 E; L 및 J과 조합된 E; K 및 J와 조합된 F; L 및 J과 조합된 F; K 및 J와 조합된 G; 또는 L 및 J과 조합된 G;	I 및 J의 치료로부터 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이용한 치료로 전환하고, E, F 또는 G에 나타낸 CNS 장애의 치료를 위한 약제 또는 K 또는 L의 추천 약제의 동시 투여를 유지함

[0248]

[0249]

[0250]

[0251]

[0252]

[0253]

[0254]

일부 양태에서, 환자는 본 발명에 따라 치료되며, 이때 환자 및 치료는 표시된 실시예 A, 실시예 A1 내지 실시예 A4 및 실시예 B 내지 실시예 O 중 임의의 하나에 대해 바로 위의 표에 따라 선택된다.

일부 양태에서, 환자는 바로 위의 표의 기준들 중 임의의 하나에 따라 선택 및 치료된다.

일부 양태에서, 환자는 상기 표의 시나리오 A에 따라 선택 및 치료된다. 일부 양태에서, 환자는 상기 표의 시나리오 A1에 따라 선택 및 치료된다. 일부 양태에서, 환자는 상기 표의 시나리오 A2에 따라 선택 및 치료된다. 일부 양태에서, 환자는 상기 표의 시나리오 A3에 따라 선택 및 치료된다. 일부 양태에서, 환자는 상기 표의 시나리오 A4에 따라 선택 및 치료된다. 일부 양태에서, 환자는 상기 표의 시나리오 B에 따라 선택 및 치료된다. 일부 양태에서, 환자는 상기 표의 시나리오 C에 따라 선택 및 치료된다. 일부 양태에서, 환자는 상기 표의 시나리오 D에 따라 선택 및 치료된다. 일부 양태에서, 환자는 상기 표의 시나리오 E에 따라 선택 및 치료된다. 일부 양태에서, 환자는 상기 표의 시나리오 F에 따라 선택 및 치료된다. 일부 양태에서, 환자는 상기 표의 시나리오 G에 따라 선택 및 치료된다. 일부 양태에서, 환자는 상기 표의 시나리오 H에 따라 선택 및 치료된다. 일부 양태에서, 환자는 상기 표의 시나리오 I에 따라 선택 및 치료된다.

일부 양태에서, 환자는 상기 표의 시나리오 J에 따라 선택 및 치료된다. 일부 양태에서, 환자는 상기 표의 시나리오 K에 따라 선택 및 치료된다. 일부 양태에서, 환자는 상기 표의 시나리오 L에 따라 선택 및 치료된다. 일부 양태에서, 환자는 상기 표의 시나리오 M에 따라 선택 및 치료된다. 일부 양태에서, 환자는 상기 표의 시나리오 N에 따라 선택 및 치료된다. 일부 양태에서, 환자는 상기 표의 시나리오 O에 따라 선택 및 치료된다.

본 발명의 일부 양태에서, 개업 임상의 또는 의사는, 정서적 둔마의 징후 및 증상이 상기 환자에서 존재한다는 것이 환자의 심사에 의해 확인되면, 본원의 양태 및 실시형태에 기술된 바와 같이 정서적 둔마를 치료하기 위한 방법 또는 용도를 적용하도록 결정할 수 있다.

본 발명의 일부 양태에서, 개업 임상의 또는 의사는, 상기 환자가 정서적 둔마를 경험했다는 것이 환자의 심사에 의해 확인되면, 본원의 양태 및 실시형태에 기술된 바와 같이 정서적 둔마를 치료하기 위한 방법 또는 용도를 적

용하도록 결정할 수 있다.

- [0255] 본 발명의 일부 양태에서, 개업 임상의 또는 의사는, 약제를 이용한 치료의 결과로서 정서적 둔마의 징후 및 증상이 상기 환자에서 존재한다는 것이 환자의 심사에 의해 확인되면, 본원의 양태 및 실시형태에 기술된 바와 정서적 둔마를 치료하기 위한 방법 또는 용도를 적용하도록 결정할 수 있으며, 이때 상기 약제는 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 아니다.
- [0256] 본 발명의 일부 양태에서, 개업 임상의 또는 의사는, 약제를 이용한 치료의 결과로서 정서적 둔마의 징후 및 증상이 상기 환자에서 존재한다는 것이 환자의 심사에 의해 확인되면, 본원의 양태 및 실시형태에 기술된 바와 정서적 둔마를 치료하기 위한 방법 또는 용도를 적용하도록 결정할 수 있으며, 이때 상기 약제는 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 아니며, 본원의 양태 및 실시형태에 기술된 바와 정서적 둔마를 치료하기 위한 방법 또는 용도는,
  - [0257] 1) 상기 환자에서 정서적 둔마의 징후 및 증상을 초래하는 상기 약제를 중단하는 단계; 및
  - [0258] 2) 이를 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0259] 일부 실시형태에서, 본 발명은 환자에서 정서적 둔마를 예방 또는 치료하는 방법에 관한 것으로, 상기 환자는 CNS 질병 또는 장애와 관련하여, 또는 하나 이상의 CNS 질병 또는 장애의 의학적 치료와 관련하여 정서적 둔마의 징후 및 증상을 나타내는 이력을 가지며, 이때 상기 환자에서 정서적 둔마의 징후 및 증상을 초래하는 상기 약제는 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 아니며, 여기서 이 방법은,
  - [0260] i) 개업 임상의 또는 의사에 의해 상기 환자를 심사하되, 이때 상기 심사는,
    - [0261] 1) 상기 환자의 정서적 둔마의 징후 및 증상 이력의 심사;
    - [0262] 2) 정서적 둔마의 현재의 징후 또는 증상의 심사; 및/또는
    - [0263] 3) 상기 환자가 정서적 둔마의 징후 및/또는 증상이 발생 또는 악화될 위험성의 심사를 포함하는 단계;
  - [0264] ii) 단계 1)에서의 상기 개업 의사가 정서적 둔마의 징후 및 증상이 존재하거나 이 같은 정서적 둔마의 징후 및 증상이 발생할 위험성이 존재한다고 심사하면, 이를 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계; 및
  - [0265] iii) 기저 CNS 질병에 따라 상기 개업 임상의 또는 의사가 상기 하나 이상의 CNS 질병 또는 장애의 치료를 위해 하나 이상의 추가적인 약제를 투여할지 또는 상기 하나 이상의 CNS 질병의 치료를 위한 하나 이상의 약제를 중단하고 단계 2)에서의 치료적 유효량의 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 교체할지를 심사하는 단계를 포함한다.
- [0266] 일부 실시형태에서, 본 발명은 실시형태들 중 임의의 하나에 따라 정서적 둔마의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것으로, 개업 임상의 또는 의사는, 정서적 둔마의 징후 및 증상이 상기 환자에서 존재하거나, CNS 질병 또는 장애를 치료하기 위한 약제의 사용에 기초한 정서적 둔마의 위험성이 확립된다는 것이 환자의 심사에 의해 확인되면, 상기 이전 실시형태에 따라 정서적 둔마를 치료하기 위한 용도를 적용하도록 결정하며, 선택적으로 이 같은 치료는,
  - [0267] 1) 상기 CNS 질병 또는 장애가 기분 장애이고, 상기 약제가 항우울제인 경우, 제1 단계로서 상기 약제를 지속하되, 여기서 상기 약제는 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 아닌 단계; 또는
  - [0268] 2) 상기 CNS 질병 또는 장애가 조현병, 분열정동형 장애, 정신분열형 장애, 긴장증, 망상 장애와 같은 정신 장애, 및 물질 사용 장애로부터 선택되는 경우, 제1 단계로서 이 같은 약제가 상기 CNS 질병 또는 장애의 치료에 사용되었으면 임의의 항우울제 또는 기분 안정제를 지속하거나, 조현병 또는 정신병의 치료를 위한 약제(항우울제 또는 기분 안정제는 아님)의 투여를 유지하는 단계를 포함한다.
- [0269] 제2 단계는 이를 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계이다.
- [0270] 일부 실시형태에서, 본 발명은 선행 실시형태들 중 임의의 하나에 따라 정서적 둔마의 예방 또는 치료에 사용하

기 위한 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것으로, 개업 임상의 또는 의사는, 정서적 둔마의 징후 및 증상이 상기 환자에서 존재한다는 것이 환자의 심사에 의해 확인되면, 상기 이전 실시형태에 따라 정서적 둔마를 치료하기 위한 용도를 적용하도록 결정하며, 선택적으로 이 같은 치료는,

- [0271] a) 상기 약제를 중단하되, 이때 상기 약제는 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 아닌 단계; 및
- [0272] b) 이를 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0273] 일부 실시형태에서, 본 발명은 선행 실시형태들 중 임의의 하나에 따라 정서적 둔마의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것으로, 상기 약제는 하나 이상의 CNS 질병 또는 장애 또는 이의 징후 및 증상의 예방 또는 치료를 위해 투여되고, 상기 약제는 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 아니며, 이때 상기 정서적 둔마는 (1) 상기 CNS 질병 또는 장애의 결과, 또는 (2) 상기 의학적 치료에 대한 불충분한 반응의 결과이거나, (3) CNS 질병 또는 장애의 의학적 치료의 불충분한 반응에 의해 야기되는 것으로 보고된다.
- [0274] 일부 실시형태에서, 본 발명은 환자에서 정서적 둔마 또는 이의 징후 및 증상을 예방 또는 치료하는 데 사용하기 위한 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다.
- [0275] 일부 실시형태에서, 본 발명은 환자에서 정서적 둔마 또는 이의 징후 및 증상을 예방 또는 치료하는 데 사용하기 위한 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것으로, 상기 환자는 정서적 둔마의 징후 및 증상을 경험한다.
- [0276] 일부 실시형태에서, 본 발명은 환자에서 정서적 둔마 또는 이의 징후 및 증상을 예방 또는 치료하는 데 사용하기 위한 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것으로, 상기 환자는 정서적 둔마의 징후 및 증상을 경험하거나, 상기 환자는 정서적 둔마의 징후 및 증상 이력을 가지며, 이때 상기 환자에서 정서적 둔마의 징후 및 증상을 초래하는 상기 약제는 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 아니다.
- [0277] 일부 실시형태에서, 본 발명은 환자에서 정서적 둔마 또는 이의 징후 및 증상을 예방 또는 치료하는 데 사용하기 위한 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것으로, 상기 환자는 정서적 둔마를 경험하거나, 상기 환자는 약제의 투여와 관련하여 정서적 둔마의 징후 및 증상 이력을 가지며, 이때 상기 환자에서 정서적 둔마의 징후 및 증상을 초래하는 상기 약제는 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 아니다.
- [0278] 일부 실시형태에서, 본 발명은 환자에서 정서적 둔마를 예방 또는 치료하는 데 사용하기 위한 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것으로, 상기 환자는 정서적 둔마를 경험하거나, 상기 환자는 약제의 투여로부터 발생하는 정서적 둔마의 징후 및 증상 이력을 가지며, 이때 상기 환자에서 정서적 둔마의 징후 및 증상을 초래하는 상기 약제는 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 아니다.
- [0279] 일부 실시형태에서, 본 발명은 환자에서 정서적 둔마를 예방 또는 치료하는 데 사용하기 위한 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것으로, 상기 환자는 정서적 둔마를 경험하거나, 상기 환자는 약제의 투여 또는 하나 이상의 CNS 질병 또는 장애의 치료로부터 발생하는 정서적 둔마의 징후 및 증상 이력을 가지며, 이때 상기 환자에서 정서적 둔마의 징후 및 증상을 초래하는 상기 약제는 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 아니다.
- [0280] 일부 실시형태에서, 본 발명은 환자에서 정서적 둔마를 예방 또는 치료하는 데 사용하기 위한 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것으로, 상기 환자는 정서적 둔마를 경험하였거나, 상기 환자는 적당한 투여량의 약제의 투여로부터 발생하는 정서적 둔마의 징후 및 증상 이력을 가지며, 이때 상기 환자에서 정서적 둔마의 징후 및 증상을 초래하는 상기 약제는 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 아니다.
- [0281] 일부 실시형태에서, 본 발명은 환자에서 정서적 둔마를 예방 또는 치료하는 데 사용하기 위한 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것으로, 상기 환자는 정서적 둔마의



징후 및/또는 증상을 경험하기 전에 CNS 질병 또는 장애에 대한 임의의 치료를 받지 않았다.

- [0282] 일부 실시형태에서, 본 발명은 환자에서 정서적 둔마를 예방 또는 치료하는 데 사용하기 위한 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것으로, 상기 환자는 약제의 투여로부터 발생하는 정서적 둔마의 징후 및 증상 이력을 가지며, 이때 상기 환자에서 정서적 둔마의 징후 및 증상을 초래하는 상기 약제는 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 아니고, 상기 환자에서 정서적 둔마의 징후 및 증상을 초래하는 상기 약제는 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 아니다.
- [0283] 일부 실시형태에서, 본 발명은 환자에서 정서적 둔마를 예방 또는 치료하는 데 사용하기 위한 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것으로, 상기 환자는 CNS 질병 또는 장애와 관련하여 또는 하나 이상의 CNS 질병 또는 장애의 의학적 치료와 관련하여 정서적 둔마의 징후 및 증상을 나타내는 이력을 가지며, 이때 상기 환자에서 정서적 둔마의 징후 및 증상을 초래하는 상기 약제는 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 아니며, 여기서 이 용도는,
  - [0284] i) 개업 임상의 또는 의사에 의해 상기 환자를 심사하되, 이때 상기 심사는,
    - [0285] 1) 환자의 정서적 둔마의 징후 및 증상 이력의 심사;
    - [0286] 2) 정서적 둔마의 현재의 징후 또는 증상의 심사; 및
    - [0287] 3) 상기 환자가 정서적 둔마의 징후 및/또는 증상이 발생 또는 악화될 위험성의 심사를 포함하는 단계;
  - [0288] ii) 단계 1)에서의 상기 개업 의사가 정서적 둔마의 징후 및 증상이 존재하거나 이 같은 정서적 둔마의 징후 및 증상이 발생할 위험성이 존재한다고 심사하면, 이를 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계; 및
  - [0289] iii) 기저 CNS 질병에 따라 상기 개업 임상의 또는 의사가 상기 하나 이상의 CNS 질병 또는 장애의 치료를 위해 하나 이상의 추가적인 약제를 투여할지 또는 상기 하나 이상의 CNS 질병의 치료를 위한 하나 이상의 약제를 중단하고 단계 2)에서의 치료적 유효량의 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 투여로 교체할지를 심사하는 단계를 포함한다.
- [0290] 일부 실시형태에서, 상기 약제의 적당한 투여량은 상기 약제의 표지에 기술된 바와 같은 투여량이다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 방법 또는 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도는 적당한 투여량의 약제를 지칭하며, 이때 상기 약제는 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 아니고, 상기 약제의 적당한 투여량은 상기 약제의 표지에 기술된 투여량이며, 상기 약제의 표지에서 효율적인 치료를 위해 기술된 투여량 중 임의의 하나로부터 선택된다.
- [0291] 상기 정서적 둔마가 약제의 투여와 관련하여 또는 이의 결과로서 관측되는 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 정서적 둔마 또는 이의 징후 또는 증상을 예방 또는 치료하기 위한 방법은,
  - [0292] 1) 상기 약제를 중단하는 단계; 및
  - [0293] 2) 이를 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0294] 상기 정서적 둔마가 약제의 투여와 관련하여 또는 이의 결과로서 관측되는 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 정서적 둔마 또는 이의 징후 또는 증상을 예방 또는 치료하기 위한 방법은,
  - [0295] 1) CNS 질병 또는 장애의 치료를 위한 상기 약제를 중단하는 단계; 및
  - [0296] 2) 이를 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0297] 일부 실시형태에서, 본 발명은 CNS 질병 또는 장애의 치료에 사용하기 위한 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것으로, 상기 약제는 정서적 둔마로 인해 약을 중단하거나, 감소시키거나 중단해야 하는 상기 질병 또는 장애의 치료를 위한 다른 약을 이전에 투여받은 환자에서 사용하기 위한 것이다.
- [0298] 일부 실시형태에서, 본 발명은 상술한 실시형태에 따라 사용하기 위한 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페

라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것으로, 상기 CNS 질병 또는 장애는 MDD와 같은 우울증이다.

- [0299] 일부 실시형태에서, 정서적 둔마의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 방법 또는 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 환자에서 정서적 둔마를 예방하기 위한 것이다.
- [0300] 일부 실시형태에서, 정서적 둔마의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 방법 또는 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 환자에서 정서적 둔마를 치료하기 위한 것이다. 일부 실시형태에서, 상기 정서적 둔마는 CNS 질병 또는 장애와 연관이 있다. 일부 실시형태에서, 상기 정서적 둔마는 기저 CNS 질병 또는 장애와 연관이 있다.
- [0301] 상기 정서적 둔마가 약제의 투여와 관련하여 또는 이의 결과로서 관측되는 일부 실시형태에서, 상기 약제는 하나 이상의 CNS 질병 또는 장애 또는 이의 징후 및 증상의 치료를 위한 것이며, 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 아니다. 일부 실시형태에서, 상기 정서적 둔마는 상기 환자에 의해 보고된다. 일부 실시형태에서, 상기 정서적 둔마는 개업 임상의 또는 의사에 의해 진단된다. 일부 실시형태에서, 상기 정서적 둔마는 상기 환자에 의해 CNS 질병 또는 장애의 의학적 치료의 불충분한 반응에 의해 야기되는 것으로 보고된다.
- [0302] 일부 실시형태에서, 본 발명은 선행 실시형태들 중 임의의 하나에 따라 정서적 둔마의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것으로, 상기 약제는 하나 이상의 CNS 질병 또는 장애의 치료를 위해 제공되고, 상기 CNS 질병 또는 장애는 MDD, MDE, PTSD, 조현병, 인지 장애, 파킨슨병, 자폐증, 혈관성 치매 및 다계통 위축증으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0303] 일부 실시형태에서, 본 발명은 선행 실시형태들 중 임의의 하나에 따라 정서적 둔마의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것으로, 상기 약제는 세로토닌성 전달에 대한 향상 효과를 가지며, SSRI 또는 SNRI의 부류로부터 선택적으로 선택된다.
- [0304] 일부 실시형태에서, 본 발명은 선행 실시형태들 중 임의의 하나에 따라 정서적 둔마의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것으로, 상기 약제는 도파민성 전달을 감소시키고, 전형적 또는 비전형적인 항정신병약으로부터 선택적으로 선택된다.
- [0305] 일부 실시형태에서, 상기 정서적 둔마는 환자를 심사함으로써 개업 임상의 또는 의사에 의해 진단되며, 이때 상기 심사는,
- [0306] a) 상기 환자와 대화를 시작하는 단계;
- [0307] b) "여러분은 지난 6주 동안 이 같은 정서적 효과를 경험한 적이 있습니까?"라고 질문하는 단계; 및
- [0308] c) 질문 b)에 대한 응답을 심사하고 상기 환자에서 정서적 둔마의 증상 또는 징후가 존재하는지 결론을 내리는 단계를 포함한다.
- [0309] 일부 실시형태에서, 상기 정서적 둔마는 환자를 심사함으로써 개업 임상의 또는 의사에 의해 진단되며, 이때 상기 심사는,
- [0310] a) 상기 환자와 대화를 하고, 정서적 둔마의 일반적인 정서적 효과를 설명하는 단계;
- [0311] b) "여러분은 지난 6주 동안 이 같은 정서적 효과를 경험한 적이 있습니까?"라고 질문하는 단계; 및
- [0312] c) 질문 b)에 대한 응답을 심사하고, 상기 환자에서 정서적 둔마의 증상 또는 징후가 존재하는지 결론을 내리는 단계를 포함한다.
- [0313] 일부 실시형태에서, 상기 정서적 둔마는 환자를 심사함으로써 개업 임상의 또는 의사에 의해 진단되며, 이때 상기 심사는,
- [0314] a) 상기 환자와 대화를 시작하고, 정서적 둔마의 일반적인 정서적 효과를 설명하되, 이때 환자에 대한 상기 설명은, 정서적 효과는 다르지만, 예를 들어 어떤 점에서는 정서적으로 "무감각하게 된" 또는 "둔마된" 느낌; 긍정적 감정 또는 부정적 감정의 결여; 당신 주변의 세상으로부터 분리되었다는 느낌; 또는 여러분이 관심을 가졌던 일에 대한 "단지 관심 없음"을 포함할 수 있다는 정보를 포함할 수 있는 단계;
- [0315] b) "여러분은 지난 6주 동안 이 같은 정서적 효과를 경험한 적이 있습니까?"라고 질문하는 단계; 및

- [0316] c) 질문 b)에 대한 응답을 심사하고, 상기 환자에서 정서적 둔마의 증상 또는 징후가 존재하는지 결론을 내리는 단계를 포함한다.
- [0317] 일부 실시형태에서, 상기 개업 임상 의 또는 의사의 심사 단계 c)는, 단계 b)에서 받은 질문에 대한 상기 환자의 대답이 "예"이면 정서적 둔마의 존재에 대해 결론을 내린다.
- [0318] 일부 실시형태에서, 상기 정서적 둔마는 환자를 심사함으로써 개업 임상 의 또는 의사에 의해 진단되며, 이때 상기 심사는,
- [0319] a) "정서적 효과는 다르지만, 예를 들어 어떤 점에서는 정서적으로 "무감각하게 된" 또는 "둔마된" 느낌; 긍정적 감정 또는 부정적 감정의 결여; 당신 주변의 세상으로부터 분리되었다는 느낌; 또는 여러분이 관심을 가졌던 일에 대한 "단지 관심 없음"을 포함할 수 있다"는 것을 상기 환자에게 설명하는 단계;
- [0320] b) "여러분은 지난 6주 동안 이 같은 정서적 효과를 경험한 적이 있습니까?"라고 질문하는 단계; 및
- [0321] c) 질문 b)에 대한 응답을 심사하되, 여기서 질문 b)에 대해 "예"로 대답하면 상기 환자에서 정서적 둔마의 증상 또는 징후가 존재한다고 결론을 내리는 단계를 포함한다.
- [0322] 일부 실시형태에서, 상기 개업 임상 의 또는 의사의 상기 심사 단계 a) 내지 단계 c)는 ODQ 척도 및 ODQ 총 점수에 따른 또는 이에 상응하는 심사에 의해 보충 또는 교체될 수 있으며, 이때 상기 ODQ 총 점수는 ODQ 지침에 기초하여 계산된다.
- [0323] 일부 실시형태에서, 상기 개업 임상 의 또는 의사의 상기 심사 단계 a) 내지 단계 c)는 ODQ 척도에 따른 또는 이에 상응하는 심사에 의해 보충 또는 교체될 수 있으며, 여기서 ODQ 총 점수는 30점 이상이며, 이때 상기 ODQ 총 점수는 ODQ 지침에 기초하여 계산된다.
- [0324] 일부 실시형태에서, 상기 개업 임상 의 또는 의사의 상기 심사 단계 a) 내지 단계 c)는 ODQ 척도에 따른 또는 이에 상응하는 심사에 의해 보충 또는 교체될 수 있으며, 여기서 ODQ 총 점수는 40점 이상이며, 이때 상기 ODQ 총 점수는 ODQ 지침에 기초하여 계산된다.
- [0325] 일부 실시형태에서, 상기 개업 임상 의 또는 의사의 상기 심사 단계 a) 내지 단계 c)는 ODQ 척도에 따른 또는 이에 상응하는 심사에 의해 보충 또는 교체될 수 있으며, 여기서 ODQ 총 점수는 50점 이상이며, 이때 상기 ODQ 총 점수는 ODQ 지침에 기초하여 계산된다.
- [0326] 일부 실시형태에서, 상기 개업 임상 의 또는 의사의 상기 심사 단계 a) 내지 단계 c)는 ODQ 척도에 따른 또는 이에 상응하는 심사에 의해 보충 또는 교체될 수 있으며, 여기서 ODQ 총 점수는 70점 이상이며, 이때 상기 ODQ 총 점수는 ODQ 지침에 기초하여 계산된다.
- [0327] 일부 실시형태에서, 상기 개업 임상 의 또는 의사의 상기 심사 단계 a) 내지 단계 c)는 ODQ 척도에 따른 또는 이에 상응하는 심사에 의해 보충 또는 교체될 수 있으며, 여기서 ODQ 총 점수는 90점 이상이며, 이때 상기 ODQ 총 점수는 ODQ 지침에 기초하여 계산된다.
- [0328] 일부 실시형태에서, 상기 정서적 둔마는 약 45점 이하의 MEI 총 점수와 조합하여 관측되며, 이때 상기 MEI 총 점수는 상기 MEI의 지침에 따라 계산된다.
- [0329] 일부 실시형태에서, 정서적 둔마는 약 40점 이하의 MEI 총 점수와 조합하여 관측되며, 이때 상기 MEI 총 점수는 상기 MEI의 지침에 따라 계산된다.
- [0330] 일부 실시형태에서, 상기 정서적 둔마는 약 30점 이하의 MEI 총 점수와 조합하여 관측되며, 이때 상기 MEI 총 점수는 상기 MEI의 지침에 따라 계산된다.
- [0331] 일부 실시형태에서, 상기 정서적 둔마는 약 15점 이상의 SDS 총 점수와 조합하여 관측되며, 이때 상기 SDS 총 점수는 상기 SDS의 지침에 따라 계산된다.
- [0332] 일부 실시형태에서, 상기 정서적 둔마는 약 20점 이상의 SDS 총 점수와 조합하여 관측되며, 이때 상기 SDS 총 점수는 상기 SDS의 지침에 따라 계산된다.
- [0333] 일부 실시형태에서, 상기 정서적 둔마는 약 25점 이상의 SDS 총 점수와 조합하여 관측되며, 이때 상기 SDS 총 점수는 상기 SDS의 지침에 따라 계산된다.
- [0334] 일부 실시형태에서, 상기 개업 임상 의 또는 의사의 상기 심사 단계 a) 내지 단계 c)는 SANS 척도에 따른 또는

이에 상응하는 심사에 의해 보충 또는 교체될 수 있고, 관련 점수는 상기 SANS의 지침에 기초하여 계산된다.

- [0335] 일부 실시형태에서, 상기 개업 임상 의 또는 의사의 상기 심사 단계 a) 내지 단계 c)는 CAINS 척도에 따른 또는 이에 상응하는 심사에 의해 보충 또는 교체될 수 있고, 관련 점수는 상기 CAINS의 지침에 기초하여 계산된다.
- [0336] 일부 실시형태에서, 상기 개업 임상 의 또는 의사의 상기 심사 단계 a) 내지 단계 c)는 BNSS 척도에 따른 또는 이에 상응하는 심사에 의해 보충 또는 교체될 수 있고, 관련 점수는 상기 BNSS의 지침에 기초하여 계산된다.
- [0337] 일부 실시형태에서, 상기 개업 임상 의 또는 의사의 상기 심사 단계 a) 내지 단계 c)는 PANSS 척도에 따른 또는 이에 상응하는 심사에 의해 보충 또는 교체될 수 있고, 관련 점수는 상기 PANSS의 지침에 기초하여 계산된다.
- [0338] 일부 실시형태에서, 상기 개업 임상 의 또는 의사의 상기 심사 단계 a) 내지 단계 c)는 RSEB 척도에 따른 또는 이에 상응하는 심사에 의해 보충 또는 교체될 수 있고, 관련 점수는 이 지침에 기초하여 계산된다.
- [0339] 일부 실시형태에서, 상기 개업 임상 의 또는 의사의 상기 심사 단계 a) 내지 단계 c)는 무감각함 및 회피에 대한 미국 정신 의학회의 진단 통계 매뉴얼의 정의에 따른 또는 이에 상응하는 심사에 의해 보충 또는 교체될 수 있다.
- [0340] 일부 실시형태에서, 상기 개업 임상 의 또는 의사의 상기 심사 단계 a) 내지 단계 c)는 무감각함 및 회피에 대한 미국 정신 의학회의 진단 통계 매뉴얼의 정의에 따른 또는 이에 상응하는 심사에 의해 보충 또는 교체될 수 있으며, 이는,
  - [0341] i) 하기 중 하나 이상, 즉
    - [0342] 1) 제한된 정동 범위, 예를 들어 사랑의 느낌을 갖는 것에 무능력한 상태의 존재; 및
    - [0343] 2) 중요한 활동에 대한 흥미의 현저한 저하(여기서, 중요한 활동은 이전에는 흥미가 있었고, 상기 환자에게 중요했던 활동으로서 정의될 수 있음)의 경험에 관한 설문지를 상기 환자에게 제공하는 단계; 및
  - [0344] ii) 설문지를 심사하고, 상기 환자에서 정서적 둔마의 증상 또는 징후가 존재하는지 결론을 내리는 단계를 포함한다.
- [0345] 일부 실시형태에서, 상기 개업 임상 의 또는 의사의 상기 심사 단계 a) 내지 단계 c)는 무감각함 및 회피에 대한 미국 정신 의학회의 진단 통계 매뉴얼의 정의에 따른 또는 이에 상응하는 심사에 의해 보충 또는 교체될 수 있으며, 이는,
  - [0346] i) 하기 항목들 중 하나 이상을 포함하는, 무감각함 및 회피에 대한 미국 정신 의학회의 진단 통계 매뉴얼의 정의에 따른 질문들 중 하나 이상을 포함하는 설문지를 환자에게 제공하는 단계:
    - [0347] 1) 외상과 연관된 사고 또는 느낌을 회피하려는 노력;
    - [0348] 2) 외상의 기억을 불러일으키는 활동 또는 상황을 회피하려는 노력;
    - [0349] 3) 외상의 중요한 전형(정신적 기억 상실증)을 회상하는 것에 무능력한 상태;
    - [0350] 4) 중요한 활동에 대한 흥미의 현저한 저하(어린 아이들에서, 배변 훈련 및 언어 능력과 같은 최근에 습득한 개발 중인 기술의 상실);
    - [0351] 5) 타인으로부터의 분리 또는 소원한 느낌;
    - [0352] 6) 제한된 정동 범위, 예를 들어 사랑의 느낌을 가질 수 없음; 및
    - [0353] 7) 미래가 단축된 느낌, 예를 들어 경력, 결혼, 아이들을 갖거나 장수를 누린다는 것을 기대하지 않음; 및
  - [0354] ii) 설문지를 심사하고, 상기 환자에서 정서적 둔마의 증상 또는 징후가 존재하는지 결론을 내리는 단계를 포함한다.
- [0355] 일부 실시형태에서, 본원에 기술된 상기 방법 또는 용도는 정서적 둔마의 치료를 위한 속효성 방법 또는 용도이다. 본원에 기술된 상기 방법 또는 용도가 정서적 둔마의 치료를 위한 속효성 방법 또는 용도인 일부 실시형태에서, 징후 또는 증상의 감소는 환자에 의해 1주 이내에 검출 가능하거나, 예를 들어 환자가 대담한 설문지에 대해 의사에 의해 심사된다. 본원에 기술된 상기 방법 또는 용도가 정서적 둔마의 치료를 위한 속효성 방법 또는 용도인 일부 실시형태에서, 징후 또는 증상의 감소는 환자에 의해 2주 이내에 검출 가능하거나, 예를 들어 환자가 대담한 설문지에 대해 의사에 의해 심사된다. 본원에 기술된 상기 방법 또는 용도가 정서적 둔마의 치료

를 위한 속효성 방법 또는 용도인 일부 실시형태에서, 징후 또는 증상의 감소는 환자에 의해 4주 이내에 검출 가능하거나, 예를 들어 환자가 대답한 설문지에 대해 의사에 의해 심사된다.

- [0356] 본원에 기술된 바와 같은 상기 방법 또는 용도가 적용되는 일부 실시형태에서, 상기 ODQ 총 점수는 상기 치료적 유효량의 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여한지 약 1주 이내에 약 6점 내지 약 10점 감소한다.
- [0357] 본원에 기술된 바와 같은 상기 방법 또는 용도가 적용되는 일부 실시형태에서, 상기 ODQ 총 점수는 상기 치료적 유효량의 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여한지 약 1주 이내에 약 6.5점 내지 약 13점 감소한다.
- [0358] 본원에 기술된 바와 같은 상기 방법 또는 용도가 적용되는 일부 실시형태에서, 상기 ODQ 총 점수는 상기 치료적 유효량의 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여한지 약 4주 이내에 약 15점 내지 약 25점 감소한다.
- [0359] 본원에 기술된 바와 같은 상기 방법 또는 용도가 적용되는 일부 실시형태에서, 상기 ODQ 총 점수는 상기 치료적 유효량의 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여한지 약 4주 이내에 약 17.6점 내지 약 24.8점 감소한다.
- [0360] 본원에 기술된 바와 같은 상기 방법 또는 용도가 적용되는 일부 실시형태에서, 상기 ODQ 총 점수는 상기 치료적 유효량의 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여한지 약 8주 이내에 약 25점 내지 약 30점 감소한다.
- [0361] 본원에 기술된 바와 같은 상기 방법 또는 용도가 적용되는 일부 실시형태에서, 상기 ODQ 총 점수는 상기 치료적 유효량의 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여한지 약 8주 이내에 약 26점 내지 약 29.8점 감소한다.
- [0362] 본원에 기술된 바와 같은 상기 방법 또는 용도가 적용되는 일부 실시형태에서, 상기 ODQ 총 점수는 상기 치료적 유효량의 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여한지 약 8주 이후에 약 30점 이상 감소한다.
- [0363] 본원에 기술된 바와 같은 상기 방법 또는 용도가 적용되는 일부 실시형태에서, 상기 MEI 총 점수는 상기 치료적 유효량의 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여한지 약 4주 이내에 약 18점 내지 약 30점 증가한다.
- [0364] 본원에 기술된 바와 같은 상기 방법 또는 용도가 적용되는 일부 실시형태에서, 상기 MEI 총 점수는 상기 치료적 유효량의 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여한지 약 4주 이내에 약 18.8점 내지 약 28.3점 증가한다.
- [0365] 본원에 기술된 바와 같은 상기 방법 또는 용도가 적용되는 일부 실시형태에서, 상기 MEI 총 점수는 상기 치료적 유효량의 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여한지 약 8주 이내에 약 28점 내지 약 40점 증가한다.
- [0366] 본원에 기술된 바와 같은 상기 방법 또는 용도가 적용되는 일부 실시형태에서, 상기 MEI 총 점수는 상기 치료적 유효량의 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여한지 약 8주 이내에 약 28.9점 내지 약 39.7점 증가한다.
- [0367] 본원에 기술된 바와 같은 상기 방법 또는 용도가 적용되는 일부 실시형태에서, 상기 MEI 총 점수는 상기 치료적 유효량의 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여한지 약 8주 이후에 약 40점 이상 증가한다.
- [0368] 본원에 기술된 바와 같은 상기 방법 또는 용도가 적용되는 일부 실시형태에서, 상기 SDS 총 점수는 상기 치료적 유효량의 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여한지 약 8주 이내에 약 5점 내지 약 10점 감소한다.
- [0369] 본원에 기술된 바와 같은 상기 방법 또는 용도가 적용되는 일부 실시형태에서, 상기 SDS 총 점수는 상기 치료적 유효량의 1-[2-(2,4-디메틸페닐설폰아닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여한지 약 8주 이내에 약 5.9점 내지 약 9.5점 감소한다.

- [0370] 본원에 기술된 바와 같은 상기 방법 또는 용도가 적용되는 일부 실시형태에서, 상기 SDS 총 점수는 상기 치료적 유효량의 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여한지 약 8주 이후에 약 10점 이상 감소한다.
- [0371] 본원에 기술된 바와 같은 상기 방법 또는 용도가 적용되는 일부 실시형태에서, 약 50%의 상기 환자는 본원의 양태 및 실시형태에서 항목 b)로서 기술된 선별 질문에 대해 "아니오"로 대답하고, 하기와 같이 읽는다: "여러분은 지난 6주 동안 이 같은 정서적 효과를 경험한 적이 있습니까?", 이때 상기 환자로부터의 상기 대답은 치료적 유효량의 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐] 피페라진 또는 약학적으로 허용 가능한 염을 적어도 10 mg/일의 투여량으로 매일 투여한지 약 8주 이상 이후에 "아니오"이다.
- [0372] 일부 실시형태에서, 상기 정서적 둔마는 임의의 의학적 치료의 개시 이전에 적어도 1회 보고 또는 진단된 적이 있었다.
- [0373] 일부 실시형태에서, 상기 정서적 둔마는 임의의 의학적 치료의 개시 이전 또는 이후에 적어도 1회 보고 또는 진단된 적이 있었다.
- [0374] 일부 실시형태에서, 상기 정서적 둔마는 임의의 의학적 치료의 개시 이후에 1회 보고 또는 진단된 적이 있었다.
- [0375] 일부 실시형태에서, 상기 정서적 둔마는 임의의 약제의 개시 이전에 적어도 1회 보고 또는 진단된 적이 있었다.
- [0376] 일부 실시형태에서, 상기 정서적 둔마는 임의의 약제의 개시 이전 또는 이후에 적어도 1회 보고 또는 진단된 적이 있었다.
- [0377] 일부 실시형태에서, 상기 정서적 둔마는 임의의 약제의 개시 이후에 1회 보고 또는 진단된 적이 있었다.
- [0378] 일부 실시형태에서, 상기 방법 또는 용도 또는 본원에 기술된 바와 같은 방법에서, 상기 CNS 질병 또는 장애는 MDD, MDE, PTSD, 조현병, 인지 장애, 파킨슨병, 자폐증, 혈관성 치매 및 다계통 위축증으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0379] 일부 실시형태에서, 상기 CNS 질병 또는 장애는 MDD이다. 일부 실시형태에서, 상기 CNS 질병 또는 장애는 MDE이다. 일부 실시형태에서, 상기 CNS 질병 또는 장애는 PTSD이다. 일부 실시형태에서, 상기 CNS 질병 또는 장애는 조현병이다. 일부 실시형태에서, 상기 CNS 질병 또는 장애는 파킨슨병이다. 일부 실시형태에서, CNS 질병 또는 장애는 자폐증이다. 일부 실시형태에서, 상기 CNS 질병 또는 장애는 혈관성 자폐증이다. 일부 실시형태에서, 상기 CNS 질병 또는 장애는 혈관성 치매이다. 일부 실시형태에서, 상기 CNS 질병 또는 장애는 다계통 위축증("MSA")이다. 일부 실시형태에서, 상기 CNS 질병 또는 장애는 인지 장애이다. 일부 실시형태에서, 상기 인지 장애는 알츠하이머병 또는 조현병과 연관이 있다.
- [0380] 일부 실시형태에서, 상기 인지 장애는 개업 임상 의사의 또는 의사에 의해 진단된다.
- [0381] 일부 실시형태에서, 상기 인지 장애는 DSST와 유사한 척도를 사용함으로써 의사, 치료사 또는 재활전문가에 의해 진단된다. 일부 실시형태에서, 상기 인지 장애는 환자에 의해 보고된다.
- [0382] 일부 실시형태에서, 본 발명은 정서적 둔마의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 선행 실시형태들 중 임의의 하나에 따른 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 선행 실시형태들 중 임의의 하나에 따른 용도에 관한 것으로, 상기 환자는 정서적 둔마의 징후 및/또는 증상을 경험하기 전에 CNS 질병 또는 장애에 대한 임의의 치료를 받은 적이 없다.
- [0383] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 용도 또는 방법 중 임의의 것에서 투여된 바와 같은 상기 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 결정성 염이다.
- [0384] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 용도 또는 방법 중 임의의 것에서 투여된 바와 같은 상기 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 결정성 염이며, 이때 상기 결정성 염은 브롬화수소산( $\alpha$ ), 브롬화수소산( $\beta$ ) 및 브롬화수소산( $\gamma$ )으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0385] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 용도 또는 방법 중 임의의 것에서 투여된 바와 같은 상기 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 결정성 염이며, 상기 결정성 염은 DL, D- 및 L-락트산 부가염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0386] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 용도 또는 방법 중 임의의 것에서 투여된 바와 같은 상기 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 결정성 염이며, 상기 결정성 염은 DL, D-

및 L-피로피로글루타메이트로 이루어진 군으로부터 선택된다.

- [0387] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 용도 또는 방법 중 임의의 것에서 투여된 바와 같은 상기 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 결정성 염이며, 이때 상기 결정성 염은  $5.85 \pm 0.2$ , 선택적으로는  $\pm 0.1(^{\circ} 2\theta)$ ,  $9.30 \pm 0.2$ , 선택적으로는  $\pm 0.1(^{\circ} 2\theta)$ ,  $17.49 \pm 0.2$ , 선택적으로는  $\pm 0.1(^{\circ} 2\theta)$  및  $18.58 \pm 0.2$ , 선택적으로는  $\pm 0.1(^{\circ} 2\theta)$ 에서 주요 XRPD 피크를 갖는 브롬화수소산 ( $\alpha$ );  $6.89 \pm 0.2$ , 선택적으로는  $\pm 0.1(^{\circ} 2\theta)$ ,  $9.73 \pm 0.2$ , 선택적으로는  $\pm 0.1(^{\circ} 2\theta)$ ,  $13.78 \pm 0.2$ , 선택적으로는  $\pm 0.1(^{\circ} 2\theta)$  및  $14.62 \pm 0.2$ , 선택적으로는  $\pm 0.1(^{\circ} 2\theta)$ 에서 주요 XRPD 피크를 갖는 브롬화수소산 ( $\beta$ ); 및  $11.82 \pm 0.2$ , 선택적으로는  $\pm 0.1(^{\circ} 2\theta)$ ,  $16.01 \pm 0.2$ , 선택적으로는  $\pm 0.1(^{\circ} 2\theta)$ ,  $17.22 \pm 0.2$ , 선택적으로는  $\pm 0.1(^{\circ} 2\theta)$  및  $18.84 \pm 0.2$ , 선택적으로는  $\pm 0.1(^{\circ} 2\theta)$ 에서 주요 XRPD 피크를 갖는 브롬화수소산 ( $\gamma$ )으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0388] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 용도 또는 방법 중 임의의 것에서 투여된 바와 같은 상기 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 결정성 염이며, 이때 상기 결정성 염은  $6.89 \pm 0.2$ , 선택적으로는  $\pm 0.1(^{\circ} 2\theta)$ ,  $9.73 \pm 0.2$ , 선택적으로는  $\pm 0.1(^{\circ} 2\theta)$ ,  $13.78 \pm 0.2$ , 선택적으로는  $\pm 0.1(^{\circ} 2\theta)$  및  $14.62 \pm 0.2$ , 선택적으로는  $\pm 0.1(^{\circ} 2\theta)$ 에서 주요 XRPD 피크를 갖는 브롬화수소산 ( $\beta$ )이다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 용도 또는 방법 중 임의의 것에서 투여된 바와 같은 상기 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 결정성 염이며, 이때 상기 결정성 염은  $6.01 \pm 0.2$ , 선택적으로는  $\pm 0.1(^{\circ} 2\theta)$ ,  $10.10 \pm 0.2$ , 선택적으로는  $\pm 0.1(^{\circ} 2\theta)$ ,  $10.32 \pm 0.2$ , 선택적으로는  $\pm 0.1(^{\circ} 2\theta)$ ,  $12.06 \pm 0.2$ , 선택적으로는  $\pm 0.1(^{\circ} 2\theta)$ ,  $12.84 \pm 0.2$ , 선택적으로는  $\pm 0.1(^{\circ} 2\theta)$ ,  $13.08 \pm 0.2$ , 선택적으로는  $\pm 0.1(^{\circ} 2\theta)$  및  $13.58 \pm 0.2$ , 선택적으로는  $\pm 0.1(^{\circ} 2\theta)$ 에서 주요 XRPD 피크를 갖는 DL-락트산 부가염;  $5.33 \pm 0.2$ , 선택적으로는  $\pm 0.1(^{\circ} 2\theta)$ ,  $9.75 \pm 0.2$ , 선택적으로는  $\pm 0.1(^{\circ} 2\theta)$ ,  $10.10 \pm 0.2$ , 선택적으로는  $\pm 0.1(^{\circ} 2\theta)$  및  $14.63 \pm 0.2$ , 선택적으로는  $\pm 0.1(^{\circ} 2\theta)$ 에서 주요 XRPD 피크를 갖는 L-락트산 부가염; 또는  $5.33 \pm 0.2$ , 선택적으로는  $\pm 0.1(^{\circ} 2\theta)$ ,  $9.75 \pm 0.2$ , 선택적으로는  $\pm 0.1(^{\circ} 2\theta)$ ,  $10.10 \pm 0.2$ , 선택적으로는  $\pm 0.1(^{\circ} 2\theta)$  및  $14.63 \pm 0.2$ , 선택적으로는  $\pm 0.1(^{\circ} 2\theta)$ 에서 주요 XRPD 피크를 갖는 D-락트산 부가염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0389] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 용도 또는 방법 중 임의의 것에서 투여된 바와 같은 상기 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 결정성 염이며, 이때 상기 결정성 염은  $10.72 \pm 0.2$ , 선택적으로는  $\pm 0.1(^{\circ} 2\theta)$ ,  $12.14 (^{\circ} 2\theta) \pm 0.2$ , 선택적으로는  $\pm 0.1$ ,  $16.22 \pm 0.2$ , 선택적으로는  $\pm 0.1(^{\circ} 2\theta)$  및  $18.59 \pm 0.2$ , 선택적으로는  $\pm 0.1(^{\circ} 2\theta)$ 에서 주요 XRPD 피크를 갖는 L-피로글루타메이트;  $10.72 \pm 0.2$ , 선택적으로는  $\pm 0.1(^{\circ} 2\theta)$ ,  $12.14 (^{\circ} 2\theta)$ ,  $16.22 \pm 0.2$ , 선택적으로는  $\pm 0.1(^{\circ} 2\theta)$  및  $18.59 \pm 0.2$ , 선택적으로는  $\pm 0.1(^{\circ} 2\theta)$ 에서 주요 XRPD 피크를 갖는 D-피로글루타메이트; 및  $6.16 \pm 0.2$ , 선택적으로는  $\pm 0.1(^{\circ} 2\theta)$ ,  $9.25 \pm 0.2$ , 선택적으로는  $\pm 0.1(^{\circ} 2\theta)$ ,  $17.68 \pm 0.2$ , 선택적으로는  $\pm 0.1(^{\circ} 2\theta)$  및  $18.59 \pm 0.2$ , 선택적으로는  $\pm 0.1(^{\circ} 2\theta)$ 에서 주요 XRPD 피크를 갖는 DL-피로글루타메이트로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0390] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 용도 또는 방법 중 임의의 것에서 투여된 바와 같은 상기 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 상기 환자에게 1일 약 1 mg 내지 약 50 mg의 투여량, 바람직하게는 1일 약 5 mg, 약 10 mg 또는 약 20 mg의 투여량으로 투여된다.
- [0391] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 용도 또는 방법 중 임의의 것에서 투여된 바와 같은 상기 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 상기 환자에게 1일 약 10 mg 또는 약 20 mg의 투여량으로 투여된다.
- [0392] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 용도 또는 방법 중 임의의 것에서 투여된 바와 같은 상기 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 상기 환자에 의해 상기 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 투여가 요구되는 만큼의 치료를 위해 상기 환자에게 첫 번째 주 이내, 1일째 내지 약 6일째 및 약 7일째에 1일 약 10 mg의 투여량, 또는 첫 번째 주 이후, 약 7일째 또는 약 8일째에 약 10 mg 또는 약 20 mg의 투여량으로 투여된다.
- [0393] 일부 실시형태에서, 본 발명은 정서적 둔마의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 선행 실시형태들 중 임의의 하나에 따른 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것으로, 상기 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 결정성 염이며, 이때 상기 결정성 염은 약 10 mg 또는 약 20 mg의 1일 투여량의 브롬화수소산 ( $\alpha$ ), 브롬화수소산 ( $\beta$ ) 및 브롬화수소

산(γ), DL-, D- 또는 L-락트산 부가염 또는 DL-, D- 또는 L-피로글루타메이트 염으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 환자는 약 1주 동안 1일 약 10 mg으로 투여되고, 첫 번째 주 이후에 1일 약 10 mg의 투여량으로 유지하거나, 이들의 개업 임상 또는 의사와의 동의 하에 투여량을 증가시킨다.

[0394] 일부 실시형태에서, 본 발명은 정서적 둔마의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 선행 실시형태들 중 임의의 하나에 따른 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것으로, 상기 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 10 mg 또는 약 20 mg의 1일 투여량의 보르티옥세틴이며, 이때 상기 환자는 약 1일 동안 1일 약 10 mg으로 투여되고, 첫 번째 주 이후에 1일 약 10 mg의 투여량으로 유지하거나, 이들의 개업 임상 또는 의사와의 동의 하에 바람직하게는 1일 약 20 mg의 투여량으로 증가시킨다.

[0395] 상기 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 본원에 개시된 용도 또는 방법 중 임의의 것에서 상기 환자에게 투여되는 일부 실시형태에서, 상기 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 투여는 임의의 적합한 투여 경로에 의해 수행된다.

[0396] 상기 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 본원에 개시된 용도 또는 방법 중 임의의 것에서 상기 환자에게 투여되는 일부 실시형태에서, 상기 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 투여는 임의의 적합한 투여 경로에 의해 수행되며, 이때 상기 투여 경로는 피하, 정맥 내, 설하 또는 경구 경로일 수 있다.

[0397] 상기 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 본원에 개시된 용도 또는 방법 중 임의의 것에서 상기 환자에게 투여되는 일부 실시형태에서, 상기 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 투여는 임의의 적합한 투여 경로에 의해 수행되며, 이때 상기 투여 경로는 경구에 의한 것이다.

[0398] 상기 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 본원에 개시된 용도 또는 방법 중 임의의 것에서 상기 환자에게 투여되는 일부 실시형태에서, 상기 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 투여는 임의의 적합한 투여 경로에 의해 수행되며, 이때 상기 투여 경로는 정제의 형태로 경구에 의한 것이다. 상기 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 본원에 개시된 용도 또는 방법 중 임의의 것에서 상기 환자에게 투여되는 일부 실시형태에서, 상기 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 투여는 임의의 적합한 투여 경로에 의해 수행되며, 이때 상기 투여 경로는 하기 성분을 포함하는 정제 형태로 경구에 의한 것이다:

성분	양(w/w-%)
1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진의 HBr 염	약 3% 내지 8%
무수 인산수소칼슘	약 35% 내지 45%
옥수수 전분	약 15% 내지 25%
코포비돈	약 2% 내지 6%
미정질 셀룰로오스	약 20% 내지 30%
전분글리콘산나트륨	약 1% 내지 3%
활석	약 2% 내지 6%
스테아린산마그네슘	약 0.5% 내지 2%

[0399] 상기 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 본원에 개시된 용도 또는 방법 중 임의의 것에서 상기 환자에게 투여되는 일부 실시형태에서, 상기 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 투여는 임의의 적합한 투여 경로에 의해 수행되며, 이때 상기 투여 경로는 하기 성분들 중 하나 이상 또는 모두를 포함하는 정제의 형태로 경구에 의한 것이다:

성분	양(w/w-%)
1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진의 HBr 염	약 5%
무수 인산수소칼슘	약 39%
옥수수 전분	약 20%
코포비돈	약 3%
미정질 셀룰로오스	약 25%
전분글리콘산나트륨	약 3%
활석	약 4%
스테아린산마그네슘	약 1%

[0401] 상기 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 본원에 개시된 용도 또는 방법 중 임의의 것에서 상기 환자에게 투여되는 일부 실시형태에서, 상기 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페



닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 투여는 임의의 적합한 투여 경로에 의해 수행되며, 이때 상기 투여 경로는 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진의 DL-, D- 또는 L-락트산 염을 포함하는, WO 2010/121621(본원에서 그 전체가 참고로 포함됨)에 기술된 바와 같은 경구용 점적액의 형태로 경구에 의한 것이다.

[0403] 상기 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 본원에 개시된 용도 또는 방법 중 임의의 것에서 상기 환자에게 투여되는 일부 실시형태에서, 상기 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 투여는 임의의 적합한 투여 경로에 의해 수행되며, 이때 상기 투여 경로는 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 DL-락트산 부가염, 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 L-락트산 부가염 및 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 D-락트산 부가염으로부터 선택되는 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진의 염을 포함하는 액체 약학적 제형인 경구용 점적액의 형태로 경구에 의한 것이다.

[0404] 상기 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 본원에 개시된 용도 또는 방법 중 임의의 것에서 상기 환자에게 투여되는 일부 실시형태에서, 상기 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 투여는 임의의 적합한 투여 경로에 의해 수행되며, 이때 상기 투여 경로는 설하용 조성물의 형태로 경구에 의한 것이다.

[0405] 상기 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 본원에 개시된 용도 또는 방법 중 임의의 것에서 상기 환자에게 투여되는 일부 실시형태에서, 상기 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 투여는 임의의 적합한 투여 경로에 의해 수행되며, 이때 상기 투여 경로는 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진의 DL-, D- 또는 L-피로글루타메이트 염을 포함하는, WO 2016/180870(본원에서 그 전체가 참고로 포함됨)에 기술된 바와 같은 설하용 겔 조성물의 형태로 경구에 의한 것이다.

[0406] 상기 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 본원에 개시된 용도 또는 방법 중 임의의 것에서 상기 환자에게 투여되는 일부 실시형태에서, 상기 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 투여는 임의의 적합한 투여 경로에 의해 수행되며, 이때 상기 투여 경로는 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진의 DL-, D- 또는 L-피로글루타메이트 염 및 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함하는, WO 2016/180870(상기 참조)에 기술된 바와 같은 설하용 겔 조성물의 형태로 경구에 의한 것이다.

[0407] 일부 실시형태에서, 본 발명은 환자에서 정서적 둔마의 예방, 감소 또는 치료에 사용하기 위한 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다.

[0408] 일부 실시형태에서, 본 발명은 상술한 실시형태에 따라 사용하기 위한 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것으로, 상기 환자가 CNS 질병 또는 장애를 앓고 있는 중이다.

[0409] 일부 실시형태에서, 본 발명은 상술한 실시형태들 중 임의의 하나에 따라 사용하기 위한 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것으로, 상기 환자는 CNS 질병 또는 장애의 일부로서 정서적 둔마를 경험한다.

[0410] 일부 실시형태에서, 본 발명은 상술한 실시형태들 중 임의의 하나에 따라 사용하기 위한 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것으로, 상기 환자는 상기 CNS 질병의 치료를 위한 약을 이전에 투여받은 적이 있거나, 여전히 투여받고 있다.

[0411] 일부 실시형태에서, 본 발명은 상술한 실시형태들 중 임의의 하나에 따라 사용하기 위한 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것으로, 상기 약은 정서적 둔마의 증상 및 징후를 초래하며, 이때 상기 약은 정서적 둔마로 인해 중단되었거나, 중단되어야 한다.

[0412] 일부 실시형태에서, 본 발명은 상술한 실시형태들 중 임의의 하나에 따라 사용하기 위한 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것으로, 상기 CNS 질병 또는 장애는 정신병, 조현병, 분열정동형 장애, 정신분열형 장애, 긴장증, 망상 장애와 같은 정신 장애; 양극성 장애, 순환기분 장애, 주요 우울증, 기분부전증, 월경전 불쾌 장애와 같은 기분 장애; 및 물질 사용 장애로부터 선택된다.

[0413] 일부 실시형태에서, 본 발명은 상술한 실시형태들 중 임의의 하나에 따라 사용하기 위한 1-[2-(2,4-디메틸페닐

설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것으로, 상기 CNS 질병 또는 장애는 PTSD, 우울증(MDD 및 MDE를 포함함), 인지 장애, 조현병, 정신병, 파킨슨병, 자폐증, 혈관성 치매 및 다계통 위축증으로부터 선택된다.

- [0414] 일부 실시형태에서, 본 발명은 상술한 실시형태들 중 임의의 하나에 따라 사용하기 위한 1-[2-(2,4-디메틸페닐 설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것으로, 상기 CNS 질병 또는 장애는 MDD 및 조현병으로부터 선택된다.
- [0415] 일부 실시형태에서, 본 발명은 상술한 실시형태들 중 임의의 하나에 따라 사용하기 위한 1-[2-(2,4-디메틸페닐 설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것으로, 상기 약은 SSRI 또는 SNRI이다.
- [0416] 일부 실시형태에서, 본 발명은 상술한 실시형태들 중 임의의 하나에 따라 사용하기 위한 1-[2-(2,4-디메틸페닐 설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것으로, 상기 CNS 질병 또는 장애는 MDD 및 조현병으로부터 선택되고, 상기 약은 SSRI 또는 SNRI이다.
- [0417] 일부 실시형태에서, 본 발명은 상술한 실시형태들 중 임의의 하나에 따라 사용하기 위한 1-[2-(2,4-디메틸페닐 설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것으로, 상기 약은 에스시탈로프람, 플루 옥세틴, 파록세틴, 설프랄린, 벤라팍신, 데스벤라팍신 및 돌록세틴으로부터 선택된다.
- [0418] 일부 실시형태에서, 본 발명은 상술한 실시형태들 중 임의의 하나에 따라 사용하기 위한 1-[2-(2,4-디메틸페닐 설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것으로, 상기 환자는 ODQ에서 30점 초과 의 총 점수, 예를 들어 40점 초과, 예를 들어 50점 초과의 총 점수를 갖는다.
- [0419] 일부 실시형태에서, 본 발명은 상술한 실시형태들 중 임의의 하나에 따라 사용하기 위한 1-[2-(2,4-디메틸페닐 설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것으로, 상기 약학적으로 허용 가능한 염 은 브롬화수소산 염, 락트산 염 및 피로글루타메이트 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0420] 일부 실시형태에서, 본 발명은 실시형태에 따라 사용하기 위한 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 또 는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것으로, 상기 약학적으로 허용 가능한 염은 브롬화수소산( $\alpha$ ) 염, 브롬화수소산( $\beta$ ) 염 및 브롬화수소산( $\gamma$ ) 염으로부터 선택된다.
- [0421] 일부 실시형태에서, 본 발명은 선행 실시형태들 중 임의의 하나에 따라 사용하기 위한 1-[2-(2,4-디메틸페닐설 파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것으로, 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페 닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 5 mg, 약 10 mg 또는 약 20 mg의 1-[2-(2,4-디메틸페닐 설파닐)-페닐]피페라진 단위 투여량(유리 염기로서 계산됨)으로 투여된다.
- [0422] 일부 실시형태에서, 본 발명은 상술한 실시형태들 중 임의의 하나에 따라 사용하기 위한 1-[2-(2,4-디메틸페닐 설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것으로, 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페 닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 5 mg/일, 약 10 mg/일 또는 약 20 mg/일의 1-[2-( 2,4-디메틸페닐설파닐)-페닐]피페라진 투여량(유리 염기로서 계산됨)으로 투여된다.
- [0423] 일부 실시형태에서, 본 발명은 상술한 실시형태들 중 임의의 하나에 따라 사용하기 위한 1-[2-(2,4-디메틸페닐 설파닐)-페닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것으로, 1-[2-(2,4-디메틸페닐설파닐)-페 닐]피페라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 경구용 정제 또는 경구용 점적액으로서 투여된다.
- [0424] 당업자라면 단지 통상의 실험을 이용하여 본원에 기술된 본 발명의 특정 양태에 대한 등가물을 인식하거나 확인 할 수 있을 것이다. 이 같은 등가물은 본 발명의 범주 내에 있는 것으로 간주된다.
- [0425] **실시예**
- [0426] **일반적인 방법**
- [0427] WO 05/0292S2, WO 2007/144005, WO 2010/121621 및 WO 2016/180870(각각은 본원에서 그 전체가 참고로 포함 됨)에는 1-[2-(2,4-디메틸-페닐설파닐)-페닐]-피페라진 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 이를 제 조하는 방법이 개시되어 있다.
- [0428] **일반적인 임상 시험 방법**
- [0429] 이러한 8주간 개방 표지의 단일-아암 연구에서, 환자는 SSRI/SNRI로부터 보르티옥세틴(1주간 10 mg/일, 그 이후 7주간 10-20 mg/일의 가변 투여량)을 이용한 8주간의 치료로 직접 전환하였다.

- [0430] 이 연구에는 (DSM-5 당) MDD의 1차 진단 및 12개월 미만의 현재의 우울 에피소드를 갖는 18세 내지 65세의 외래 환자가 포함되었다. 선별 방문(SSRI: 에스시탈로프람, 파록세틴, 설프랄린; SNRI: 돌록세틴 및 벤라팍신) 이전에 적어도 6주 동안 승인된 투여량의 SSRI 또는 SNRI 단일 요법에 대해 불충분한(즉, 부분적인) 반응을 나타내는 환자가 적격이었다. 기준선에서의 21점 초과 내지 29점 미만의 MADRS 총 점수(우울증 중증도) 및 50점 이상의 ODQ 총 점수(정서적 둔마 중증도)는 포함용으로 요구되었다. 또한, 모든 환자는 Price 등(2012)(상기 참조)에 의해 개발된 바와 같이 정서적 둔마에 대한 "최적 표준(gold standard)"의 표준화된 선별 질문에 대해 '예'라고 대답해야 했다: "정서적 효과는 다르지만, 예를 들어 어떤 점에서는 정서적으로 "무감각하게 된" 또는 "둔마된" 느낌; 긍정적 감정 또는 부정적 감정의 결여; 당신 주변의 세상으로부터 분리되었다는 느낌; 또는 여러분이 관심을 가졌던 일에 대한 "단지 관심 없음"을 포함할 수 있다". 여러분은 지난 6주 동안 이 같은 정서적 효과를 경험한 적이 있습니까?". 모든 환자는 이들 자신의 의견 및 조사관의 의견에 의해 약을 바꾸기 위한 후보이어야 했다.
- [0431] 연구를 시작하기 전 6개월 이내에 MDD 또는 임의의 약물 남용이 아닌 현재의 1차 정신병 진단을 받은 환자는 제외되었으며, 적당한 투약 및 기간의 2회의 이전 항우울제 치료 과정에 대해 불충분한 반응을 보인 환자도 제외되었다. 기타 주요 배제 기준에는 정신 지체, 임신 및 자살 위험성이 포함되었다.
- [0432] 이 연구는 프랑스, 스페인, 이탈리아 및 리투아니아에서 임상시험 실시기준(Good Clinical Practice; ICH, 2016) 및 헬싱키 선언(Declaration of Helsinki; 세계의사회(World Medical Association), 2002)의 원칙에 따라 2019년 2월과 2020년 2월 사이에 총 23개의 현장에서 수행되었으며, 각각의 연구 현장의 지역 윤리 위원회에 의해 승인되었다. 적격 환자는 임의의 연구 절차에 참가하기 전에 서면 동의서(written informed consent)를 제공하였다. 이 연구는 ClinicalTrials.gov(NCT03835715) 및 EU 임상 시험 등록기구(EudraCT 제2017-004829-33호)에 등록되어 있다.
- [0433] 하기 "검정"에는 대체로 정서적 기능에 대한 10 mg 또는 20 mg의 보르티옥세틴 치료의 효과, 즉 정서적 둔마에 대한 보르티옥세틴의 효과를 심사하기 위해 수행된 연구가 기술되어 있다. 이 연구의 하나의 양태는, 약 50%의 환자에서 정서적 무감각 또는 둔마를 어느 정도 유발하는 것으로 알려져 있는 SSRI 또는 SNRI 치료에 대한 불충분한 반응을 보이는 MDD에 대해 정서적 기능에 대한 10 mg 또는 20 mg의 보르티옥세틴 치료의 효과를 심사하는 것에 관한 것이다. 이러한 목적의 일부 양태는 동기부여 및 활력, 가족, 사회 및 직장 기능, 인지 기능 및 우울 증상에 대해 치료한지 8주 이후에 10 mg 내지 20 mg의 가변 투여량의 보르티옥세틴의 효과를 심사하는 것이며, 상기 보르티옥세틴 투여량의 안전성을 심사하고 SSRI 또는 SNRI를 이용한 이전 치료의 갑작스런 중단 및 보르티옥세틴을 이용한 치료의 개시 이후에 잠재적인 금단 증상을 평가하는 것이다. 추가적인 목적은 디지털 바이오마커 또는 디지털 표현형과 임상적 특징(임상적 특징은 질병 증상, 기능 및 인지 수행을 포함함) 사이의 연관성을 조사하기 위한 것이지만, 이러한 목적은 시간 제약으로 인해 조사되지 않았다.
- [0434] 검정 I - 연구 방법
- [0435] 상술한 목적을 갖는 연구는 국제적, 다국적, 다중 현장 및 개방 표지 및 가변 투여 연구로서 설계되었다.
- [0436] 이 연구는 보르티옥세틴을 이용한 8주간의 치료 기간을 포함하며, 이어 안전성 평가를 위한 4주간의 추적조사 기간이 있었다. 효과 및 안전성 평가는 0주째, 1주째, 4주째 및 8주째에 수행되었으며, 투여량 조절을 위한 예정에 없던 방문은 치료 기간 동안에 언제든지 허용된다.
- [0437] 연구 설계에 대한 개요는 도 1에 나타나 있다.
- [0438] 하기 검정에 기술된 상이한 척도에 대한 모든 평가 및 심사는 조사관, 즉 임상관에 의해 수행되었다.
- [0439] 검정 II - 등록 기준
- [0440] 환자는 단일 또는 재발성 MDD의 1차 진단을 받은 18세 이상 내지 65세 이하의 남성 또는 여성으로, DSM-5<sup>®</sup>에 따른 MDE에 대한 기준을 충족한다. 또한, 환자는 MDD, 및 12개월 이상 동안 지속한 현재의 우울 에피소드 및 적당한 투여량의 SSRI 또는 SNRI를 이용한 6주 이상의 단일 요법 이후에 21점 초과 내지 29점 미만의 MADRS 총 점수에 상응하는 우울 증상에 대한 1차 진단을 받았으며, 이때 상기 환자는 50점 초과 ODQ 총 점수로 나타난 바와 같은 정서적 둔마를 경험하였으며, 정서적 둔마에 대한 선별 질문("정서적 효과는 다르지만, 예를 들어 어떤 점에서는 정서적으로 "무감각하게 된" 또는 "둔마된" 느낌; 긍정적 감정 또는 부정적 감정의 결여; 당신 주변의 세상으로부터 분리되었다는 느낌; 또는 여러분이 관심을 가졌던 일에 대한 "단지 관심 없음"을 포함할 수 있다. 여러분은 지난 6주 동안 이 같은 정서적 효과를 경험한 적이 있습니까?")에 "예"로 대답한다. 항우울제 약의 변

경에 대해 환자 자신이 적합하다고 간주하고/하거나, 조사가관이 환자가 적합하다고 간주하면, 이들은 등록되었다.

[0441] 환자는 불충분한 반응 하에 현재의 MDE에 대해 적당한 투여량으로 적어도 6주 동안 SSRI/SNRI 단일 요법(시탈로프람(citalopram), 에스시탈로프람, 파록세틴, 돌록세틴 또는 벤라팍신)으로 치료하였으며, 이는 조사관의 의견에 따른 전환을 위한 후보이다. 게다가, 환자는 이러한 불충분한 반응으로 인해 치료를 전환시키기를 원했으며, 정서적 효과에 대한 선별 질문(포함 기준 8) 및 50점 이상의 ODQ에 대한 총 점수에 의해 평가된 바와 같이 정서적 둔마에 대해 불평하였다. MADRS 총 점수에 의해 평가된 바와 같이 우울 증상의 중증도는 22점 이상 내지 28점 이하이어야 했으며, 이는 중간 수준 내지 심한 수준의 우울증에 상응한다.

[0442] 대략 150명의 환자가 등록할 계획이었다. 이 연구는 8주간의 개방 표지, 가변 투여량 치료 기간으로 이루어져 있다. 안전성 추적조사 평가는 1차 결과 방문 또는 철회 방문 이후 30일에 수행할 계획이었다.

[0443] 환자 흐름 및 기준선 특징

[0444] 등록된 151명의 환자 중 150명이 치료되었고; 이들 중 131명(87.3%)이 완치되었으며, 143명(95.3%)이 분석에 포함되었다. 총 19명의 환자가 연구를 중단하였으며; 주요 이유는 유해 이벤트(6명의 환자[4%]), 추적조사 실패(6명의 환자[4%]), 효능의 결여(2명의 환자[1.3%]), 프로토콜 위반(3명의 환자[2%]), 동의 철회(1명의 환자[0.7%]) 및 "기타 이유"(1명의 환자[0.7%])이었다. 환자의 평균 나이는 47세(SD = 12)이고, 105명(70.0%)이 여성이었다(표 0). 기준선에서의 평균 MADRS 총 점수는 25.5(SD = 1.7)이고, 평균 ODQ 총 점수는 89.4(SD = 15.1)이었다. 대부분의 환자(82%)는 연구 초기의 SSRI(가장 흔한 에스시탈로프람)로부터 전환하는 반면, 18%는 SNRI(주로 벤라팍신)으로부터 전환하였다(표 0). 대략 절반의 환자(51.4%)에서는 8주째에 최종 투여량은 20 mg의 보르티옥세틴이었다.

【표 0】

인구 통계적 및 임상적 특징

인구 통계적 및 임상적 특징	N(%)
N명 치료	150
여성	105(70%)
평균 나이(SD)(세)	47.1(12.0)
국가	
스페인	67(44.7)
프랑스	49(32.7)
리투아니아	20(13.3)
이탈리아	14(9.3)
이전 치료	
SSRI	123(82.0)
에스시탈로프람	63(42.0)
파록세틴	26(17.3)
설트랄린	21(14.0)
시탈로프람	13(8.7)
SNRI	27(18.0)
벤라팍신	17(11.3)
둘록세틴	10(6.7)
현재의 에피소드의 평균 기간(SD)(주)	22.3
범위	3 내지 56
이전 에피소드의 개수	
0	57(38.0)
1	34(22.7)
2	28(18.7)
3+	31(20.6)
기준선에서의 임상적 평가(평균 (SD))	
N(FAS)	143
ODQ 총 점수	89.4(15.1)
MADRS 총 점수	25.5(1.7)
CGI-S 점수	4.5(0.6)
MEI	44.1(19.4)
SDS	20.8(4.9)
DSST	45.4(13.8)

[0445]

[0446] 검정 III - 환자에 의한 SSRI 또는 SNRI로부터 보르티옥세틴으로의 전환

[0447] 등록 기준을 준수한 환자는 SSRI/SNRI로부터 8주간의 개방 표지 보르티옥세틴으로 직접 전환되었다. 보르티옥세틴(Lu AA21004)(10 mg/일 또는 20 mg/일)은 경구용 정제이다.

[0448] 기준선 방문 시, 모든 환자는 SSRI 또는 SNRI를 이용한 이전 치료로부터 보르티옥세틴을 이용한 개방 표지 치료로 전환되었다. 출발 투여량은 첫 번째 주 동안에 10 mg/일의 보르티옥세틴이었다. 그 이후, 투여량은 방문 2(1 주째) 시에 20 mg/일까지 증가할 수 있었거나, 10 mg/일로 유지하였다. 투여량은 환자의 응답 및 조사관의 판단에 따라 예정된 방문 및 예정에 없던 방문 시에 조절할 수 있었다(10 mg/일 또는 20 mg/일).

[0449] 각각의 방문 시에 보르티옥세틴 10 또는 20 mg을 환자에게 분배하였으며, 바람직하게는 매일 같은 시간에 매일 경구 투약하도록 지시를 받았다. 보르티옥세틴의 최초 투여량은 보르티옥세틴을 환자에게 분배한 다음 날(1일째)에 섭취하도록 지시를 받았다.

[0450] 방문 1(1주째) 다음 날부터 시작하여 첫 번째 주 내에 모든 환자는 10 mg/일 투여받았다. 연구는 가변 투여량 연구로서 설계되었으며, 이는 첫 번째 주 이후에 조사관의 진료소에 대한 방문이 의무적이며(방문 2) 환자가 조사관과 협력하여 10 mg/일 보르티옥세틴의 투여량으로 계속하거나 방문 2 다음 날부터 투여량을 20 mg/일로 증가할 것인지를 결정할 수 있다는 것을 의미한다. 또한, 환자는 조사관의 진료소에 대한 예정된 방문 또는 예정에 없던 방문 이후에 보르티옥세틴의 투여량을 조절하도록 허락을 받았으며, 상기 예정에 없던 방문은 7주간의 치료 동안에 언제든지 허용될 수 있었다. 따라서, 다음 7주 동안 환자는 1주째 이후에 이들의 선택에 따라 10 mg/일 내지 20 mg/일을 투여받았으며, 표 1에는 얼마나 많은 환자가 1주째 이후에 투여량을 증가시키고/거나 2주째 이후의 어느 시점, 예를 들어 8주째가 끝나기 전 2.5주째, 3주째 또는 4주째 또는 임의의 기타 시간에 투여량을 감소 또는 증가시키는지 나타내 있다.

**【표 1】**

8주간의 연구(APTS) 동안에 복용한 보르티옥세틴 투여량 순서에 따라 그룹화된 환자(약 50%의 환자가 투여량을 20 mg/일까지 증가시키고, 약 4%가 치료를 중단하고, 약 46%가 10 mg/일의 보르티옥세틴으로 유지하였음)

1주째 투여량(mg/일)	2주째 투여량(mg/일)	2주째 이후의 투여량(mg/일)	환자의 수	환자의 비율(%)
10	10	10	62	43.7
10	10	20	38	26.8
10	20	10	3	2.1
10	20	20	33	23.2
10	10	중단	4	4
10	20	중단	2	2

[0451]

[0452] 대부분의 환자는 SSRI 또는 SNRI를 이용한 이전 치료로부터 보르티옥세틴으로 날마다 전환되었지만, 일부 경우에 SSRI 및 SNRI의 투여량은 보르티옥세틴의 최초 투여량 이전에 감소될 수 있었다.

[0453] 검정 IV - 효능 평가

[0454] 환자가 보고한 정서적 둔마의 징후 및/또는 증상을 하기의 표준화된 설문지, 즉 ODQ, MEI 또는 SDS 중 하나에 의해 수집하였다.

[0455] 정서적 둔마의 징후 및 증상의 임상-실시 평가를 하기의 표준화된 방법, 즉 MADRS, CGI-S 또는 CGI-I 중 하나에 의해 수집하였다.

[0456] MDD의 치료에서의 보르티옥세틴의 효능을 총 14개의 단기간 플라시보-제어형 연구(노인 전용 연구를 포함함), 즉 3개의 단기간 능동 비교 연구; 1개의 장기간 재발 방지 연구; 및 6개의 장기간 개방 표지 연장 연구에서 평가하였다. 5 mg/일 내지 20 mg/일의 투여량 범위에서의 보르티옥세틴의 임상 값은 임상적으로 관련된 효과 크기를 갖는 잘 확립된 효능 척도에 대해 플라시보와 비교하여 증명되었으며, 응답자 및 관해군(remitter)의 비율, CGI-I 점수 및 건강 관련 삶의 질 및 전체 기능의 개선의 분석에서 임상적으로 관련된 결과에 의해 증명되었다. 보르티옥세틴의 유리한 효과는 단기간 및 장기간 치료 둘 모두에서 관찰되었고, 나이, 성별, 인종 체질량 지수 및 기준선 질병 특징과는 무관하였다. 또한, MDD를 갖는 성인 환자에서의 3개의 대형 무작위화, 플라시보-제어형 시험으로부터의 결과는 인지 기능의 기타 객관적 및 주관적 척도뿐만 아니라, DSST에 의해 평가할 때의 환자의 인지 수행에서의 일관되고 임상적으로 유의미한 개선을 나타냈다. 상당하고 임상적으로 유의미한 개선은 또한 기능 용량의 객관적 검사인 UCSD 성능 기반 기술 평가("UPSA")에 의해 측정된 바와 같은 일상의 생활 활동을 수행하는 능력에서 관측되었다.

[0457] 검정 V - 신경 심리 검사

[0458] 정서적 둔마의 징후 및 증상을 심사하기 위한 신경 심리 검사는, 예를 들어 DSST이었다.

[0459] 검정 VI - 안전성 평가

[0460] 유해 이벤트의 보고 또는 진단을 기록하기 위해 일반적으로 사용되는 것과 같은 안전성 평가를 사용하여 정서적 둔마의 징후 및 증상을 비롯한 유해 이벤트를 기록 또는 보고할 수 있다.

[0461] 정서적 둔마와 연관된 유해 이벤트로 인한 환자의 치료 중단을 중단-신생 징후 및 증상 척도("DESS")의 일반적

인 방법에 따라 기록 또는 보고할 수 있다.

[0462] 보르티옥세틴의 치료에 노출된 대략 12,500명의 환자(건강한 지원자를 포함함)를 포함하는 광범위한 임상 시험 프로그램에서 보르티옥세틴의 안전성을 조사하였다. 유해 이벤트의 보고 또는 진단, 실험실 안전성 검사 값, ECG 파라미터(QTc를 포함함), 활력 징후 및 플라시보 대비 시간의 경과에 따른 증상에 대한 심사에 기초하면, 보르티옥세틴은 안전하고 내성이 좋은 것으로 밝혀졌다. 성인 및 노인에서의 보르티옥세틴의 안전성 프로파일은 유사한 것으로 밝혀졌다. 대략 270만 환자 연수의 노출을 포함하는 시판 후 사용 경험에 의해 임상 시험에서 확인된 바와 같은 안전성 프로파일이 확인되었다.

[0463] 총 71명의 환자(47.3%)는 TEAE를 보고하였다(표 1A). 가장 흔한 TEAE(2% 초과인 것으로 보고됨)는 메스꺼움, 두통, 현기증, 구토 및 설사이었으며; 1명의 환자는 심각한 유해 이벤트('계류 유산')를 보고하였다. 연구 동안에 어떠한 환자도 사망하지 않았다. 6명의 환자가 TEAE로 인해 연구를 중단하였으며; 2명 이상의 환자에서 철회를 초래한 TEAE는 구토, 메스꺼움 및 설사를 포함하였다. 평균 DESS 총 점수는 기준선 및 1주째에 각각 1.9(SD = 3.8) 및 2.2(SD = 4.2)이었다.

### 【표 1A】

TEAE에 대한 요약, 2%초과의 발생률을 갖는 TEAE 및 8주간의 치료 기간 내에 중단을 초래하는 TEAE

	N(%)
치료받은 환자	150
TEAE를 갖는 환자	71(47.3)
심각한 유해 이벤트를 갖는 환자	1(0.7)
중단을 초래하는 TEAE를 갖는 환자	6(4.0)
5% 이상의 발생률을 갖는 TEAE	
메스꺼움	31(20.7)
두통	12(8.0)
현기증	10(6.7)
구토	10(6.7)
설사	9(6.0)
악몽	6(4.0)
복부 팽만	5(3.3)
가려움증	5(3.3)
비정상적인 꿈	4(2.7)
중단을 초래하는 TEAE	
구토	4(2.7)
메스꺼움	3(2.0)
설사	2(1.3)
상부 복통	1(0.7)
착색뇨	1(0.7)
현기증	1(0.7)
비정상적인 느낌	1(0.7)
악몽	1(0.7)

[0464]

[0465] 검정 VII - 기타 평가

[0466] 정서적 둔마의 양태 증상 및 징후는 Discovery by Mindstrong 2.2와 같은 전화걸기 어플리케이션을 이용해 수득된 환자로부터의 음성 기록 및 수동 수집된 데이터에 의해 기록될 수 있다.

[0467] 검정 VIII - 연구의 종료점

[0468] 본 연구의 특히 관심 있는 하나의 종료점은, 항우울제 치료에 대한 가능한 기여도뿐만 아니라, 정서적 둔마의 4개의 관점을 평가하는 26개 항목의 가 척도인 QDQ를 이용한 기준선 대비 정서적 둔마의 기반이었다.

[0469] MADRS를 이용하여 우울 증상을 임상시에 의해 평가하였다:

방법/평가 도구	종료점: 1차(1)/2차(2)/안전성(S)/탐구(E)	논평
기준선 ODQ로부터 8주째까지의 변화	1	정서적 둔마 총 점수
기준선 MEI로부터 8주째까지의 변화	2	동기부여 및 활력 총 점수 및 점수가 매겨진 부척도 (정신 또는 인지 활력, 사회적 동기 부여 및 신체 활력)
기준선 DSST로부터 8주째까지의 변화	2	인지 기능 총 점수
기준선 ODQ로부터 8주째까지의 변화	2	정서적 기능 도메인 점수: 관심 없음(NC), 정서적 분리(ED), 긍정적인 감소(RD), 일반적인 감소(RD), 원인으로서의 항우울제(AC)
기준선 MADRS로부터 8주째까지의 변화	2	우울 증상
기준선 SDS, CGI-S 및 CGI-I로부터 8주째까지의 변화	2	전체 기능 SDS 총 점수 또는 개별 항목 점수 (가족, 직장 및 사회 생활) CGI-S 점수 CGI-I 점수
유해 이벤트 및 잠정적 중단	S	안전성 잠정적 중단 DESS 총 점수에 의한 현재의 SSRI/SNRI의 갑작스런 중단 이후 1주째에 평가된 증상
디지털 바이오마커 및 디지털 표현형	E	전화걸기 어플리케이션인 Discovery by Mindstrong를 이용하여 수득됨

[0470]

[0471] 검정 IX - 통계적 방법

[0472] 모든 가능한 관측에 기초하여 고정 효과로서의 현장 및 시간(주), 연속 공변량으로서의 기준선 점수 및 주 단위의 기준선 점수의 상호작용을 포함하는 반복 측정을 위한 혼합 모델("MMRM") 접근법을 이용하여 ODQ 총 점수에서의 기준선으로부터의 변화를 분석하였다. 표준 편차("SE") 및 p-값에 대한 조정 평균을 보고하였다. 기술 통계학을 이용하여 안전성 및 내약성을 평가하였다.

[0473] 상기 분석을 위해 하기 분석 세트를 사용하였다:

[0474] · 모든 환자가 등록된 세트("APES") - 모든 등록된 환자.

[0475] · 모든 환자가 치료된 세트("APTS") - APES 내의 모든 환자(여기서, 상기 환자는 적어도 1회 투여량의 보르티옥세틴을 복용함).

[0476] · 완전 분석 세트("FAS") - APTS 내의 모든 환자(여기서, 상기 환자는 ODQ 총 점수의 유효한 기준선 평가 및 적어도 하나의 유효한 기준선 이후 평가를 가짐).

[0477] · 효과 분석은 FAS에 기초하여 이루어졌고, 안전성 분석은 APTS에 기초하여 이루어졌음.

[0478] 검정 X - 1차 종료점의 분석:

방법	종료점: 1차(1)/2차(2)/안전성(S)/탐구(E)	논평
기준선 ODQ로부터 8주째까지의 변화	1	정서적 둔마 총 점수

[0479]

[0480] ODQ 총 점수에서의 기준선으로부터의 변화를 MMRM 접근법을 이용하여 분석하였다. 이 모델은 고정 효과로서의 현장 및 시간(주), 연속 공변량으로서의 기준선 점수 및 주 단위의 기준선 점수의 상호작용을 포함한다. 분석은 이용 가능한 모든 관측에 기초하여 이루어졌다. 이 모델의 조정 평균을 양쪽 95% 신뢰도 구간("CI")을 이용하여



나타낼 것이다.

[0481] 검정 XI - 2차 종료점의 분석

방법	종료점: 1차(1)/2차(2)/안전성(S)/탐구(E)	논평
기준선 MEI로부터 8주째까지의 변화	2	동기부여 및 활력 총 점수 및 점수가 매겨진 부척도 (정신 또는 인지 활력, 사회적 동기 부여 및 신체 활력)
기준선 DSST로부터 8주째까지의 변화	2	인지 기능 총 점수
기준선 ODQ로부터 8주째까지의 변화	2	정서적 둔마 도메인 점수: 관심 없음(NC), 정서적 분리(ED), 긍정적인 감소(RD), 일반적인 감소(RD), 원인으로서의 항우울제(AC)
기준선 MADRS로부터 8주째까지의 변화	2	우울 증상
기준선 SDS, CGI-S 및 CGI-I로부터 8주째까지의 변화	2	전체 기능 SDS 총 점수 또는 개별 항목 점수 (가족, 직장 및 사회 생활) CGI-S 점수 CGI-I 점수

[0482]

[0483]

2차 종료점에 있어서, 1차 분석에 대해 분석된 방법과 동일한 방법을 사용하였다. 모든 분석은 기준선 공변량으로서의 특정 종료점에 대한 기준선 점수(CGI-I는 제외)를 포함하며, 여기서 CGI-S에 대한 기준선 점수를 사용하였다. SDS 총 점수는 3개의 단일 항목(직장, 사회 및 가족)의 합으로서 정의된다.

[0484]

기술 통계학

[0485]

1차 및 2차 종료점에 있어서, 기술 통계학은 절대값 및 관련이 있는 경우 기준선으로부터의 변화에 대해 주 단위로 나타냈다. 정서적 효과에 대한 선별 질문에 대한 분포는 8주째에 양쪽 95% 신뢰도 구간으로 나타냈다.

[0486]

안전성 종료점의 분석

[0487]

기술 통계학을 이용하여 유해 이벤트를 요약할 것이다. 기술 통계학은 DESS 항목 당 중단-신생 증상에 대한 빈도표를 이용하여 기준선 및 1주째에 DESS 총 점수에 대해 나타낼 것이다.

[0488]

하기 실시에는 상술한 임상 시험 방법의 결과를 보여준다.

[0489]

실시예 1: MDD를 갖는 환자에서 ODQ 총 점수에 의한 정서적 둔마에 대한 심사(여기서, 상기 환자는 SSRI 또는 SNRI 치료에 대한 불충분한 반응을 경험하였고, 상기 환자는 10 mg 내지 20 mg의 보르티옥세틴을 이용한 치료로 전환되었음)

[0490]

검정 I 내지 검정 III에서 기술된 바와 같이 환자를 등록하고, 치료하였다.

[0491]

데이터를 검정 IV 내지 검정 VIII에 따라 수집하고, 검정 IX 내지 검정 XI에 따라 분석하였다. 하기 표 2 및 도 2에는 1주째 및 4주째 동안, 그리고 8주째의 연구 종료일 동안의 기준선으로부터의 ODQ 총 점수(FAS, MMRM)에 대한 개요가 제공된다.

**【표 2】**

ODQ총 점수(FAS, MMRM)에서의 기준선으로부터의 변화(약 90점에서 시작한 ODQ 총 점수는 8주째에 약 30점 감소하였음)

기준선			치료			95% CI		
N	평균	주	N	평균	SE	하위	상위	p-값
143	89.37	1	143	-9.62	1.59	-12.77	-6.48	0.0001 미만
-	-	4	141	-21.19	1.83	-24.80	-17.58	0.0001 미만
-	-	8	131	-29.84	1.91	-26.05	-26.05	0.0001 미만

[0492]

[0493]

약 90점에서 시작한 ODQ 총 점수는 8주째에 약 30점 정도 감소하였으며, 그 결과 ODQ 점수의 상대적 감소는 1/3 정도였다. SRI 또는 SNRI로부터 보르티옥세틴로 전환한 환자는 10 mg의 보르티옥세틴 치료로 전환한 첫 번째 주

이내에 정서적 둔마에 대한 안도감을 느꼈다.

- [0494] 이들 데이터에 따르면, SSRI 또는 SNRI 치료에 대한 불충분한 반응으로부터 발생한 정서적 둔마를 경험한 환자의 이러한 하위 그룹에서, 보르티옥세틴은 원치 않은 효과의 놀라울 정도로 빠르고 효율적인 안도감을 제공한다는 것이 증명된다. 주목할 점은, ODQ에 의해 측정할 때 정서적 둔마에 대한 보르티옥세틴의 효과는 치료 1주 이후에 이미 유의하였으며, 다음 치료 7주에 걸쳐 크기가 계속하여 증가하였다는 것이다. 연구를 시작하기 전에 환자가 경험한 정서적 둔마가 이들의 처방된 우울제(SSRI 또는 SNRI 중 하나)의 원인 및 부작용일 경우, 부작용은 이들 약의 반감기를 고려하면 치료를 중단한 후 1주 내지 2주 이내에 해결된다는 것이 명백하다. 그 결과, 보르티옥세틴은 이전 약과는 무관하게 정서적 둔마의 증상을 계속하여 개선시켰다.
- [0495] 기준선에서의 ODQ의 분포를 검토하였으며, 정상적으로 분포한 패턴에서 히스토그램으로서 보고할 수 있다(도 3 참조).
- [0496] **실시예 2: MDD를 갖는 환자에서의 ODQ 도메인 점수의 심사(여기서, 상기 환자는 SSRI 또는 SNRI 치료에 대한 불충분한 반응을 경험하였고, 상기 환자는 10 mg 내지 20 mg의 보르티옥세틴을 이용한 치료로 전환되었음)**
- [0497] 검정 I 내지 검정 III에서 기술된 바와 같이 환자를 등록하고, 치료하였다. 데이터를 검정 IV 내지 검정 VIII에 따라 수집하고, 검정 IX 내지 검정 XI에 따라 분석하였다.
- [0498] 하기 표 3 내지 표 8에는 1주째 및 4주째 동안, 그리고 8주째의 연구 종료일 동안의 기준선으로부터의 ODQ 도메인 점수, 즉 관심 없음(NC), 정서적 분리(ED), 긍정적인 감소(RD), 일반적인 감소(RD), 원인으로서의 항우울제(AC) 및 AC를 제외한 ODQ 총 점수(FAS, MMRM)에 대한 개요가 제공된다.

【표 3】

ODQ 관심 없음(NC) 점수(FAS, MMRM)에서의 기준선으로부터의 변화(약 18점에서 시작한 ODQ NC 점수는 8주째에 약 6점 감소하였음)

기준선			치료			95% CI		
N	평균	주	N	평균	SE	하위	상위	p-값
143	18.15	1	143	-1.40	0.42	-2.22	-0.57	0.0001 미만
-	-	4	141	-3.94	0.46	-4.84	-3.04	0.0001 미만
-	-	8	131	-5.98	0.52	-7.02	-4.95	0.0001 미만

【표 4】

ODQ 정서적 분리(ED) 점수(FAS, MMRM)에서의 기준선으로부터의 변화(약 15점에서 시작한 ODQ ED 점수는 8주째에 약 5점 감소하였음)

기준선			치료			95% CI		
N	평균	주	N	평균	SE	하위	상위	p-값
143	14.69	1	143	-1.04	0.45	-1.92	-0.16	0.0001 미만
-	-	4	141	-3.10	0.46	-4.00	-2.20	0.0001 미만
-	-	8	131	-4.72	0.46	-5.63	-3.81	0.0001 미만

【표 5】

ODQ 긍정적인 감소(PR) 점수(FAS, MMRM)에서의 기준선으로부터의 변화(약 22점에서 시작한 ODQ PR 점수는 8주째에 약 8점 감소하였음)

기준선			치료			95% CI		
N	평균	주	N	평균	SE	하위	상위	p-값
143	21.97	1	143	-2.60	0.40	-3.39	-1.81	0.0001 미만
-	-	4	141	-5.61	0.50	-6.59	-4.62	0.0001 미만
-	-	8	131	-7.81	0.55	-8.89	-6.73	0.0001 미만

【표 6】

ODQ 일반적인 감소(GR) 점수(FAS, MMRM)에서의 기준선으로부터의 변화(약 19점에서 시작한 ODQ GR 점수는 8주째에 약 7점 감소하였음)

기준선			치료			95% CI		
N	평균	주	N	평균	SE	하위	상위	p-값
143	18.85	1	143	-2.29	0.43	-3.14	-3.14	0.0001 미만
-	-	4	141	-4.49	0.44	-5.35	-5.35	0.0001 미만
-	-	8	131	-6.56	0.44	-7.44	-5.68	0.0001 미만

[0499]

【표 7】

ODQ 일반적인 감소(GR) 점수(FAS, MMRM)에서의 기준선으로부터의 변화(약 16점에서 시작한 ODQ GR 점수는 8주째에 약 5점 감소하였음)

기준선			치료			95% CI		
N	평균	주	N	평균	SE	하위	상위	p-값
143	15.72	1	143	-2.49	0.53	-3.53	-1.44	0.0001 미만
-	-	4	141	-4.28	0.52	-5.31	-3.25	0.0001 미만
-	-	8	131	-5.08	0.50	-6.07	-4.09	0.0001 미만

【표 8】

AC를 제외한 ODQ 총 점수(FAS, MMRM)에서의 기준선으로부터의 변화(약 74점에서 시작한 ODQ 부문 1+2 점수는 8주째에 약 25점 감소하였음)

기준선			치료			95% CI		
N	평균	주	N	평균	SE	하위	상위	p-값
143	73.64	1	143	-7.07	1.29	-9.62	-4.53	0.0001 미만
-	-	4	141	-16.83	1.52	-19.83	-13.83	0.0001 미만
-	-	8	131	-24.73	1.62	-27.92	-21.54	0.0001 미만

[0500]

[0501]

상기에 제시된 데이터로부터, ODQ 총 점수의 감소는 하나 또는 소수의 도메인에 의해 주도된 것이 아님이 명백하다. ODQ 총 점수의 감소는 정서적 둔마의 모든 도메인, 즉 NC, PR, ED, GR 및 AC에 걸쳐 관찰되었다. AC는 환자가 복용하고 있던 항우울제와 이들의 증상이 관련이 있다고 생각하는 정도를 보여주었다.

[0502]

AC를 제외한 ODQ 총 점수를 심사할 때, 8주째에 약 74점의 기준선으로부터의 약 25점의 변화는 실시예 1에 보고된 바와 동일한 약 1/3의 상대적인 변화였다.

[0503]

실시예 3: MDD를 갖는 환자에서의 정서적 효과에 대한 선별 질문의 심사(여기서, 상기 환자는 SSRI 또는 SNRI 치료에 대한 불충분한 반응을 경험하였고, 상기 환자는 10 mg 내지 20 mg의 보르티옥세틴을 이용한 치료로 전환되었음)

[0504]

검정 I 내지 검정 III에서 기술된 바와 같이 환자를 등록하고, 치료하였다. 데이터를 검정 IV 내지 검정 VIII에 따라 수집하고, 검정 IX 내지 검정 XI에 따라 분석하였다.

[0505]

검정 II에서 기술된 바와 같은 환자 등록의 일부로서, "정서적 효과는 다르지만, 예를 들어 어떤 점에서는 정서적으로 "무감각하게 된" 또는 "둔마된" 느낌; 긍정적 감정 또는 부정적 감정의 결여; 당신 주변의 세상으로부터 분리되었다는 느낌; 또는 여러분이 관심을 가졌던 일에 대한 "단지 관심 없음"을 포함할 수 있다". 여러분은 지난 6주 동안 이 같은 정서적 효과를 경험한 적이 있습니까?"라는 질문에 연구에 등록된 모든 환자는 "예"로 대답하였다.

[0506]

하기 표 9에는 얼마나 많은 환자가 보르티옥세틴을 이용한 치료 이후에 동일한 질문에 대해 "아니오"라고 대답을 했는지 검토되어 있다.

【표 8】

8주째에 정서적 효과에 대한 선별 질문에 대한 반응

8주째			95% CI	
N	n("아니오"로 대답)	%	상위	하위
138	68	49.3	40.9	57.6

[0507]

[0508]

상기에 제시된 데이터로부터, 약 50%의 환자(여기서, 상기 환자는 이들이 SSRI 또는 SNRI를 이용한 치료 동안에 지난 6주 이내에 무감각함 또는 둔마의 정서적 효과를 실제로 경험하였음)는 이들 효과가 보르티옥세틴을 이용

한 치료 8주 이후에 더 이상 지속되지 않는다고 현재 대답했다는 것이 명백하다.

- [0509] 실시예 4: MDD를 갖는 환자에서의 MADRS의 심사(여기서, 상기 환자는 SSRI 또는 SNRI 치료에 대한 불충분한 반응을 경험하였고, 상기 환자는 10 mg 내지 20 mg의 보르티옥세틴을 이용한 치료로 전환되었음)
- [0510] 검정 I 내지 검정 III에서 기술된 바와 같이 환자를 등록하고, 치료하였다. 데이터를 검정 IV 내지 검정 VIII에 따라 수집하고, 검정 IX 내지 검정 XI에 따라 분석하였다. MADRS 척도에 있어서, 점수가 낮을수록 중증 우울증이 덜 심해진다는 것을 보여주었다.
- [0511] 약 25점의 기준선에서의 총 MADRS 점수(FAS, MMRM)는 환자가 보르티옥세틴 치료로 전환된 이후에 8주의 기간에 걸쳐 약 14점 감소하였다. 기준선으로부터의 총 MADRS 점수(FAS, 관측된 사례(OC))에서의 적어도 50% 감소로서 정의된 반응이 8주째에 약 62%의 환자에서 등록되었다. 8주째에 10점 이하의 MADRS 총 점수(FAS, OC)로서 정의된 관해는 약 47%까지 등록되었다.
- [0512] 실시예 5: MDD를 갖는 환자에서의 CGI-S의 심사(여기서, 상기 환자는 SSRI 또는 SNRI 치료에 대한 불충분한 반응을 경험하였고, 상기 환자는 10 mg 내지 20 mg의 보르티옥세틴을 이용한 치료로 전환되었음)
- [0513] 검정 I 내지 검정 III에서 기술된 바와 같이 환자를 등록하고, 치료하였다. 데이터를 검정 IV 내지 검정 VIII에 따라 수집하고, 검정 IX 내지 검정 XI에 따라 분석하였다. CGI-S 척도에 있어서, 점수가 낮을수록 질병의 중증도가 낮아진다는 것을 보여주었다.
- [0514] 약 4.5점의 CGI 기준선 점수(FAS, MMRM)는 약 2점 감소하였고, CGI-S 점수(FAS, OC)로 표시된 관해는 약 48%인 것으로 밝혀졌으며, 이는 실시예 4에서 보고된 관해 수준의 결과와 유사하다.
- [0515] 실시예 6: MDD를 갖는 환자에서의 MEI의 심사(여기서, 상기 환자는 SSRI 또는 SNRI 치료에 대한 불충분한 반응을 경험하였고, 상기 환자는 10 mg 내지 20 mg의 보르티옥세틴을 이용한 치료로 전환되었음)
- [0516] 검정 I 내지 검정 III에서 기술된 바와 같이 환자를 등록하고, 치료하였다. 데이터를 검정 IV 내지 검정 VIII에 따라 수집하고, 검정 IX 내지 검정 XI에 따라 분석하였다. MEI 점수에서, 점수가 높다는 것은 동기부여 및 활력이 높다는 것과 동일하다.
- [0517] 하기 표 10은 MEI 총 점수에 대한 통찰력을 제공한다.

**【표 10】**

MEI(FAS, MMRM)에서의 기준선으로부터의 변화(약 44점에서 시작한 MEI 점수는 8주째에 약 34점 증가하였음)

기준선			치료			95% CI		
N	평균	주	N	평균	SE	하위	상위	p-값
141	44.45	4	141	23.54	2.40	18.78	28.29	0.0001 미만
-	-	8	130	34.28	2.75	28.85	39.72	0.0001 미만

- [0518]
- [0519] 약 44점에서 시작한 MEI 총 점수는 8주째에 약 34점 증가하였으며, 따라서 MEI 점수의 상대적인 증가는 85% 초과였다. SSRI 또는 SNRI로부터 보르티옥세틴으로 전환된 환자는 동기부여 및 활력 수준의 증가를 느꼈다.
- [0520] 기준선에서의 MEI의 분포를 검토하였으며, 정상적으로 분포한 패턴에서 히스토그램으로서 보고할 수 있다(도 4 참조).
- [0521] 실시예 7: MDD를 갖는 환자에서의 MEI 하위점수의 심사(여기서, 상기 환자는 SSRI 또는 SNRI 치료에 대한 불충분한 반응을 경험하였고, 상기 환자는 10 mg 내지 20 mg의 보르티옥세틴을 이용한 치료로 전환되었음)
- [0522] 검정 I 내지 검정 III에서 기술된 바와 같이 환자를 등록하고, 치료하였다. 데이터를 검정 IV 내지 검정 VIII에 따라 수집하고, 검정 IX 내지 검정 XI에 따라 분석하였다. MEI 점수에서, 점수가 높다는 것은 동기부여 및 활력이 높다는 것과 동일하였다.
- [0523] 하기 표 11 내지 표 13은 MEI 총 하위점수; 정신 및 인지 활력 점수, 사회적 동기부여 점수 및 신체 활력 점수(FAS, MMRM)에 대한 통찰력을 제공한다.

【표 11】

MEI 하위점수인 정신 및 인지 활력 점수(FAS, MMRM)에서의 기준선으로부터의 변화(약 21점에서 시작한 정신 및 인지 활력 점수는 8주째에 약 15점 증가하였음)

기준선			치료			95% CI		
N	평균	주	N	평균	SE	하위	상위	p-값
141	21.61	4	141	10.99	1.12	8.78	13.20	0.0001 미만
-	-	8	130	14.98	1.23	12.55	17.40	0.0001 미만

【표 12】

MEI 하위점수인 사회적 동기부여 점수(FAS, MMRM)에서의 기준선으로부터의 변화(약 14점에서 시작한 사회적 동기부여 점수는 8주째에 약 10점 증가하였음)

기준선			치료			95% CI		
N	평균	주	N	평균	SE	하위	상위	p-값
141	13.51	4	141	5.79	0.81	4.16	7.37	0.0001 미만
-	-	8	130	9.55	0.92	7.73	11.37	0.0001 미만

【표 13】

MEI 하위점수인 신체 활력(FAS, MMRM)에서의 기준선으로부터의 변화(약 9점에서 시작한 신체 활력 점수는 8주째에 약 10점 증가하였음)

기준선			치료			95% CI		
N	평균	주	N	평균	SE	하위	상위	p-값
141	9.33	4	141	7.16	0.78	5.61	8.70	0.0001 미만
-	-	8	130	10.30	0.88	8.57		0.0001 미만

[0524]

[0525]

상기에 제시된 데이터로부터, 실시예 6에서 보고된 MEI 총 점수의 증가는 하나의 MEI 하위점수 단독에 의해 주도된 것이 아님이 명백하다. MEI 총 점수의 증가는 3개의 하위점수, 즉 인지 활력, 사회적 동기부여 및 신체 활력 모두에 걸쳐 관측되었다.

[0526]

실시예 8: MDD를 갖는 환자에서의 SDS의 심사(여기서, 상기 환자는 SSRI 또는 SNRI 치료에 대한 불충분한 반응을 경험하였고, 상기 환자는 10 mg 내지 20 mg의 보르티옥세틴을 이용한 치료로 전환되었음)

[0527]

검정 I 내지 검정 III에서 기술된 바와 같이 환자를 등록하고, 치료하였다. 데이터를 검정 IV 내지 검정 VIII에 따라 수집하고, 검정 IX 내지 검정 XI에 따라 분석하였다. SDS 척도에 있어서, 점수가 낮을수록 전체 기능은 높아지고 기능 손상은 낮아졌다.

[0528] 하기 표 14는 SDS 총 점수에 대한 통찰력을 제공한다.

【표 14】

SDS(FAS, MMRM)에서의 기준선으로부터의 변화(약 21점에서 시작한 SDS 점수는 8주째에 약 8점 감소하였음)

기준선			치료			95% CI		
N	평균	주	N	평균	SE	하위	상위	p-값
141	20.61	8	131	-7.73	0.91	-9.53	-5.94	0.0001 미만

[0529]

[0530] 상술한 데이터는 직장, 가정 및 사회 생활에서의 활동을 포함한 총 장애 점수가 보르티옥세틴을 이용한 치료 8주 이후에 개선된다는 것을 뒷받침해 준다.

[0531] 실시예 9: MDD를 갖는 환자에서의 SDS 하위점수의 심사(여기서, 상기 환자는 SSRI 또는 SNRI 치료에 대한 불충분한 반응을 경험하였고, 상기 환자는 10 mg 내지 20 mg의 보르티옥세틴을 이용한 치료로 전환되었음)

[0532] 검정 I 내지 검정 III에서 기술된 바와 같이 환자를 등록하고, 치료하였다. 데이터를 검정 IV 내지 검정 VIII에 따라 수집하고, 검정 IX 내지 검정 XI에 따라 분석하였다.

[0533] 하기 표 15 내지 표 17은 SDS 하위점수, 즉 직장/학교 점수, 사회 생활 점수, 삶/가정 책임 점수(FAS, MMRM)에 대한 통찰력을 제공한다.

【표 15】

SDS 하위점수인 직장/학교 점수(FAS, MMRM)에서의 기준선으로부터의 변화(약 7점에서 시작한 직장/학교 점수는 8주째에 약 3점 감소하였음)

기준선			치료			95% CI		
N	평균	주	N	평균	SE	하위	상위	p-값
90	7.48	8	90	-3.19	0.40	-9.98	-2.40	0.0001 미만

【표 16】

SDS 하위점수인 사회 생활 점수(FAS, MMRM)에서의 기준선으로부터의 변화(약 7점에서 시작한 사회 생활 점수는 8주째에 약 2점 감소하였음)

기준선			치료			95% CI		
N	평균	주	N	평균	SE	하위	상위	p-값
131	6.74	8	131	-2.42	0.30	-3.02	-1.82	0.0001 미만

【표 17】

SDS 하위점수인 삶/가정 책임 점수(FAS, MMRM)에서의 기준선으로부터의 변화(약 7점에서 시작한 삶/가정 책임 점수는 8주째에 약 2.5점 감소하였음)

기준선			치료			95% CI		
N	평균	주	N	평균	SE	하위	상위	p-값
131	6.66	8	131	-2.54	0.32	-3.18	-1.89	0.0001 미만

[0534]

- [0535] 상술한 데이터는 직장, 가정 및 사회 맥락 전반에서의 총 장애가 보르티옥세틴을 이용한 치료 8주 이후에 개선된다는 것을 뒷받침해 준다.
- [0536] 실시예 10: MDD를 갖는 환자에서의 DSST 점수에 따른 인지의 심사(여기서, 상기 환자는 SSRI 또는 SNRI 치료에 대한 불충분한 반응을 경험하였고, 상기 환자는 10 mg 내지 20 mg의 보르티옥세틴을 이용한 치료로 전환되었음)
- [0537] 검정 I 내지 검정 III에서 기술된 바와 같이 환자를 등록하고, 치료하였다. 데이터를 검정 IV 내지 검정 VIII에 따라 수집하고, 검정 IX 내지 검정 XI에 따라 분석하였다. DSST에 있어서, 점수가 높을수록 인지 수행이 높아진다는 것을 보여주었다.
- [0538] 하기 표 18에는 DSST(FAS, MMRM)에 의해 측정할 때 인지 수행에 대한 보르티옥세틴의 효과에 대한 개요가 제공된다.

【표 18】

DSST 점수(FAS, MMRM)에서의 기준선으로부터의 변화(약 46점에서 시작한 DSST 점수는 8주째에 약 8점 증가하였음)

기준선			치료			95% CI		
N	평균	주	N	평균	SE	하위	상위	p-값
142	45.93	1	142	4.31	0.88	2.56	6.05	0.0001 미만
-	-	8	130	7.83	0.92	6.01	9.65	0.0001 미만

- [0539]
- [0540] 상기 데이터는 보르티옥세틴이 46점의 DSST 기준선 점수를 8점 증가시켜서 전-인지 효과를 갖는다는 것을 보여준다.
- [0541] 실시예 11: MDD를 갖는 환자에서의 MEI 총 점수와 ODQ 총 점수 사이의 상관관계의 심사(여기서, 상기 환자는 SSRI 또는 SNRI 치료에 대한 불충분한 반응을 경험하였고, 상기 환자는 10 mg 내지 20 mg의 보르티옥세틴을 이용한 치료로 전환되었음)
- [0542] 검정 I 내지 검정 III에서 기술된 바와 같이 환자를 등록하고, 치료하였다. 데이터를 검정 IV 내지 검정 VIII에 따라 수집하고, 검정 IX 내지 검정 XI에 따라 분석하였다.
- [0543] 상관관계 분석에 따르면, 보르티옥세틴의 경우에 MEI 총 점수와 ODQ 총 점수 사이의 상관관계( $r = -0,778$ ;  $p < 0.001$ )가 존재하며, 즉 정서적 둔마가 낮을수록 활력 및 동기부여가 높아지는 것으로 나타나 있다. MADR 총 점수의 개선에 대한 조절 이후에도, 높은 유의성을 갖는 연관성은 여전히 적정 강도를 가졌다( $r = -0,532$ ;  $p < 0.001$ ). 표 20 및 실시예 13을 참조한다.
- [0544] 실시예 12: MDD를 갖는 환자에서의 ODQ 총 점수와 SDS 총 점수 사이의 상관관계의 심사(여기서, 상기 환자는 SSRI 또는 SNRI 치료에 대한 불충분한 반응을 경험하였고, 상기 환자는 10 mg 내지 20 mg의 보르티옥세틴을 이용한 치료로 전환되었음)
- [0545] 검정 I 내지 검정 III에서 기술된 바와 같이 환자를 등록하고, 치료하였다. 데이터를 검정 IV 내지 검정 VIII에 따라 수집하고, 검정 IX 내지 검정 XI에 따라 분석하였다.
- [0546] 상관관계 분석에 따르면, 보르티옥세틴의 경우에 SDS 총 점수와 ODQ 총 점수 사이의 상관관계( $r = 0,699$ ;  $p < 0.001$ )가 존재하며, 즉 정서적 둔마가 낮을수록 전체 기능이 높아지는 것으로 나타나 있다. MADR 총 점수의 개선에 대한 조절 이후에도, 높은 유의성을 갖는 연관성은 여전히 적정 강도를 가졌다( $r = -0,5438$ ;  $p < 0.001$ ). 표 20 및 실시예 13을 참조한다.
- [0547] 실시예 13: 정서적 둔마의 임상적 평가에 대한 요약 및 편상관관계 및 매개 분석
- [0548] 8주째에, ODQ 총 점수에서의 기준선으로부터의 평균 변화는  $-29.8$ ( $SE = 1.9$ ;  $p < 0.0001$ )이며, 1주째로부터 이미 유의한 변화가 관측되었다(표 19; 도 5).
- [0549] 모든 ODQ 하위 도메인 전반에 걸쳐 유의한 변화가 관측되었으며, 이는 8주째에  $-7.8$ ( $SE = 0.6$ ;  $p < 0.0001$ )(긍정적인 감소) 내지  $-4.7$ ( $SE = 0.5$ ;  $p < 0.0001$ )(정서적 분리)의 범위였다. '원인으로서의 항우울제' 도메인에서



의 기준선으로부터의 변화는 -5.1(SE = 0.5)이었으며; 1차 분석에서 총 점수로부터 이러한 도메인에 대한 하위 척도 점수를 생략하면 기준선으로부터 8주째의 -24.7점(SE = 1.6)까지의 변화가 발생하였다. 8주째에, 모든 환자 중 50%는 표준화된 선별 질문에 대해 정서적 둔마가 없음을 보고하였다. MADRS 무쾌감증 인자 점수에 대해 유의한 효과가 1주째부터 관찰되었으며(-2.2;  $p < 0.0001$ ), 이는 4주째(-5.9;  $p < 0.0001$ ) 및 8주째(-8.9;  $p < 0.0001$ )까지 증가하였다.

【표 19】

정서적 둔마, 동기부여/활력, 인지 수행, 우울 증상 및 전체 기능(FAS, MMRM)에 대한 효과

	기준선으로부터의 평균 변화(SE)		
	1주째	4주째	8주째
ODQ 총 점수	-9.6(1.6)	-21.2(1.8)	-29.8(1.9)
MADRS 총 점수	-3.3(0.5)	-9.2(0.6)	-13.8(0.7)
MADRS 무쾌감증 인자 점수	-2.2(0.3)	-5.9(0.4)	-8.9(0.4)
CGI-S	-0.3(0.1)	-1.1(0.1)	-1.8(0.1)
CGI-II	2.6(0.1)	2.0(0.1)	2.0(0.1)
MEI 총 점수	-	23.5(2.4)	34.3(2.8)
정신 또는 인지 활력	-	11.0(1.1)	15.0(1.2)
사회적 동기부여	-	5.7(0.8)	9.6(0.9)
신체 활력	-	7.1(0.8)	10.3(0.9)
SDS 총점	-	-	-7.7(0.9)
직장/학교	-	-	-3.2(0.4)
사회 생활	-	-	-2.4(0.3)
가정/가족	-	-	-2.5(0.3)
DSST	4.3(0.9)	-	7.8(0.9)

[0550]

[0551] 기준선 대비 모든 변화에 대한  $p < 0.0001$ . \* 절대 점수.

[0552]

기타 임상적 평가

[0553]

MEI를 사용하여 평가된 동기부여 및 활력에서의 개선은 4주째부터 모든 하위 도메인, 즉 인지 및 정신 활력, 사회적 동기부여 및 신체 활력 전반에 걸쳐 이미 상당하고 유의하였다(표 18; 도 6). 인지 수행(DSST)에서의 유의한 개선은 1주째에 이미 관찰되었으며(4.3;  $p < 0.0001$ ), 8주째까지 증가하였다(7.8;  $p < 0.0001$ )(표 18). SDS에 의해 측정할 때 전체 기능에서의 기준선으로부터 8주째까지의 유의한 개선은 단일 항목뿐만 아니라 총 점수에 대해서도 관찰되었으며, 직장/학교 도메인에서 가장 현저하게 관찰되었다(표 19). MADRS 총 점수에 의해 측정할 때 전반적인 우울 증상 해결이 1주째부터 유의하게 개선되었으며(-3.3;  $p < 0.0001$ ), 8주째까지 계속해서 증가하였다(13.8;  $p < 0.0001$ ). MADRS에 의해 측정할 때 8주째의 반응률 및 관해율은 각각 61.8% 및 46.6%이었다.

[0554]

기준선에 대한 추가적인 교정 및 MADRS 총 점수에서의 기준선으로부터의 변화를 이용한 1차 분석을 반복하면 기준선으로부터 8주째까지 -30.2의 ODQ 총 점수(SE = 1.9)의 변화가 초래되며, 이는 MADRS 총 점수에서의 기준선으로부터의 변화에 대한 조절하는 경우에 -10.8(SE = 2.4)까지 감소하였으며, 이는 관찰된 MADRS 개선과는 무관한 ODQ에서의 36% 개선에 상응하였다.

[0555]

편상관계 분석에 따르면 ODQ 총 점수 및 SDS 총 점수에서의 기준선으로부터 8주째까지의 변화가 강력하고 양의 상관관계가 있는 것으로 나타났다( $r = 0.699$ ;  $p < 0.0001$ ; 표 19). 또한, ODQ에서의 변화는 MEI 총 점수에서의 변화와 음의 상관관계가 있었으며( $r = -0.778$ ;  $p < 0.0001$ ); 즉 개선된 정서적 둔마는 활력 및 동기부여뿐만 아니라 기능 결과에서의 보다 양호한 결과와 연관이 있었다. MADRS 총 점수에서의 개선에 대한 조절 이후, 이들 연관성은 여전히 적정 강도를 갖고 있으며, 매우 유의하였으며, 여기서 ODQ와 SDS에서의 변화 사이의 편상관계( $r$ )은 0.438( $p < 0.0001$ )이고, ODQ와 MEI에서의 변화 사이의  $r$ 은 -0.532 ( $p < 0.0001$ )이었다(표 20).

[0556]

매개 분석에 따르면 ODQ 총 점수에서의 변화에 의해 설명된 SDS 총 점수에서의 변화의 63.4%는 개선된 우울 증상(MADRS)에 의해 설명될 수 없는 보르티옥세틴으로의 전환 이후에 ODQ에서의 직접적인 개선 효과이며, 이는

SDS 총 점수에 대한 효과의 36.6%를 차지하는 것으로 추가로 나타났다(도 7).

【표 19】

8주째에 정서적 둔마, 동기부여 및 활력, 기능적 결과에서의 개선들 사이의 편상관관계

	ODQ 총 점수			
	N	MADRS(조절 안됨 <sup>a</sup> )	N	MADRS(조절 <sup>b</sup> )
MEI 총 점수	130	-0.778	130	-0.532
SDS 총 점수	131	0.699	131	0.438
SDS 직장/학교	90	0.700	90	0.514
SDS 사회 생활	131	0.674	131	0.434
SDS 가족 삶/가정	131	0.662	131	0.383

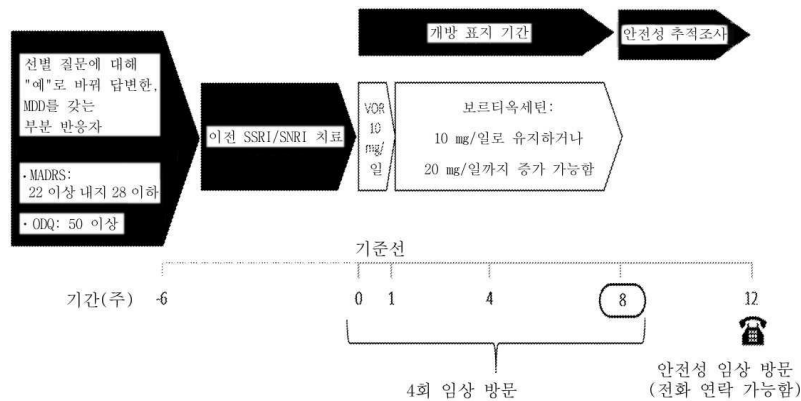
[0557]

[0558]

모든 계수에 대한  $p < 0.0001$ . a. 현장 및 기준선 점수에 대해 조절됨. b. 기준선에서의 현장, 기준선 점수 및 MADRS 총 점수 및 기준선으로부터 변화에 대해 조절됨.

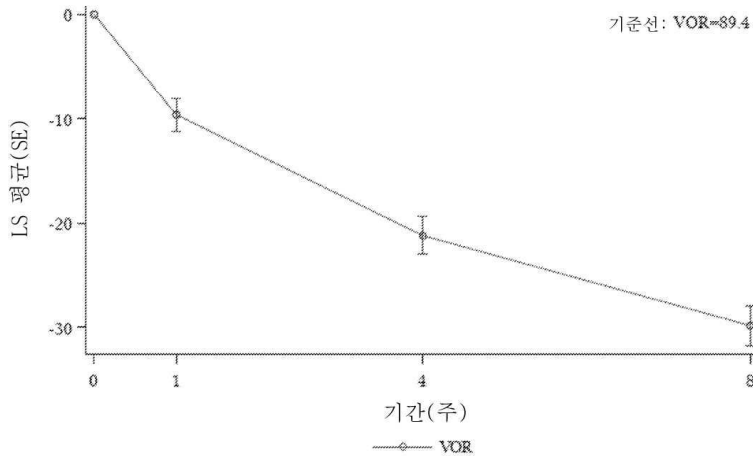
도면

도면1

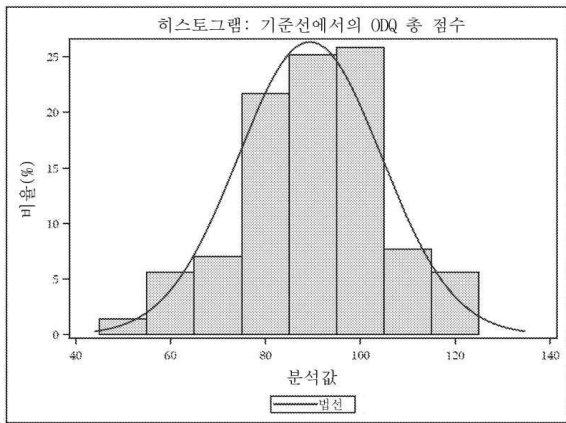


도면2

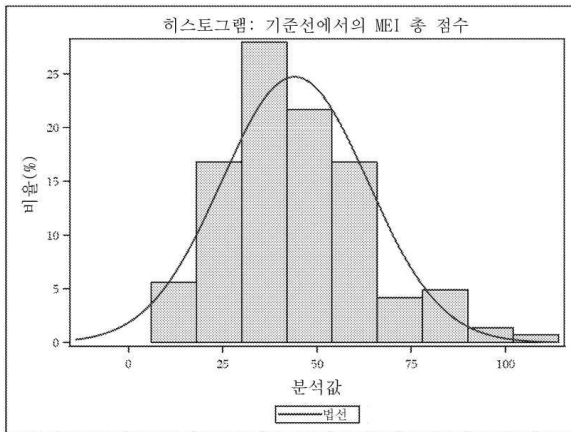
ODQ 총 점수에서의 기준선으로부터의 변화(FAS, MMRM)



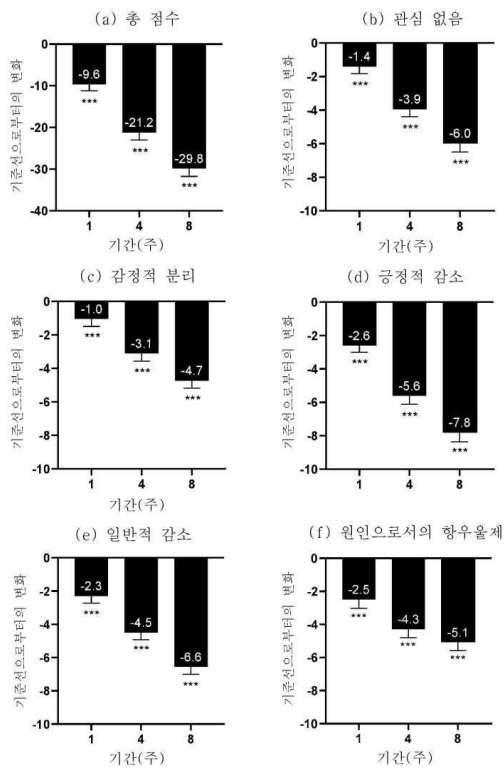
도면3



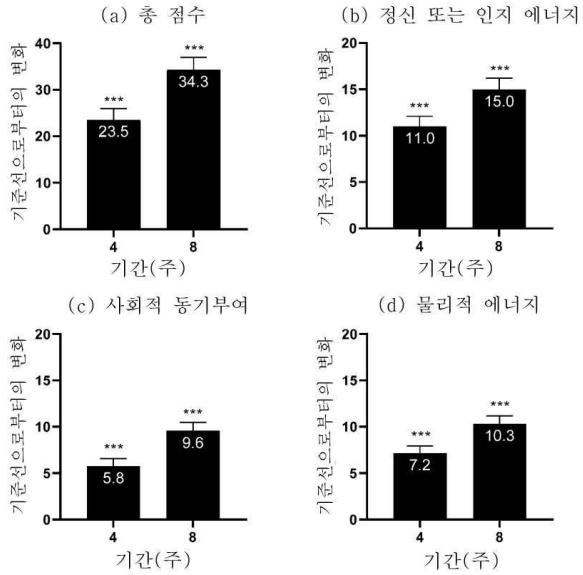
도면4



도면5



도면6



도면7

