



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0005181
(43) 공개일자 2025년01월09일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 209/16 (2006.01) A61K 31/4045 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07D 209/16 (2013.01)
A61K 31/4045 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2024-7035758</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2023년03월27일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2024년10월25일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2023/057870</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2023/186823
국제공개일자 2023년10월05일</p> <p>(30) 우선권주장
22000083.0 2022년03월27일
유럽특허청(EPO)(EP)
(뒷면에 계속)</p> | <p>(71) 출원인
지에이치 리서치 아일랜드 리미티드
아일랜드 디02 알와이95 더블린 2 도슨 스트리트
조슈아 도슨 하우스</p> <p>(72) 발명자
버크 코너
아일랜드 디02 알와이95 더블린 2 도슨 스트리트
조슈아 도슨 하우스
테르바이 타이즈
아일랜드 디02 알와이95 더블린 2 도슨 스트리트
조슈아 도슨 하우스
가프니 나오이즈
아일랜드 디02 알와이95 더블린 2 도슨 스트리트
조슈아 도슨 하우스</p> <p>(74) 대리인
유미특허법인</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 119 항

(54) 발명의 명칭 인지 기능장애 치료

(57) 요약

5-메톡시-N,N-디메틸트립타민(5-MeO-DMT) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 인지 기능장애를 앓고 있는 환자를 치료하는 데 사용된다.

(52) CPC특허분류

A61P 25/00 (2018.01)

A61P 25/24 (2018.01)

A61P 25/28 (2018.01)

(30) 우선권주장

22000086.3 2022년03월27일

유럽특허청(EPO)(EP)

23153939.6 2023년01월30일

유럽특허청(EPO)(EP)

23153995.8 2023년01월30일

유럽특허청(EPO)(EP)

명세서

청구범위

청구항 1

인지 기능장애를 앓는 환자를 치료하는 데 사용하기 위한 5-메톡시-N,N-디메틸트립타민 (5-MeO-DMT) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 인지 기능장애는 복합 주의력, 실행 기능, 학습 및 기억, 언어, 지각-운동 기능, 및 사회적 인지로부터 선택된 하나 이상의 인지 영역의 결핍 또는 손상인, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 3

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서, 인지 기능장애는 인지 영역 복합 주의력에 영향을 미치는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 4

청구항 1 내지 3 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 인지 기능장애는 지속적 주의력, 분리 주의력, 선택적 주의력, 및 처리 속도로부터 선택된 인지 영역 복합 주의력의 하나 이상의 하위영역에 영향을 미치는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 5

청구항 1 내지 4 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 인지 기능장애는 인지 영역 복합 주의력의 하위영역 지속적 주의력에 영향을 미치는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 6

청구항 1 내지 4 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 인지 기능장애는 신경인지장애의 형태를 취하는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 7

청구항 1 내지 5 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 인지 기능장애는 경증 신경인지장애의 형태를 취하는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 8

청구항 1 내지 5 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 인지 기능장애는 중증 신경인지장애의 형태를 취하는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 9

청구항 1 내지 5 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 환자는 인지 기능장애와 관련된 정신 또는 신경계 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 10

청구항 9에 있어서, 정신 또는 신경계 장애를 앓는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 11

청구항 1 내지 5 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 환자는 인지 기능장애와 관련된 우울증 에피소드를 특징으로 하는 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 12

청구항 11에 있어서, 우울증 에피소드를 특징으로 하는 장애를 앓는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 13

청구항 1 내지 5 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 환자는 인지 기능장애와 관련된 중증 우울증 장애(MDD)를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 14

청구항 13에 있어서, MDD를 앓고 있는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 15

청구항 1 내지 5 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 환자는 인지기능 장애와 관련된 산후 우울증(PPD)을 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 16

청구항 15 있어서, PPD를 앓고 있는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 17

청구항 15 또는 16에 있어서, 환자는 또한 모성 기능 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 18

청구항 17에 있어서, 환자의 모성 기능 바킨 지수(BIMF)가 80 이하인, 예컨대 65 이하인, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 19

청구항 17 또는 18에 있어서, 치료를 통해 모성 기능이 향상되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 20

청구항 19에 있어서, 모성 기능의 개선은 BIMF 총점이 10% 이상, 바람직하게는 20% 이상 향상되는 것을 통해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 21

청구항 19 또는 20에 있어서, 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 BIMF 총점이 최소한 개선되는 것을 통해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 22

청구항 19 또는 20에 있어서, 모성 기능의 개선은 적어도 BIMF 총점의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 마지막으로 투여한 후 약 6일 이내에 발생하고 그리고 모성 기능의 개선은 적어도 BIMF 총점의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 28일 동안 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 23

청구항 1 내지 5 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 환자는 인지 기능장애와 관련된 지속적 우울증 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 24

청구항 23에 있어서, 지속성 우울증 장애를 앓는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 25

청구항 1 내지 5 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 환자는 인지 기능장애와 관련된 계절성 정서 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 26

청구항 25 있어서, 계절성 정서 장애를 앓고 있는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 27

청구항 1 내지 5 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 환자는 인지 기능장애와 관련된 양극성 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 28

청구항 27에 있어서, 환자는 인지 기능장애와 관련된 II형 양극성 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 29

청구항 27에 있어서, 환자는 인지 기능장애와 관련된 I형 양극성 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 30

청구항 27 내지 29 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 환자는 현재 중증 우울증 에피소드를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 31

청구항 27 내지 30 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 양극성 장애를 앓고 있는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 32

청구항 1 내지 5 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 환자는 인지 기능장애와 관련된 불안 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 33

청구항 32 있어서, 불안 장애를 앓고 있는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 34

청구항 1 내지 5 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 환자는 인지 기능장애와 관련된 분리 불안 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 35

청구항 34 있어서, 분리 불안 장애를 앓고 있는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는

이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 36

청구항 1 내지 5 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 환자는 인지 기능장애와 관련된 광장공포증을 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 37

청구항 36 있어서, 광장공포증을 앓고 있는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 38

청구항 1 내지 5 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 환자는 인지 기능장애와 관련된 전반성 불안 장애(GAD)를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 39

청구항 38 있어서, GAD를 앓고 있는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 40

청구항 1 내지 5 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 환자는 인지 기능장애와 관련된 사회 불안 장애(SAD)를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 41

청구항 40 있어서, SAD를 앓고 있는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 42

청구항 1 내지 5 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 환자는 인지 기능장애와 관련된 공황장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 43

청구항 42 있어서, 공황장애를 앓고 있는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 44

청구항 1 내지 5 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 환자는 인지 기능장애와 관련된 공포증을 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 45

청구항 44 있어서, 공포증을 앓고 있는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 46

청구항 1 내지 5 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 환자는 인지 기능장애와 관련된 물질/약물 유발 불안 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 47

청구항 46 있어서, 물질/약물 유발 불안 장애를 앓고 있는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 48

청구항 1 내지 5 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 환자는 인지 기능장애와 관련된 신체 증상 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 49

청구항 48 있어서, 신체 증상 장애를 앓고 있는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 50

청구항 1 내지 5 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 환자는 인지 기능장애와 관련된 강박증 또는 관련 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 51

청구항 50에 있어서, 강박증 또는 관련 장애는 강박 장애(OCD)인, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 52

청구항 50 또는 51에 있어서, 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 53

청구항 1 내지 5 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 환자는 인지 기능장애와 관련된 신체 변형 장애(BDD)를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 54

청구항 53 있어서, BDD를 앓고 있는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 55

청구항 1 내지 5 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 환자는 인지 기능장애와 관련된 외상 후 스트레스 장애(PTSD)를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 56

청구항 55 있어서, PTSD를 앓고 있는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 57

청구항 1 내지 5 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 환자는 인지 기능장애와 관련된 통증 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 58

청구항 57에 있어서, 환자는 인지 기능장애와 관련된 만성 통증을 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 59

청구항 57 또는 58에 있어서, 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 60

청구항 1 내지 5 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 환자는 인지 기능장애와 관련된 섬유근육통을 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 61

청구항 1 내지 5 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 환자는 인지 기능장애와 관련된 편두통을 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 62

청구항 1 내지 5 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 환자는 정신활성 물질 사용으로 인해 인지 기능장애와 관련된 정신적 및 행동적 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 63

청구항 62에 있어서, 환자는 인지 기능장애와 관련된 물질 사용 장애(SUD)를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 64

청구항 62 또는 63에 있어서, 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 65

청구항 1 내지 5 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 환자는 인지 기능장애와 관련된 정신병적 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 66

청구항 65에 있어서, 정신병적 장애를 앓고 있는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 67

청구항 1 내지 5 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 환자는 인지 기능장애와 관련된 정신분열증을 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 68

청구항 67에 있어서, 정신분열증을 앓고 있는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 69

청구항 1 내지 5 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 환자는 인지기능 장애와 관련된 헌팅턴병을 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 70

청구항 1 내지 5 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 환자는 인지기능 장애와 관련된 파킨슨병을 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 71

청구항 1 내지 5 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 환자는 인지 기능장애와 관련된 치매를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 72

청구항 1 내지 5 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 환자는 인지기능 장애와 관련된 알츠하이머 치매를 앓고 있

는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 73

청구항 1 내지 5 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 환자는 인지기능 장애와 관련된 파킨슨병 치매를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 74

청구항 1 내지 5 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 환자는 인지 기능장애와 관련된 루이소체 치매를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 75

청구항 1 내지 5 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 환자는 인지 기능장애와 관련된 혈관성 치매를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 76

청구항 1 내지 5 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 환자는 인지 기능장애와 관련된 전두측두엽 치매를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 77

청구항 1 내지 5 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 환자는 인지 기능장애와 관련된 섭식 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 78

청구항 77 있어서, 섭식 장애를 앓고 있는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 79

청구항 1 내지 5 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 환자는 인지 기능장애와 관련된 주의력결핍 과잉행동장애(ADHD)를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 80

청구항 79 있어서, ADHD를 앓고 있는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 81

청구항 1 내지 5 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 환자는 인지 기능장애와 관련된 성격 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 82

청구항 81에 있어서, 환자는 인지 기능장애와 관련된 분열형 성격 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 83

청구항 81 또는 82에 있어서, 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 84

청구항 1 내지 5 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 환자는 인지 기능장애와 관련된 경계성 성격 장애(BPD)를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 85

청구항 84 있어서, BPD를 앓고 있는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 86

청구항 1 내지 5 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 환자는 인지 기능장애와 관련된 만성 피로 증후군을 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 87

청구항 1 내지 5 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 인지기능 장애는 외상성 뇌 손상으로 인해 발생하는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 88

청구항 1 내지 5 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 인지기능 장애는 HIV 감염으로 인해 발생하는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 89

청구항 1 내지 5 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 인지기능 장애는 COVID 이후 증상으로 인해 발생하는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 90

청구항 1 내지 89 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 치료는 인지 기능장애의 감소 또는 제거를 초래하는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 91

청구항 90에 있어서, 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 92

청구항 90에 있어서, 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생하며 그리고 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 93

청구항 9 내지 92 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 치료는 또한 관련된 인지 기능장애를 앓고 있는 환자에서 진단된 장애의 개선을 초래하는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 94

청구항 93에 있어서, 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 진단된 장애의 개선은 임상 전반적 인상-심각도 (CGI-S) 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 95

청구항 93에 있어서, 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 진단된 장애의 개선은 임상 전반적 인상-심각도 (CGI-S) 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시

간 이내에 발생하며 그리고 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 진단된 장애의 개선은 임상 전반적 인상-심각도(CGI-S) 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 96

청구항 1 내지 5 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 환자는 인지 기능장애와 관련된 수면 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 97

청구항 96에 있어서, 수면 장애는 불면증인, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 98

청구항 96 또는 97에 있어서, 환자는 인지 기능장애와 관련된 특발성 수면 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 99

청구항 96 내지 98 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 100

청구항 96, 97 또는 99에 있어서, 수면 장애는 관련된 인지 기능장애를 앓고 또한 예컨대 다음과 같은 우울증 에피소드를 특징으로 하는 장애와 같은 정신 또는 신경계 장애를 앓는 환자에게 발생하는: 중증 우울 장애(MDD), 산후 우울증(PPD), 지속성 우울 장애, 계절성 정서 장애(SAD) 및 양극성 장애(BD), 예를 들어 I형 양극성 장애 및 II형 양극성 장애; 불안 장애, 예를 들어 분리 불안 장애, 광장 공포증, 전반성 불안 장애(GAD), 사회 불안 장애(SAD), 공황 장애, 공포증, 및 물질/약물 유발 불안 장애; 신체 증상 장애; 강박증 및 관련 장애, 예를 들어 강박 장애(ODC) 및 신체 변형 장애(BDD); 외상 후 스트레스 장애(PTSD); 통증 장애, 예를 들어 만성 통증, 섬유근육통 및 편두통; 정신 활성 물질 사용으로 인한 정신 및 행동 장애, 예를 들어 물질 사용 장애(SUD); 정신병적 장애, 예를 들어 정신분열증; 헌팅턴병; 파킨슨병; 치매, 예를 들어 알츠하이머 치매(AD), 파킨슨병 치매(PDD), 루이소체 치매, 혈관성 치매, 전두측두엽 치매; 헌팅턴병(HD); 섭식 장애; 주의력 결핍 과잉 행동 장애(ADHD); 성격 장애, 예를 들어 분열형 성격 장애 및 경계성 성격 장애; 만성 피로 증후군; 또는 예를 들어 HIV 감염으로 인한 인지 기능장애, 외상성 뇌 손상 또는 COVID 후유증 등 관련된 정신 또는 신경계 질환을 유발하는 의학적 건강 상태, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 101

청구항 100에 있어서, 치료는 인지 기능장애 및 수면 장애의 개선을 초래하고, 나아가 관련된 정신적 또는 신경계 장애 또는 관련된 정신적 또는 신경계 장애를 개선하는 의학적 건강 증상의 개선을 초래하는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 102

청구항 96 내지 101 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 치료는 수면 장애의 개선을 초래하는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 103

청구항 102에 있어서, 수면 장애의 개선은 임상적 전반적 인상 - 심각도(CGI-S) 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 104

청구항 102에 있어서, 수면 장애의 개선은 임상적 전반적 인상-심각도(CGI-S) 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-

MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 24시간 이내에 발생하며 그리고 수면 장애의 개선은 임상 전반적 인상-심각도(CGI-S) 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 105

청구항 102에 있어서, 수면 장애의 개선은 임상적 전반적 인상 - 심각도(CGI-S) 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 7일차에 관찰되고, 바람직하게는 적어도 14일, 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 106

청구항 1 내지 105 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 5-MeO-DMT 또는 그 염은 환자가 최고의 환각적 경험을 하도록 하는 용량이나 투여 요법으로 투여되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 107

청구항 1 내지 106 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 약 4mg 내지 약 20mg 5-MeO-DMT의 용량이 투여되거나, 5-MeO-DMT 대신 약학적으로 허용되는 염의 등물량이 투여되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 108

청구항 1 내지 106 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 약 6mg; 또는 약 12mg; 또는 약 18mg의 용량이 투여되거나, 5-MeO-DMT 대신 약학적으로 허용되는 염의 등물량이 투여되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 109

청구항 1 내지 108 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 5-MeO-DMT 또는 이의 염은 첫 번째 투여를 위한 첫 번째 용량으로 투여되고; 그리고 5-MeO-DMT 또는 이의 염은 0 내지 6회의 후속 투여로 투여되고; 환자가 최고의 환각 경험을 하지 않는 한, 각각의 후속 투여는 이전 투여보다 더 높은 용량을 사용하는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 110

청구항 1 내지 109 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 5-MeO-DMT는 첫 번째 투여 시 약 2mg 내지 약 8mg의 용량으로 투여되고, 그리고 그 후 환자가 이미 최고의 환각적 경험을 하지 않는 한 두 번째 투여 시 약 8mg에서 약 14mg의 용량으로 증량되고, 그리고 그 후 환자가 이미 최고의 환각적 경험을 하지 않는 한 세 번째 투여 시 약 14mg에서 약 20mg의 용량으로 증량되거나, 또는 5-MeO-DMT 대신 약학적으로 허용되는 염의 등물량이 투여되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 111

청구항 110에 있어서, 5-MeO-DMT의 첫 번째 용량은 약 6mg이고, 5-MeO-DMT의 두 번째 용량은 약 12mg이고, 5-MeO-DMT의 세 번째 용량은 약 18mg이거나; 또는 5-MeO-DMT 대신 약학적으로 허용되는 염의 등물량이 투여되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 112

청구항 109 내지 111 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 두 투여 사이의 간격은 1시간 이상 24시간 이하, 예를 들어 약 1 내지 4시간, 바람직하게는 1 내지 2시간인, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 113

청구항 106 내지 112 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 최고의 환각적 경험의 발생은 30문항으로 구성된 개정 신비적 경험 설문지(Mystical Experience Questionnaire, MEQ30)의 4개 하위 척도(신비적, 긍정적 기분, 시간과 공간의 초월, 형언할 수 없음)에서 각각 최대 가능 점수의 60% 이상을 달성함으로써 확인되거나, 또는 변화된 의식 상태(Altered States of Consciousness, ASC) 설문지의 바다의 무한함(Oceanic Boundlessness, OBN)

차원에서 최대 가능 점수의 60% 이상을 달성함으로써 확인되거나, 또는 최고의 경험 척도(Peak Experience Scale, PES) 총점 최소 75점을 달성함으로써 확인되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 114

청구항 113에 있어서, 최고의 환각적 경험의 발생은 최고의 경험 척도(Peak Experience Scale, PES) 총점 최소 75점을 달성함으로써 확인되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 115

청구항 1 내지 114 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 흡입 또는 비강, 협측 또는 설하 투여를 통해 투여되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 116

청구항 115에 있어서, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 (a) 약학적으로 허용되는 가스; (b) 5-메톡시-N,N-디메틸트립타민(5-MeO-DMT) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 에어로졸 입자;를 포함하는 에어로졸 형태로 투여되고, 여기서 에어로졸은 약 0.5mg/l 내지 약 18mg/l, 예를 들어 약 12.5mg/l의 에어로졸 입자 질량 밀도를 갖는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 117

청구항 116에 있어서, 에어로졸은 a) 고체 지지체 위에 형성된 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 얇은 층을 열 에너지에 노출시키고, 그리고 b) 얇은 층 위로 공기를 통과시켜 에어로졸 입자를 생성하는 단계에 의해 생성되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 118

청구항 115 내지 117 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 환자에게 투여되는 5-MeO-DMT 또는 약학적으로 허용되는 염의 용량은 단일 호흡으로 흡입되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 119

청구항 115 내지 119 중 어느 하나의 청구항에 있어서, 5-MeO-DMT는 유리 염기 형태로 사용되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

기술 분야

[0002]

본 발명은 인지 기능장애의 치료를 위한 개선된 방법에 관한 것이다. 인지 기능장애는 특히 정신 장애나 신경계 장애를 앓는 환자, 또는 관련된 정신 또는 신경계 질환을 유발하는 의학적 건강 상태를 앓고 있는 환자에게 발생할 수 있다. 또한 불면증 등 수면 장애를 앓는 환자에게도 발생할 수 있다.

[0003]

인지 기능장애는 또한 지정되지 않은 신경인지장애, 즉 신경인지장애의 특징적인 증상을 나타내어 사회적, 직업적, 또는 기타 중요한 기능 영역에서 임상적으로 상당한 고통이나 손상을 유발하지만 병인과 관련된 장애에 대한 전체 기준을 충족하지 않는 장애에서도 발생한다.

[0004]

치료는 이를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 5-메톡시-N,N-디메틸트립타민 (5-MeO-DMT) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함한다.

배경 기술

[0005]

발명의 배경

[0006]

인지 기능장애는 주의력, 언어적 및 비언어적 학습, 단기 기억 및 작업 기억, 시각 및 청각 처리, 문제 해결 능력, 처리 속도, 및 운동 기능의 저하를 지칭한다.

[0007]

인지 기능장애는 여러 가지 정신 또는 신경계 장애와 관련이 있다. 또한 관련된 정신 또는 신경계 질환을 유발

하는 특정 의학적 건강 상태를 앓고 있는 환자에게도 발생한다.

- [0008] 인지 기능장애는 신경인지장애의 형태를 취할 수 있으며, 이 경우 인지 기능장애가 장애의 결정적 특징이 된다.
- [0009] 또한 인지 기능장애는 불면증과 같은 수면 장애와 관련이 있다.
- [0010] 인지적 문제는 일상생활의 질이 상대적으로 낮고, 우울증이 심하고, 불안이 심하고, 스트레스가 더 많이 감지되고, 전반적인 정신 건강이 낮은 것과 관련이 있다.
- [0011] 인지 기능장애의 경우, 세부적인 평가와 관리가 필요하다.
- [0012] 인지 기능장애는 인지적, 신체적, 및 사회적 활동을 수반하는 비약물적 접근을 통하여, 그리고 약물적 접근을 통하여 치료된다. 일부 개입은 주로 삶의 질 향상과 잔여 결함 제한에 초점을 맞춘다.
- [0013] 신체적 활동, 인지 훈련 및 운동, 적절한 수면, 그리고 이완 기법이 인지 건강에 도움이 될 수 있다. 환자 주변의 소음을 줄이는 등의 환경적 접근 방식은 환자가 업무에 집중하고 그리고 산만함, 혼란, 및 좌절을 줄이는 데 도움이 된다.
- [0014] 정신 또는 신경계 장애와 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자의 경우, 정신 또는 신경계 장애에 대한 알려진 치료법이 반드시 인지 기능장애를 개선하는 것은 아니다.
- [0015] 예를 들어, 중증 우울 장애(major depressive disorder, MDD)를 앓는 환자는 일상 생활에 부정적인 영향을 미치는 집중력 저하를 호소하는 경우가 많으며, 이러한 주의력 문제는 현재의 1차 치료법으로는 완화될 수 없다. 현재 우울증에 대한 1차 약물 치료인 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(Selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)는 일반적으로 인지 기능장애를 감소시키거나 심지어 없앨 수 있는 것으로 나타나지 않았다. 비록 주로 관찰 연구이거나 또는 여러 가지 약물을 혼합하여 사용했던 많은 연구에서, 기분 증상은 개선되었지만 지속적 주의력, 선택적 주의력, 또는 분리 주의력에는 변화가 없는 것으로 나타난다.
- [0016] 다른 정신 또는 신경계 장애의 치료와 관련해서도 비슷한 관찰이 이루어졌다.
- [0017] 따라서, 인지 기능장애를 치료하기 위한 개선된 방법이 필요하다.

발명의 내용

- [0018] **발명의 개요**
- [0019] 본 발명의 목적은 특히 이전에 설명된 치료법보다 더욱 효과적인 치료법을 제공하는 것이다(즉, a) 임상적 반응을 경험한 환자의 비율이 더 높음, b) 평균 임상 반응이 더 높음, c) 임상 반응의 조기 시작, 및/또는 d) 임상 반응이 더 오래 지속됨).
- [0020] 본 발명의 또 다른 목적은 이전에 설명된 치료법에 비해 더 우수한 안전성 프로필을 갖고 및/또는 더 잘 견디는, 개선된 정신 활성 치료법을 위한 화합물 및 해당 치료법에 대한 투여 요법을 제공하는 것이다. 본 발명의 또 다른 목적은 이전에 설명된 치료법보다 더욱 편리한, 개선된 정신 활성 치료법을 위한 화합물 및 해당 치료법에 대한 투여 요법을 제공하는 것이다. 본 발명의 또 다른 목적은 이전에 설명된 치료법보다 환자의 준수율(더 높은 치료 시작율 포함)이 더 높은, 개선된 정신 활성 치료법을 위한 화합물 및 해당 치료법에 대한 투여 요법을 제공하는 것이다. 본 발명의 또 다른 목적은 이러한 개선된 정신 활성 치료법으로부터 이익을 얻는 특정 질병 측면과 특정 질병 측면 하위 그룹을 식별하는 것이다.
- [0021] 본 발명은 인지 기능장애를 앓는 환자를 치료하는 데 사용하기 위한 5-메톡시-N,N-디메틸트립타민 (5-MeO-DMT) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.
- [0022] 본 발명은 또한 인지 기능장애를 앓는 환자를 치료하는 데 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것으로, 여기서 인지 기능장애는 복합 주의력, 실행 기능, 학습 및 기억, 언어, 지각-운동 기능, 및 사회적 인지, 특히 복합 주의력으로부터 선택된 하나 이상의 인지 영역의 결핍 또는 손상이다.
- [0023] 또한, 본 발명은 인지 기능장애를 앓는 환자를 치료하는 데 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것으로, 여기서 인지 기능장애는 지속적 주의력, 분리된 주의력, 선택적 주의력, 및 처리 속도, 특히 인지 영역 복합 주의력의 하위영역 지속적 주의력으로부터 선택된 인지 영역 복합 주의력의 하나 이상의 하위영역에 영향을 미친다.
- [0024] 본 발명에 따르면, 인지 기능장애는 신경인지장애, 예를 들어, 경증 신경인지장애 또는 중증 신경인지장애의 형

태를 취한다.

[0025] 인지 기능장애는 예컨대 다음과 같은 우울증 에피소드를 특징으로 하는 장애와 같은 정신 또는 신경계 장애를 앓는 환자에게 발생할 수 있다: 중증 우울 장애(MDD), 산후 우울증(PPD), 지속성 우울 장애, 계절성 정서 장애(SAD) 및 양극성 장애(BD), 예를 들어 I형 양극성 장애 및 II형 양극성 장애; 불안 장애, 예를 들어 분리 불안 장애, 광장 공포증, 전반성 불안 장애(GAD), 사회 불안 장애(SAD), 공황 장애, 공포증, 및 물질/약물 유발 불안 장애; 신체 증상 장애; 강박증 및 관련 장애, 예를 들어 강박 장애(OCD) 및 신체 변형 장애(BDD); 외상 후 스트레스 장애(PTSD); 통증 장애, 예를 들어 만성 통증, 섬유근육통 및 편두통; 정신 활성 물질 사용으로 인한 정신 및 행동 장애, 예를 들어 물질 사용 장애(SUD); 정신병적 장애, 예를 들어 정신분열증; 헌팅턴병; 파킨슨병; 치매, 예를 들어 알츠하이머 치매(AD), 파킨슨병 치매(PDD), 루이소체 치매, 혈관성 치매, 전두측두엽 치매; 헌팅턴병(HD); 섭식 장애; 주의력 결핍 과잉 행동 장애(ADHD); 성격 장애, 예를 들어 분열형 성격 장애 및 경계성 성격 장애; 만성 피로 증후군; 또는 예를 들어 HIV 감염으로 인한 인지 기능장애, 외상성 뇌 손상 또는 COVID 후유증 등 관련된 정신 또는 신경계 질환을 유발하는 의학적 건강 상태.

[0026] 환자는 또한 인지 기능장애와 관련된 수면 장애를 앓을 수도 있다.

[0027] 본 발명은 또한 수면 장애 치료에 유용한 용량 범위 및 투여 요법을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0028] 발명의 상세한 설명

[0029] 정의

[0030] 본 발명의 맥락에서 사용되는 용어 "5-MeO-DMT"는 달리 언급되지 않는 한 유리 염기 5-MeO-DMT를 지칭한다. 5-MeO-DMT의 약학적으로 허용되는 염도 또한 사용될 수 있다고 간주된다. 이러한 염은 특히 산 부가염이며, 여기서 산은 예를 들어 아세트산, 벤조산, 구연산, 푸마르산, 브롬화수소산, 염산, 불화수소산, 요오드화수소산, 옥살산, 석신산 및 트리플산으로부터 선택될 수 있다. 선호되는 예는 하이드로브롬화물 염이다. 투여할 염의 적절한 중량은 등몰량을 사용한다고 가정하고 유리 염기의 중량으로부터 계산할 수 있다.

[0031] 본 발명의 맥락에서 사용되는 바와 같이, 치료될 "환자"는 공인된 의료 관행에 따라 면허가 있는 전문가에 의해 인지 기능장애로 진단받은 인간 피험자이거나 공인된 의료 관행에 따라 면허가 있는 전문가에 의해 인지 기능장애와 관련된 정신 장애 또는 신경계 장애로 진단받은 인간 피험자이다. 후자의 경우, 인지 기능장애를 평가하는 것이 진단의 일부가 될 수도 있고 그렇지 않을 수도 있다.

[0032] 예를 들어 정신 장애나 신경계 장애의 진단은 미국 정신과 협회에서 발행한 정신 장애 진단 및 통계 편람 제5판(DSM-5)에 따라 이루어질 수 있다. 어떤 경우에는, 아래에 구체적인 조건에 대한 논의에서 알 수 있듯이, 발명에 따른 치료로부터 특히 이익을 얻는 환자 또는 환자 그룹을 더 잘 정의하기 위해 기준을 수정하거나 보완할 수 있다. 진단은 의사나 심리학자가 내릴 것이다. 인간 피험자 본인이 자신이 장애를 앓고 있다고 생각하는 것만으로는 충분하지 않다.

[0033] 본 발명의 맥락에서 사용되는 용어 "치료하기" 및 "치료"는 달리 언급되지 않는 한 질병, 상태 또는 장애와 싸우기 위한 환자 관리 및 보살핌을 포함하며, 질병의 징후 및/또는 증상을 완화하거나 질병, 상태 또는 장애를 제거하기 위해 본 발명에 따른 화합물 및 방법을 투여하는 것을 포함한다.

[0034] "인지 기능장애 치료"에는 인지 기능장애를 퇴치하기 위한 목적으로 환자를 관리하고 치료하는 것이 포함되며, 인지 기능장애의 징후 및/또는 증상을 완화하거나 인지 기능장애를 제거하기 위해 본 발명에 따른 화합물 및 방법을 투여하는 것이 포함된다.

[0035] 인지 기능장애는 불면증, 정신 장애, 신경계 장애 또는 다른 의학적 상태와 같은 수면 장애와 관련될 수 있다. 인지 기능장애는 신경인지장애의 형태를 취할 수 있다.

[0036] 환자는 치료 저항성 질병을 앓을 수 있다. 치료 저항성은 환자가 적어도 2회의 적절한 치료 과정을 거친 후에도 적절한 개선이 나타나지 않은 것을 의미한다. 특히 환자는 적어도 2회 이상의 적절한 치료 과정을 거친 후에도 적절한 호전을 보이지 않았으며, 그 중 적어도 2회 중 하나는 약물 치료 과정이었으며; 예를 들어 환자는 적어도 2회 이상의 적절한 약물 치료 과정을 거친 후에도 적절한 호전을 보이지 않았다. 최소한 두 가지 이전 치료 과정이 특히 질병의 현재 에피소드에서 적용되었으며, 예를 들어, 환자가 우울증 에피소드를 특징으로 하는 장애를 앓고 있는 경우, 현재 우울증 에피소드에서 적용된다.

- [0037] 본 발명의 맥락에서 사용되는 용어 "치료 유효량"은 달리 언급되지 않는 한 연구자, 의사 또는 기타 임상 의사가 추구하는 인간에서 생물학적 또는 임상적 반응을 유발하는 활성 화합물 또는 약제 성분의 양을 의미하며, 여기에는 치료 중인 질병, 상태 또는 장애의 징후 및/또는 증상의 완화가 포함된다.
- [0038] "임상적 반응"에는 평가 척도의 개선이 포함되지만 이에 국한되지는 않는다. 이러한 척도는 (i) 인지 기능(기능 장애) 또는 인지 기능(기능 장애)의 측면 및/또는 (ii) 정신 장애 또는 신경계 장애 또는 그러한 장애의 측면 및/또는 (iii) 관련된 정신 또는 신경계 질환으로 이어지는 의학적 건강 상태 및/또는 (iv) 수면을 평가한다.
- [0039] 증상의 심각성과 심각도의 변화는 증상의 심각성, 치료 반응, 치료의 효과를 측정하는 임상적 전반적 인상(Clinical Global Impression, CGI) 평가 척도를 통해 평가할 수 있다.
- [0040] CGI 평가 척도는 치료 전후에 임상 의사가 환자의 전반적인 기능을 간략하고 독립적으로 평가하기 위해 개발되었다(Busner, J. 및 Tagrum, S. D., 2007. The Clinical Global Impressions Scale: Applying a Research Tool in Clinical Practice. Psychiatry 2007, 29-37).
- [0041] CGI-심각도(CGI-S)는 임상 의사가 답해야 하는 한 가지 질문을 기반으로 한다: "이 특정 인구 집단에 대한 전체적인 임상 경험을 고려할 때, 이 환자는 현재 얼마나 정신 질환이 있는가?" 이는 다음의 7단계 척도에 따라 평가된다: 1=정상, 전혀 아프지 않음; 2=경계 정신적으로 아픔; 3=경미하게 아픔; 4=중간정도 아픔; 5=현저히 아픔; 6=심각하게 아픔; 7=가장 심하게 아픈 환자.
- [0042] CGI-S는 치료 전후의 점수를 비교하여 치료 성공 여부를 평가하는 데 사용할 수 있다.
- [0043] 대안으로, 치료 성공 여부는 CGI-개선(CGI-I)을 사용하여 평가할 수 있는데, 이 역시 형식이 간단하다. 치료 후 임상 의사는 환자의 전반적인 임상 상태를 치료 전의 임상 상태(소위 기준값)와 비교한다. 다시 말해서, 7점 척도로 평가되는 질의는 단 하나뿐이다: "프로젝트 입원 시 [약물 투여 시작 전] 환자의 상태와 비교했을 때, 이 환자의 상태는 다음과 같다: 1=치료 시작 이후 매우 많이 개선됨; 2 = 많이 개선됨; 3=최소한으로 개선됨; 4=기준선에서 변화 없음(치료 시작); 5=최소한으로 더 나쁨; 6= 훨씬 더 나쁨; 7=치료 시작 이후 매우 악화됨."
- [0044] 환자의 전반적 인상 척도(PGI) 또는 피험자의 전반적 인상 척도(SGI)는 임상적 전반적 인상 척도(CGI)에 대응한다. 이는 CGI를 기반으로 하고 환자에게 맞게 조정된 항목 하나로 구성된다. 질병의 심각도(PGI-S)나 질병 개선(PGI-I)을 측정할 수 있다.
- [0045] 여기에 설명된 척도의 개별 항목과 개별 항목의 하위 조합은 특정 질병 측면을 평가하는 데 사용될 수 있다.
- [0046] 본 발명의 맥락에서 사용되는 용어 "투여"(또는 "적용")는 달리 언급되지 않는 한, 활성 화합물 또는 약제 성분의 일정량(미리 결정된 양일 수 있음)을 어떠한 경로를 통해 환자에게 투여하는 것을 의미한다. 바람직하게는, 활성 화합물은 흡입, 비강, 협측 투여 또는 설하 투여를 통해 투여된다.
- [0047] 본 발명의 맥락에서 사용되는 용어 "용량" 및 "투여량" 및 "투여 용량"은 달리 언급되지 않는 한 개별 투여 방식으로 환자에게 투여되는 활성 화합물 또는 약제 성분의 양을 의미한다. "투약 요법"(또는 "투약하는 요법")이란 용어는 하나 이상의 개별 투여의 정의된 순서를 의미한다.
- [0048] 본 명세서에서 사용되는 "에어로졸"은 기체 매질(공기와 같은 약학적으로 허용되는 기체)과 미세한 고체 및/또는 액체 입자가 부유하는 안정한 시스템을 의미한다. "분해 산물"이란 용어는 에어로졸 형성 중 화학 반응의 결과로 5-MeO-DMT의 화학적 변형으로 생성되는 화합물을 의미한다. 이러한 반응에는 산화가 포함되지만 이에 국한되지는 않는다. 본 발명의 맥락에서 "분해 산물"의 백분율이 설명되는 경우, 이는 샘플에 존재하는 5-MeO-DMT 분해 산물의 양을 샘플에 존재하는 5-MeO-DMT와 5-MeO-DMT 분해 산물의 양으로 나눈 다음 100%를 곱한 것을 의미하는데, 즉, (샘플에 존재하는 모든 5-MeO-DMT 분해 산물의 양의 합) / ((샘플에 존재하는 5-MeO-DMT의 양) + (샘플에 존재하는 모든 5-MeO-DMT 분해 산물의 양의 합)) x 100%이다. 본 명세서에 사용된 용어 "불순물"은 5-MeO-DMT(또는 이의 약학적으로 허용되는 염)의 시료를 오염시키는 원치 않는 화합물을 의미한다. 불순물은 에어로졸이 형성되기 전에 원료 물질에 포함되어 있을 수도 있고 분해 산물일 수도 있다.
- [0049] "순도"란 용어는 100%에서 5-MeO-DMT 분해 산물의 백분율과 존재하는 모든 다른 불순물을 뺀 값을 의미하는데, 즉, 100% - (존재하는 모든 5-MeO-DMT 분해 산물의 양의 합 + 존재하는 모든 다른 불순물의 양의 합) / (존재하는 5-MeO-DMT의 양 + 존재하는 모든 5-MeO-DMT 분해 산물의 양의 합 + 존재하는 모든 다른 불순물의 양의 합) x 100%이다.
- [0050] "질량 중간 공기역학적 직경(mass median aerodynamic diameter, MMAD)"이라는 용어는 에어로졸에 존재하는 입

자 중 50%가 이 계산된 직경보다 크고, 50%는 이보다 작은 직경을 말한다. "에어로졸 입자 질량 밀도"라는 용어는 에어로졸의 단위 부피당 에어로졸 입자의 질량을 의미한다. "에어로졸 입자 형성 속도"라는 용어는 에어로졸화 시간 단위당 5-MeO-DMT의 에어로졸화된 질량을 의미한다.

[0051] 인지 기능장애

[0052] 인지에는 사고, 기억, 주의집중, 및 문제해결에 필요한 기술이 포함된다. 이러한 기술을 잃거나 쇠퇴하면 인지 기능장애가 발생하며, 여기서 사용하는 용어인 인지 기능장애는 인지의 어느 영역에 결함이 있거나 손상이 있는 것을 의미한다. 인지 기능장애는 환자의 근본적인 상태의 징후 중 하나일 수 있다.

[0053] DSM-5에서는 복합 주의력, 실행기능, 학습과 기억, 언어, 지각-운동기능, 및 사회적 인지 등 6가지 핵심 인지 기능 영역을 정의한다.

[0054] 인지 기능장애는 이러한 영역 중 하나 이상에 영향을 미칠 수 있다. 실제로, 인지 능력은 매우 상호 연관되어 있으며, 두 개 이상의 영역이 영향을 받는 것은 드문 일이 아니다.

[0055] 예를 들어, 영역 복합 주의력에는 하위영역 지속적 주의력(일반적으로 '집중' 또는 '초점'이라고 함), 분할 주의력, 선택적 주의력, 및 처리 속도가 있다.

[0056] 따라서, 복합 주의력은 실행 기능, 학습 및 기억과 같은 다양한 인지 작업에 중요한 측면을 분명히 포괄한다. 인지 제어 또는 실행 기능은 본질적으로 주의력이다. 또한, 지각과 의사결정은 주의 능력에 큰 영향을 받는다.

[0057] 결과적으로 주의력은 단독으로 테스트될 뿐만 아니라, 예를 들어 인지 제어 작업/실행 기능에 의해서도 테스트된다. 주의력이 손상되면 다른 유형의 인지 능력도 손상될 가능성이 높다. 언어를 이해하고, 시각적-공간적 관계를 인식하고, 정보를 기억하고, 문제를 해결하려면 먼저 자극에 주의를 기울여야 한다.

[0058] 인지 기능장애는 본 문서에서 획득된 상태를 의미하며, 이전에 달성했던 기능 수준보다 저하된 상태를 의미하며, 다양한 과정과 관련될 수 있다.

[0059] 건강한 개인의 경우 축적된 지식과 어휘력 등의 특정한 인지 능력은 나이가 들어도 유지되며, 시간이 지남에 따라 향상될 수도 있다. 그러나 어떠한 병리적인 상태도 없더라도 노화는 추상적 사고, 추론, 및 의사 결정과 같은 능력의 감소로 이어진다. 이러한 악화는 인지적 노화를 나타내는 처리 속도, 주의력, 기억 및 실행 기능의 잠재적인 연령 관련 결손과 관련이 있다.

[0060] 정상적인 노화와 상관없이, 인지 기능장애는 정신 장애나 신경계 장애 또는 다른 의학적 상태와 관련될 수 있다.

[0061] 인지 기능장애를 유발하거나 인지 기능장애와 관련된 정신 또는 신경계 장애에는 예컨대 다음과 같은 우울증 에피소드를 특징으로 하는 장애가 포함된다: 중증 우울 장애(MDD), 산후 우울증(PPD), 지속성 우울 장애, 계절성 정서 장애 및 양극성 장애(BD), 예를 들어 I형 양극성 장애 및 II형 양극성 장애; 불안 장애, 예를 들어 분리 불안 장애, 광장 공포증, 전반성 불안 장애(GAD), 사회 불안 장애(SAD), 공황 장애, 공포증 및 물질/약물 유발 불안 장애; 신체 증상 장애; 강박증 및 관련 장애, 예를 들어 강박 장애(OCD) 및 신체 변형 장애(BDD); 외상 후 스트레스 장애(PTSD); 통증 장애, 예를 들어 만성 통증, 섬유근육통 및 편두통; 정신 활성 물질 사용으로 인한 정신 및 행동 장애, 예를 들어 물질 사용 장애(SUD); 정신병적 장애, 예를 들어 정신분열증; 헌팅턴병; 파킨슨병; 치매, 예를 들어 알츠하이머 치매(AD), 파킨슨병 치매(PDD), 루이소체 치매, 혈관성 치매, 전두측두엽 치매; 섭식 장애; 주의력결핍 과잉행동장애(ADHD); 성격 장애, 예를 들어 분열형 성격 장애 및 경계성 성격 장애; 만성피로증후군; HIV, 외상성 뇌 손상 또는 COVID 후유증과 관련된 정신 장애 또는 신경계 장애. 인지 기능장애는 또한 불면증 등 수면 장애를 앓는 환자에게도 발생할 수 있다.

[0062] 인지 기능장애는 신경인지장애의 특징적인 증상을 나타내어 사회적, 직업적, 또는 기타 중요한 기능 영역에서 임상적으로 상당한 고통이나 손상을 유발하지만 병인과 관련된 장애에 대한 전체 기준을 충족하지 않는 장애에서도 발생한다.

[0063] 인지 기능장애는 신경인지장애의 형태를 취할 수 있다.

[0064] 경증 신경인지장애는 경도 인지장애라고도 하며, 하나 이상의 인지 영역에서 이전 수준의 성과에 비해 약간의 인지적 저하를 특징으로 한다. 영향을 받은 환자들은 여전히 독립적으로 생활하고 일상 생활을 수행할 수 있다. 그러나 환자는 일반적으로 최적이 아닌 수준에서 기능한다. 독립성을 유지하기 위한 보상 전략을 사용하게 되면, 일상 업무가 더욱 힘들어진다.

- [0065] 중증 신경인지장애의 경우, 하나 이상의 인지 영역에서 이전 수준의 성과에 비해 상당한 인지 저하가 관찰된다. 인지적 결함으로 인해 일상 활동에서 독립성이 방해받는다.
- [0066] **인지 기능장애 측정**
- [0067] 인지 기능장애는 설문조사나 신경심리학적 평가를 통해 평가할 수 있다.
- [0068] 설문조사는 환자 자신, 간병인 또는 설문조사를 실시하는 임상주의 관찰을 바탕으로 환자의 정신 상태를 평가한다. 환자가 특정한 정신 또는 신경계 장애를 앓고 있는지 평가하는 데 사용되는 설문조사에는 인지 기능과 관련된 항목이 포함될 수 있다.
- [0069] 신경심리학적 평가는 개인의 인지적, 심리적/감정적, 행동적 기능을 종합적으로 평가하는 과정이다. 신경심리학적 평가의 핵심 부분은 인지 기능을 공식적으로 평가하기 위해 신경심리학적 검사를 실시하는 것이다.
- [0070] 이러한 테스트의 성과는 환자의 나이, 교육 수준, 문화적 배경에 적합한 규범과 비교된다. 테스트에서는 성과-기반 질문 세트를 사용하는 경우가 많은데, 이를 신경심리학 테스트 배터리라고도 한다.
- [0071] 테스트되는 능력에는 언어 처리, 시공간 처리, 주의력/집중력, 언어 학습 및 기억, 시각적 학습 및 기억, 실행 기능, 처리 속도, 감각-지각 기능이 포함된다.
- [0072] 인지 기능장애를 평가하는 일반적인 테스트로는 몬트리올 인지 평가(MoCA), 간이 정신 상태 검사(MMSE), Mini-CogTM, 정신과적 인지 장애 검사(SCIP), 및 MATRICS 합의 인지 배터리(MCCB) 등이 있다.
- [0073] 몬트리올 인지 평가(MoCA)는 인지 장애를 탐지하기 위해 널리 사용되는 선별 평가이다. 이 시험은 단기 기억, 시공간 능력, 실행 능력, 주의력, 집중력 및 작업 기억, 언어, 시간 및 공간에 대한 방향성 등 다양한 인지 영역을 평가한다. 가능한 총 점수는 30점이며, 26점 이상은 정상으로 간주되고, 18~25점은 경도 인지장애, 10~17점은 중등도 인지 장애, 10점 미만은 심각한 인지 장애로 간주된다.
- [0074] 간이 정신 상태 검사(MMSE)는 방향 감각, 등록, 주의 및 계산, 회상, 언어 등 5가지 인지 기능 영역을 테스트하는 11개 질문으로 구성된 검사이다. 최대 점수는 30점이다. 원점수는 교육수준과 연령에 따라 수정해야 할 수도 있다.
- [0075] 여기에서는 인지 장애의 심각도를 분류하기 위해 4가지 차단 수준을 사용한다: 24~30점은 인지 장애가 없음을 의미하고; 19~23점은 경도 인지장애를 의미하며; 10~18점은 중등도 인지장애를 의미하고; 9점은 심각한 인지장애를 의미한다.
- [0076] MMSE는 반복적으로 사용되어 인지 상태의 변화를 측정하는 데 적합하다.
- [0077] *?Mini-CogTM은 인지 장애 검진을 위한 간단한 설문지이다. 이는 3개 단어 기억 테스트와 시계 그리기 테스트를 결합한 테스트이다. 시계 그리기 테스트는 실행 기능, 시공간 능력, 운동 프로그래밍, 주의력 등 영향을 받을 수 있는 많은 인지 영역을 평가한다. 시계 그리기 테스트를 실시한 후 세 단어를 정확하게 기억해낼 때마다 1점이 주어지며, 정확하게 그려진 시계는 2점의 가치가 있다. 4점 미만은 인지 장애를 나타낸다.
- [0078] 정신과적 인지 장애 검사(SCIP)는 정신과 환자의 인지 기능을 검사하는 잘 평가된 선별 도구이다.
- [0079] SCIP는 언어 학습 검사 - 즉시(VLT-I), 작업 기억 검사(WMT), 언어 유창성 검사(VFT), 언어 학습 검사 - 지연(VLT-D) 및 처리 속도 검사(PST)의 5개 하위 척도로 구성되어 있다. 시험 반복을 용이하게 하고 학습 효과를 줄이기 위해 세 가지 시험 형태가 있다. 5가지 테스트 각각에 대한 하위 척도 점수를 계산하고, 총점은 하위 척도 점수의 합계로 계산된다. 총점 70점 미만은 인지 기능장애를 의미한다.
- [0080] 인지 기능장애는 MCCB(MATRICES 합의 인지 배터리) 또는 다양한 하위 테스트 중 하나 이상을 통해 평가할 수도 있다. 하위 테스트는 다음과 같다: 트레일 메이킹 테스트, 파트 A(처리 속도 테스트); 정신분열증 환자의 인지 에 대한 간략한 평가, 기호 코딩 하위 테스트(처리 속도); Hopkins 언어 학습 테스트-개정판, 즉시 회상, 학습 시행 3회만(언어 학습); Wechsler Memory Scale, 3판, 공간 범위 하위 테스트(작업 기억(비언어)); 문자-숫자 범위 테스트(작동 기억력(언어)); 신경심리학적 평가 배터리, 미로 하위 테스트(추론 및 문제 해결); 간략한 시공간 기억 테스트-개정판(시각적 학습); 범주 유창성 테스트, 동물 이름 부르기(처리 속도); 마이어-살로비-카루소 정서 지능 테스트, 감정 관리 분야(사회적 인지); 및 연속 수행 테스트, 동일 쌍 버전(주의/경계).
- [0081] 테스트 배터리는 인지적 변화를 측정하는 데 적합하다.

- [0082] 추가 테스트로는 언어 인식 기억(VRM) 테스트, 빠른 시각 정보 처리(RVP) 테스트, 공간 작업 기억(SWM) 테스트 및 숫자 기호 대체 테스트(DSST)가 있다.
- [0083] **정신 및 신경계 장애를 평가하는 척도**
- [0084] 정신 장애나 신경계 장애의 심각성을 평가하기 위해 여러 가지 척도가 제안되었다. 이러한 척도는 임상가가 시행하거나 스스로 시행할 수 있는 검사를 기반으로 한다.
- [0085] 본 발명에 따라 사용될 수 있는 정신 또는 신경계 장애를 평가하기 위한 척도에는 아래에서 보다 자세히 논의되는 정신 또는 신경계 장애를 진단 및/또는 모니터링하기 위해 해당 기술 분야에 공지된 척도가 포함된다.
- [0086] 치료 결과는 치료 과정을 완료한 후 한 시점 또는 여러 시점에서 한 가지 이상의 지표나 척도를 사용하여 평가된다.
- [0087] 평가는 급성 환각 경험이 가라앉은 후에 실시할 수 있다. 초기 평가를 위한 적절한 시점은 일반적으로 마지막 투여 후 약 2~3시간이다. 초기 평가는 일반적으로 마지막 투여 후 약 2시간 또는 약 3시간 후에 실시할 수 있다.
- [0088] 그러나 수면 장애에 대한 영향 평가는 치료 다음날(즉, 1일차)에 가장 이르게도 수행될 수 있으며, 이렇게 하면 치료를 받는 환자가 적어도 하룻밤은 잠을 잘 수 있는 기회가 주어진다.
- [0089] 따라서 1일차 또는 1일차 평가는 투여 다음 날의 평가를 의미한다. 평가는 마지막 투여 후 최소 12시간 이내에 실시되며, 어떠한 경우에도 마지막 투여 후 하룻밤 이내, 마지막 투여 후 최소 36시간 이내에 실시된다. 평가는 약 24시간 후에 실시할 수 있다.
- [0090] 7일차 평가 또는 7일차 평가는 투여 후 7일차에 실시하는 평가를 의미한다(투약일은 0일차이다). 일 단위로 측정되는 다른 평가 시점에도 유사한 정의가 적용된다.
- [0091] 예를 들어 정신 장애나 신경계 장애의 심각성을 평가하는 척도 중 하나를 사용하여 임상 반응을 평가할 때, 더 긴 회수 기간(예: MADRS의 경우 일반적으로 7일)에 대해 개발된 종료 지점을 기반으로 하는 약물 투여 후 초기 시점(예: 2시간)에서, 해당 종료 지점을 합리적으로 수정(예: MADRS 회수 기간을 2시간으로 변경하고 약물 투여 전 기준선에서 기록된 수면 항목을 다음 단계로 넘김)할 수 있다. 특별히 회수 기간이 명시된 경우가 아니면 여기에 적용되는 다른 척도에도 동일하게 적용된다.
- [0092] 앞서 설명한 고려사항은 초기 시점에도 적용되는데, 한편으로는 임상 반응을 평가하기 위해 치료 전 환자 상태가 치료 후에 기록된 점수에 미치는 영향을 최대한 낮게 유지해야 하지만, 다른 한편으로는 약물 투여 후 2시간 후에는 수면 항목을 평가할 수 없기 때문이다.
- [0093] 예를 들어 1일차 또는 그 이후의 나중 시점에서는 임상 반응을 평가하는 데 필요한 모든 관련 척도를 평가할 수 있으며, 필요한 경우 조정된 회수 기간을 사용하여 치료 전 점수를 이월할 필요가 없다.
- [0094] **인지 기능장애의 기저 메커니즘**
- [0095] 뇌의 과정은 기능적 자기공명영상(fMRI)을 통해 연구될 수 있다. 뇌 활동은 혈류와 관련이 있으며, 다양한 뇌 영역 간의 자발적인 혈중 산소 수치 의존적(BOLD) 신호 변동의 시간적 상관관계를 측정할 수 있다.
- [0096] 뇌의 기능적 영상은 몇 분에 걸쳐 획득된다. 뇌 전체에서 저주파 BOLD 신호 진동 패턴이 관찰되었다. 이러한 자발적 신호를 분해하면 상관관계 및 반대상관관계의 변동이 있는 분포 영역이 드러난다.
- [0097] 이런 식으로 휴식 상태 fMRI를 사용하여 대규모 기능적 네트워크, 소위 휴식 상태 네트워크(RSN)를 특성화할 수 있고, 이는 명확한 인지 과제가 없을 때(즉, 휴식 상태일 때) 조정된 활동을 보이는 공간적으로 구별되는 뇌 영역의 집합이다. 관찰된 패턴은 신호 변화의 일관된 패턴을 지닌 뇌 영역 네트워크를 특징으로 하며, 이를 휴식 상태 네트워크(RSN)라고 한다.
- [0098] 다양한 휴식 상태 네트워크가 식별되고 명명되었는데, 이는 주로 작업 fMRI 실험에서 확인된 휴식 상태 네트워크와 활성화 패턴 사이의 공간적 유사성에 기반한 것이다.
- [0099] 따라서 휴식 상태의 fMRI를 사용하여 뇌의 본질적인 기능적 조직을 평가할 수 있다. 휴식 상태 네트워크는 주의력, 기억, 인지 제어, 기본 모드, 운동 및 감각 시스템 측면에서 특징지어졌다.
- [0100] RSN은 복잡한 뇌 기능의 다양한 측면을 담당하는 것으로 나타났으며, 이러한 연결 네트워크는 다양한 질병 상태

에서 손상된 것으로 밝혀졌다. 이러한 질병 상태는 특정 형태의 인지 기능장애를 포함하며, 특정 휴식 상태 네트워크 내의 기능적 연결성 변화 및/또는 하나 이상의 추가 휴식 상태 네트워크 내의 하나 이상의 영역 간의 기능적 연결성 변화와 관련이 있다.

- [0101] 휴식 상태 fMRI는 인지 장애로 인해 영향을 받는 집단을 연구할 때 특히 유용한데 왜냐하면 잠재적인 인지 또는 운동 장애로 인해 혼동될 수 있는 작업의 요구를 제거하는 동시에 기능적 연결성을 검사할 수 있기 때문이다.
- [0102] 인지 과정은 서로 다른 네트워크에 위치한 영역 내부 및/또는 영역들 사이의 특정 뇌 영역의 기능적 연결성을 통해 반영된다.
- [0103] 특히, "고차 인지 네트워크"라고도 불리는 특정 핵심 네트워크는 대부분의 정신 활동에 필수적인 것으로 보인다.
- [0104] 전두두정엽 제어 네트워크(FPCN)는 전두두정엽 네트워크(FPN), 중앙 실행 네트워크(CEN) 또는 실행 네트워크(EN)라고도 하며, 일반적으로 실행 기능과 관련이 있다. 이러한 기능에는 작동 기억에 관련 정보를 보관하고 업데이트하고, 충동적인 반응을 억제하고, 유연한 문제 해결 전략을 사용하여 의사 결정과 목표 지향적 행동을 안내하는 것이 포함된다.
- [0105] 또 다른 핵심 네트워크는 기본 모드 네트워크(DMN)이다. DMN은 사람의 주의력이 어떤 특정 작업에도 집중되지 않았을 때 가장 활동적인 뇌 영역을 포함한다. DMN의 활동은 내성, 일화적 기억, 기억 강화, 사회적 및 자기 관련 인지, 인지적 및 정서적 처리의 통합, 업무와 관련 없는 자유로운 생각, 즉 마음의 방황과 관련이 있다.
- [0106] 세 번째 네트워크는 두드러짐 네트워크(salience network)로, 대상-오페쿨라 네트워크(cingulo-opercular network)라고도 한다. 이 네트워크는 중요한 자극과 사건을 식별하는 데 관여하며, 즉 다른 뇌 네트워크가 주의를 기울여야 할 사항을 파악하는 데 관여한다. 이 네트워크는 정신적 과정과 행동을 조절하는 데 중심적인 역할을 한다.
- [0107] 네 번째 네트워크는 등쪽 주의력 네트워크(DAN)이다. DAN은 상향식, 목표 지향적 주의 과정과 연관이 있다.
- [0108] 위 네트워크는 독립적으로 작동하지 않는다. 사실, 그들 사이에는 수많은 연관성이 있다. 네트워크 간 협력은 업무별 기능에 매우 중요하다.
- [0109] 수명이 다할 때까지 뇌 네트워크는 기능적 재편을 겪으며 동시에 인지에 영향을 미친다. 건강한 노화에서는 고차원의 인지 네트워크에서 연령에 따른 변화가 관찰된다.
- [0110] 인지 기능장애를 앓는 환자는 건강하고 나이가 같은 대조군과 비교했을 때 휴식 상태 네트워크 내부 및/또는 네트워크 간의 기능적 연결성이 변화된 모습을 보인다. 기본 모드 네트워크, 실행 네트워크, 두드러짐 네트워크, 등쪽 주의 네트워크의 내부 및/또는 이들 사이에 변화가 관찰된다.
- [0111] 많은 경우 인지에 관련된 휴식 상태 네트워크는 예를 들어 다음과 같은 우울증 에피소드를 특징으로 하는 장애와 같은 정신 또는 신경계 장애의 영향을 받는다: 중증 우울 장애(MDD), 산후 우울증(PPD), 지속성 우울 장애, 계절성 정서 장애(SAD) 및 양극성 장애(BD), 예를 들어 I형 양극성 장애 및 II형 양극성 장애; 불안 장애, 예를 들어 분리 불안 장애, 광장 공포증, 전반성 불안 장애(GAD), 사회 불안 장애(SAD), 공황 장애 및 공포증, 물질/약물 유발 불안 장애; 신체 증상 장애; 강박증 및 관련 장애, 예를 들어 강박 장애(OCD) 및 신체 변형 장애(BDD); 신체형 장애, 예를 들어 신체 변형 장애(BDD); 강박 장애(OCD); 외상 후 스트레스 장애(PTSD); 통증 장애, 예를 들어 만성 통증, 섬유근육통 및 편두통; 정신 활성 물질 사용으로 인한 정신 및 행동 장애, 예를 들어 물질 사용 장애(SUD); 정신병적 장애, 예를 들어 정신분열증; 헌팅턴병; 파킨슨병; 또는 분열형 인격 장애; 치매, 예를 들어 알츠하이머 치매(AD), 파킨슨병 치매(PDD), 루이소체 치매, 혈관성 치매, 전두측두엽 치매; 파킨슨병(PD); 헌팅턴병(HD); 섭식 장애; 주의력 결핍 과잉 행동 장애(ADHD); 성격 장애, 예를 들어 분열형 인격 장애 및 경계성 성격 장애; 만성 피로 증후군; HIV, 외상성 뇌 손상 또는 COVID 후유증과 관련된 정신 장애 또는 신경계 장애.
- [0112] 인지에 관여하는 휴식 상태 네트워크는 특정 의학적 건강 상태의 결과인 정신 또는 신경계 질환뿐만 아니라 지정되지 않은 신경 인지장애의 영향을 받는다.
- [0113] 또한, 인지와 관련된 휴식 상태 네트워크는 불면증과 같은 수면 장애의 영향을 받는다. 실제로, 인지 기능장애와 수면 장애는 서로 연관되어 있다.
- [0114] 수면 장애를 겪는 환자들은 인지기능이 저하되며, 인지 기능장애를 겪는 환자들은 수면 장애도 겪는 경우가 많

다.

[0115] **활성제**

[0116] 위의 논의는 인지 기능장애가 여러 가지 측면으로 특징지어지며, 그 자체로 상당한 질병 부담을 주고 적절한 치료를 필요로 한다는 것을 보여준다.

[0117] 발명자들은 신중하게 선택된 환각제를 사용하면 인지 기능장애의 중요한 측면에 대한 치료가 개선될 수 있으며, 상태의 전반적인 개선으로 이어질 수 있다고 생각했다.

[0118] 환각제 중 한 그룹은 5-하이드록시트립타민(5-HT) 수용체에 결합하는 화합물을 수반하는데, 이 수용체는 세로토닌 수용체라고도 한다(5-HT1부터 5-HT7까지 여러 하위 유형을 갖는 7가지 계열이 설명되어 있다). 예로는 리저산디에틸아마이드(lysergic acid diethylamide, LSD), 실로시빈(psilocybin), 및 N,N-디메틸트립타민(DMT) 등이 있다. 이러한 세로토닌 작용제는 종종 "환각제"라고 불리며, 행복감, 황홀경, 시간과 공간의 초월, 영적 체험, 자아 경계의 해체, 심지어 임사 체험과 같은 질적으로 변화된 의식 상태를 유도하는 탁월한 능력을 강조하는 반면, 진정, 마취, 과도한 자극과 같은 다른 효과는 최소한에 불과하다.

[0119] 화학적으로 세로토닌성 환각제는 페닐알킬아민이나 인돌아민으로 나뉘며, 인돌아민 계열은 에르골린과 트립타민의 두 가지 하위 계열로 나뉘는데, 후자는 트립타민에서 유래된다.

[0120] 다양한 세로토닌성 환각제는 다양한 세로토닌 수용체, 특히 5-HT1A, 5-HT2A, 5-HT2C에 대해 각기 다른 결합 친화성과 활성화 효능을 가지고 있으며, 이들의 활동은 모노아민 수송체와 미량 아민 관련 수용체와 같은 다른 표적과의 상호 작용에 의해 조절될 수도 있다.

[0121] 최근 발표된 임상 연구에 따르면 LSD, 실로시빈, DMT(DMT가 함유된 샤머니즘 양조주 아야와스카(shamanic brew Ayahuasca) 사용)와 같은 세로토닌성 환각제를 특정 정신 질환에 사용한 결과, 이러한 화합물이 현재 특정 정신 질환에 사용 가능한 치료법의 대안을 제공할 수 있음을 시사한다. 그러나 이 화합물이 우울증 증상을 겪는 환자에게 조증을 유발할 수 있다는 보고가 있어 임상적 사용이 불가능할 가능성이 있다.

[0122] 예컨대, Lake et al. (Lake, C. R., Stirba, A. L., Kinneman, R. E. Jr, Carlson, B., Holloway, H. C., 1981. Mania associated with LSD ingestion. American Journal of Psychiatry. 138(11):1508-9)는 LSD 또는 LSD 유사물질을 섭취한 후 조울증 발작을 겪은 환자에 대하여 보고한다. 환자는 LSD 중독의 급성 증상을 보였고, 이 증상은 해소되었지만, 약 3주 후에 정신병적 규모의 전형적인 조증 에피소드가 뒤따랐다. Hendin 및 Penn (Hendin, H.M., Penn, A. D., 2021. An episode of mania following self-reported ingestion of psilocybin mushrooms in a woman previously not diagnosed with bipolar disorder: A case report. Bipolar Disorders 23(4):1-3)은 실로시빈 버섯을 자기-보고 섭취한 후 발생한 조울증 증상에 대해 보고한다. Szmulewicz et al. (Szmulewicz, A. G., Valerio, M. P., and Jose M Smith, J. M., 2015. Switch to mania after ayahuasca consumption in a man with bipolar disorder: a case report. International Journal of Bipolar Disorders (2015) 3:4)는 양극성 장애를 앓고 있는 한 남성이 DMT가 함유된 맥주인 아야와스카를 섭취한 후 조울증으로 전환된 사례에 대해 보고한다.

[0123] 추가 사례 보고는 다음에서 찾을 수 있다: Brown, T., Shao, W., Ayub, S., Chong, D., & Cornelius, C. (2017). A Physician's attempt to self-medicate bipolar depression with N, N-dimethyltryptamine (DMT). *Journal of Psychoactive Drugs*, 49(4), 294-296.

[0124] 발명자들은 조울증이나 경조증의 유도를 피하거나 적어도 조울증이나 경조증의 유도 위험을 줄이기 위해서는 투여되는 화합물을 적절히 선택해야 하며, 바람직하게는 특정한 투여 요법에 따라 투여해야 한다고 생각했다.

[0125] 발명자들은 5-메톡시-N,N-디메틸트립타민(5-MeO-DMT)을 치료에 사용하기에 특히 흥미로운 환각제로 확인했다. 5-MeO-DMT는 다른 환각제 화합물과는 다른 독특한 약리학적 특성을 가지고 있다.

[0126] 5-MeO-DMT는 강력하고 빠르게 작용하는 천연 세로토닌(5-HT) 작용제로, 5-HT1A 수용체와 5-HT2A 수용체 모두에서 작용하며, 기타 고전적 환각제에 비해 5-HT1A 수용체 하위유형에 대한 친화성이 더 높다.

[0127] 아래 예시 섹션에서 더 자세히 설명된 것처럼 실로신(실로시빈 흡수 후 형성되는 실로시빈의 탈인산화된 형태), DMT 및 5-MeO-DMT의 저해 상수(K_i 값)는 사후 인간 뇌의 해마에 위치한 5-HT1A 수용체에서 각각 48, 38 및 1.80 nM이다. 따라서 5-MeO-DMT는 5-HT1A 수용체에 대해 높은 친화성을 보이고, 실로신과 DMT는 적당한 친화성을 보인다. 사후 인간 뇌의 전두엽 피질에 위치한 5-HT2A 수용체에서 실로신, DMT 및 5-MeO-DMT의 저해 상수(K_i 값)

는 각각 37, 117 및 122 nM이다. 따라서 5-HT2A 수용체에 대해 실로신은 중간/강한 친화력을 보이고 DMT와 5-MeO-DMT는 비교적 약한 친화력을 보인다.

- [0128] 이전에 언급한 다른 정신 활성 화합물에 비해 5-MeO-DMT는 5-HT1A 수용체에 대한 친화성이 뛰어나 강력한 작용제로 작용한다. 실로신과 DMT의 경우, 5-MeO-DMT에 비해 5-HT2A 결합 기여도가 더 크며, 후자는 세 화합물 중 5-HT2A에 비해 5-HT1A에 대해 가장 큰 차등 친화도를 보인다. 따라서 5-HT1A 결합은 다른 두 화합물과 비교했을 때 5-HT2A 결합에 비해 5-MeO-DMT의 전반적인 효과에서 훨씬 더 큰 역할을 한다.
- [0129] 5-HT1A 작용제는 충동성과 공격성을 감소시키는 반면, 5-HT2A 작용제는 동일한 특성의 단기적 증가를 초래할 수 있다고 보고되었다. 게다가 도파민 체계가 조울증에 영향을 미치는 것으로 밝혀졌으며, 도파민 분비 증가가 조울증과 관련이 있는 것으로 나타났다. LSD, 실로시빈 및 DMT는 모두 5-MeO-DMT에 비해 다양한 도파민 수용체에 대한 친화성이 증가했다.
- [0130] LSD, 실로시빈 또는 DMT와 같은 다른 환각제에 비해 5-MeO-DMT는 바람직하게는 본 명세서에 설명된 투여 요법을 사용하여 환자에게 투여될 수 있으며, 우울증 에피소드를 특징으로 하는 장애, 예를 들어, 중증 우울 장애(MDD), 산후 우울증(PPD), 지속성 우울 장애, 계절성 정서 장애 및 양극성 장애(BD), 예를 들어 I형 양극성 장애 및 II형 양극성 장애; 정신병적 장애, 예컨대 정신분열증; 또는 인격 장애, 예컨대 분열형 인격 장애를 포함한 정신 또는 신경계 장애를 앓는 환자에게 조울증 또는 경조증을 유발할 상당한 위험이 없다. 이러한 정신 또는 신경계 장애를 겪는 환자는 본 발명에 따라 치료받으면 치료로 인한 조울증이나 경조증을 경험하지 않는다.
- [0131] 또한 정신활성 물질 사용과 관련된 치료로 인한 조울증이나 경조증에 대한 보고는 해당 화합물(예: DMT/아아와스카, 실로시빈, LSD)이 대량으로 사용되었음을 시사하는 것으로 나타났다.
- [0132] 발명자의 5-MeO-DMT의 순차적 상향 적정 방식은 과도한 복용량 투여의 위험과 그에 따른 부작용 가능성을 크게 줄인다.
- [0133] 더욱이 항우울제에 의한 고립된 경조증의 유도가 치료 저항성 우울증(TRD)을 앓고 있는 환자에서 보고되었다(Bader, Cynthia D., and David L. Dunner. "Antidepressant-induced hypomania in treatment-resistant depression." *Journal of Psychiatric Practice* 13.4 (2007): 233-237). 그러나 최근 TRD 환자를 대상으로 한 5-MeO-DMT의 임상 시험에서는 경조증이 유발된다는 증거가 나타나지 않았다.
- [0134] 5-MeO-DMT는 다른 환각제보다 더 빠르게 최고조에 달하는 감정적 관점의 변화로 특징지어지는 경험, 즉 "자아 상실"로 설명되는 최고조 경험을 유발할 수 있으며, 또한 급성 환각 효과 지속 시간이 짧다(흡입 후 5~30분, 예를 들어 경구 실로시빈 및 경구 LSD의 경우 수 시간). 5-MeO-DMT의 이러한 특성은 향상된 치료적 프로파일과 연관되어 있으며, 이는 5-MeO-DMT 치료 시 휴식 상태 네트워크(RSN) 활동의 특정 변화로 설명할 수 있다.
- [0135] 또한, 5-MeO-DMT는 5-HT7 수용체 작용제로서 수용체에 대해 높은 친화성을 보인다. 발명자들은 재조합 인간 5-HT7 수용체, 방사성 리간드인 [³H]LSD 및 세로토닌을 사용하여 비특이적 결합을 추정하여 K_i를 2.3 nM로 결정했다.
- [0136] 따라서 위에서 논의한 5-HT1A와 5-HT2A 수용체 외에도 5-MeO-DMT는 5-HT7 수용체와도 상호 작용한다. 5-MeO-DMT는 이 수용체에 대해 작용제로 작용하고 높은(나노몰) 결합 친화력을 보인다.
- [0137] 5-HT7 수용체는 신경 발생, 시냅스 형성 및 수상돌기가시 형성에 역할을 한다. 이는 무엇보다도 학습 및 기억과 같은 중추 신경계 과정, 수면 조절 및 일주기 리듬 그리고 통증 수용과 연관되어 있다.
- [0138] 5-HT7 수용체는 특히 척수, 중심핵, 시상, 시상하부핵을 비롯한 시상하부, 해마, 전전두엽 피질, 편도체 복합체, 편도체에서 발현되고 그리고 소뇌의 푸르키네 신경세포에서 발현된다.
- [0139] 시상하부핵은 일주기 타이밍 시스템의 중심적인 조율기이다. 이는 뇌의 다양한 영역에서 일주기 리듬을 조절한다. 이런 조절이 흐트러지면 질병 상태가 초래되며, 특히 수면 장애와 관련된 질병 상태가 초래된다. 수면 장애를 겪는 환자의 휴식 상태 기능적 연결성 분석을 통해 시상하부핵과 기본 모드 네트워크 내의 영역 간의 기능적 연결성에 변화가 있음을 알 수 있다.
- [0140] 시상하부핵의 5-HT7 수용체의 발현은 수면/각성 주기를 조절하는 수용체의 기능과 일치한다. 발명자들은 이를 통해 수용체에 작용하는 5-MeO-DMT를 통해 수면 장애를 겪는 환자를 치료할 수 있다고 생각한다.
- [0141] 발명자들은 5-MeO-DMT의 약리학적 효과, 즉 네트워크의 기능적 연결성 "재설정"과 신경가소성 효과를 매개하는

한 가지 매개체로서 5-HT7 수용체에 5-MeO-DMT가 결합하는 것이 수면 장애 및/또는 인지 기능장애가 있는 환자를 치료하는 데 있어 5-MeO-DMT의 유익한 효과에 기여한다고 생각한다.

- [0142] 발명자들은 5-MeO-DMT가 네트워크의 기능적 연결성 "재설정"과 신경가소성 효과를 포함하는 5-MeO-DMT가 미치는 효과의 두 가지 매개체로서 5-HT7 수용체 및 5-HT1A 수용체에 결합하는 것이, 인지 기능장애, 불안, 정신운동 지연, 부정적 사고 또는 사회적/정서적 금단과 같은 다른 증상이나 상태를 겪고 있는 환자에게도 유익한 효과를 얻을 수 있다고 생각한다. 이는 여기에 언급된 연구에서 입증된 임상 결과에 의해 뒷받침된다.
- [0143] 5-MeO-DMT의 또 다른 특징은 반감기가 짧은 것이다.
- [0144] 5-MeO-DMT는 주로 모노아민 산화효소 A를 매개로 하는 탈아민화 경로를 통해 불활성화되고, 시토크롬 P450 2D6(CYP2D6) 효소에 의해 O-탈메틸화된다.
- [0145] 발명자들은 5-MeO-DMT의 약동학적 특성을 조사하였고 흡입된 5-MeO-DMT의 빠른 흡수 및 분포를 관찰하였으며, 투여 중과 투여 직후에 최대 농도와 약리학적 효과를 관찰했다.
- [0146] 5-MeO-DMT를 흡입한 후 약동학적 특성을 분석한 결과 혈장 농도가 매우 빠르게 감소하는 것으로 나타났다. 투여 후 10분이 지나면 농도가 C_{max}의 10% 이하로 떨어지고; 2시간 후에는 C_{max}의 1% 이하가 되며; 3시간 후에는 혈장에서 5-MeO-DMT가 더 이상 검출되지 않는다. 이는 테스트된 전체 복용량 범위(6 mg, 12 mg, 18 mg)에 적용된다. 1 내지 4 시간 이내에 반복적으로 투여한 경우 축적이 관찰되지 않았다. 본 명세서에 공개된 상향적정은 축적으로 이어지지 않으며, 따라서 투여 후 10 분, 2 시간 또는 3 시간 후에도 혈장 농도가 더 높아지지 않는다.
- [0147] 5-MeO-DMT의 특성으로 인해 이 화합물은 특히 인지 기능장애 치료에 적합하며, 특히 정신 장애나 신경계 장애가 있는 환자, 또는 정신 또는 신경계 질환을 유발하는 의학적 건강 상태를 겪고 있는 환자; 또한 불면증과 같은 수면 장애가 있는 환자; 특정되지 않은 신경 인지장애가 있는 환자의 치료에 적합하다.
- [0148] 5-MeO-DMT의 특성은 아래에서 더 자세히 논의되는 것처럼 특정 복용량 요법을 가능하게 한다.
- [0149] 본 발명에 따르면, 5-MeO-DMT의 동위원소 변형체 및 이의 약학적으로 허용되는 염도 사용될 수 있다. 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 사용이 언급될 때, 동위원소 변형체의 사용도 고려된다.
- [0150] 이러한 변형체는 특히 5-MeO-DMT의 중수소화 형태와 이러한 형태의 약학적으로 허용되는 염이다.
- [0151] 5-MeO-DMT의 중수소화 형태는 이 동위 원소의 자연적 풍부함을 기준으로 예상한 것보다 중수소 함량이 더 높은 형태이다.
- [0152] 5-MeO-DMT의 중수소화 형태는 특히 하나 이상의 정의된 수소 위치에 중수소가 도입된 형태이다.
- [0153] 5-MeO-DMT의 중수소화 형태의 예로는 제한 없이, 1-중수소-2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-N,N-디메틸에탄아민, 1,1-디중수소-2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-N,N-디메틸에탄아민, 1,1,2,2-테트라중수소-2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-N,N-디메틸에탄아민, 및 N,N-디메틸-2-[5-(트리중수소메톡시)-1H-인돌-3-일]에탄아민을 포함한다.
- [0154] 또 다른 예로는 N-결합 메틸기의 하나 이상의 수소 위치에 중수소가 도입된 5-MeO-DMT 형태가 있다. 또 다른 예로는 인돌 고리 시스템의 수소 원자를 하나 이상의 중수 원자로 대체한 5-MeO-DMT 형태가 있다. 게다가, 위의 대체 패턴의 조합도 고려된다.
- [0155] 이들 화합물의 제조 방법은 당해 기술 분야에 공지되어 있다.
- [0156] 본 발명에 따르면, 5-MeO-DMT의 중수소화 형태의 혼합물, 1종 이상의 중수소화 형태와 비중수소화 5-MeO-DMT의 혼합물, 5-MeO-DMT의 중수소화 형태의 약학적으로 허용되는 염, 이러한 염의 혼합물, 그리고 중수소화 및 비중수소화 5-MeO-DMT의 염의 혼합물도 사용될 수 있다.
- [0157] 또한 본 발명에 따르면, 중수소화된 5-MeO-DMT 및 중수소화된 5-MeO-DMT의 염은 해당 비중수소화된 형태의 양과 동일한 몰 수로 사용된다.
- [0158] 본 발명에 따르면, 5-MeO-DMT의 전구약물 및 이러한 전구약물의 약학적으로 허용되는 염도 사용될 수 있다. 이러한 5-MeO-DMT의 전구약물은 대사적으로 5-MeO-DMT로 전환될 수 있다. 따라서, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 사용에 대해 언급된 경우, 이는 5-MeO-DMT 전구약물 또는 이의 염으로 대체될 수 있다.
- [0159] 적절한 전구약물에서는 인돌 부분(moiety)의 1번 위치에 있는 수소가 유기 부분으로 치환되는데, 이 유기 부분은 투여 후 분리될 수 있다.

- [0160] 적합한 유기 부분의 예는 $-C(O)OR^1$, $-C(O)R^2$, $-CH(R^3)OR^4$, $-C(O)OCH(R^3)OC(O)R^4$, $-C(O)OCH(R^3)OC(O)OR^4$, $-CH(R^3)C(O)R^4$, $-CH(R^3)OC(O)R^4$, $-CH(R^3)OC(O)OR^4$ 이며, 여기서 R^1 , R^2 , R^3 , 및 R^4 각각은 독립적으로 수소, 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 각 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 치환되거나 치환되지 않는다.
- [0161] 유기 부분의 바람직한 예는 $-CH(R^3)OC(O)R^4$ 및 $-C(O)OR^1$ 이며, 여기서 R^1 , R^3 , 및 R^4 는 위에서 정의한 바와 같다.
- [0162] 특히 상기 구조를 가진 전구약물은 약학적으로 허용되는 염의 형태로도 사용될 수 있다.
- [0163] 전구약물의 구체적인 예로는 5-MeO-DMT 카르복시-이소프로필 발리네이트가 있으며, 이는 바람직하게는 염 형태, 특히 디트리플루오로아세테이트(1-(((S)-2-아미노-3-메틸부타노일)옥시)-2-메틸프로필 3-(2-(디메틸아미노)에틸)-5-메톡시-1H-인돌-1-카르복실레이트 디-트리플루오로아세테이트) 및 5-MeO-DMT 메틸 피발레이트(3-(2-(디메틸아미노)에틸)-5-메톡시-1H-인돌-1-일)메틸 피발레이트)의 형태이다.
- [0164] 본 명세서에서 논의된 바와 같은 전구약물의 제조 방법은 당해 기술 분야에 공지되어 있다.
- [0165] 본 발명에 따르면, 전구약물을 10 mg/kg으로 경구 투여한 후 수컷 스프라그-도울리(Sprague-Dawley, SD) 쥐에서 측정된 대사산물 5-MeO-DMT의 T_{max} 값은 바람직하게는 1 시간 이하, 더 바람직하게는 0.7 시간 이하, 특히 0.5 시간 이하이다.
- [0166] 또한 본 발명에 따르면, 5-MeO-DMT의 전구약물과 5-MeO-DMT의 전구약물의 염은 해당 비-전구약물 형태의 양과 동일한 몰 수로 사용된다.
- [0167] **투여 모드**
- [0168] 5-MeO-DMT의 치료 유효량은 흡입, 비강 투여, 협측 투여 또는 설하 투여를 통해 투여된다. 이런 경로를 통해 투여하면 신속한 작용이 보장된다. 가장 선호되는 투여 경로는 흡입 투여이다. 바람직하게는, 5-MeO-DMT의 치료 유효량을 한 번의 호흡으로 흡입하는 것이 바람직하다.
- [0169] 비강 투여의 경우, 5-MeO-DMT는 순수한 물질로 사용하거나 비강 투여용 제형 형태로 사용할 수 있으며, 이에 대한 예는 해당 기술 분야에 알려져 있다. 비강 투여의 경우, 5-MeO-DMT는 약학적으로 허용되는 염, 바람직하게는 하이드로브로마이드 염으로 사용하거나, 또는 약학적으로 허용되는 염, 바람직하게는 하이드로브로마이드 염의 제형 형태로 사용할 수 있다. 적절한 장치의 예는 해당 기술 분야에 알려져 있다.
- [0170] 협측 투여 또는 설하 투여도 5-MeO-DMT의 약학적으로 허용되는 염, 바람직하게는 하이드로브롬화물 염에 의존할 수 있으며, 그 자체로 또는 예를 들어 당업계에 일반적으로 알려진 바와 같은 정제, 필름, 스프레이, 크림과 같은 제형의 형태로 투여할 수 있다.
- [0171] 특히 에어로졸을 흡입하여 투여한다. 이러한 에어로졸은 (a) 약학적으로 허용되는 가스; (b) 5-메톡시-N,N-디메틸트립타민(5-MeO-DMT) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 에어로졸 입자를 포함하며, 여기서 에어로졸은 약 0.5 mg/l 내지 약 18 mg/l, 예를 들어 약 0.5 mg/l 내지 약 12.5 mg/l, 바람직하게는 약 1.3 mg/l 내지 약 10 mg/l, 특히 약 2 mg/l 내지 약 9 mg/l의 에어로졸 입자 질량 밀도를 갖는다. 약학적으로 허용되는 가스는 바람직하게는 공기이다.
- [0172] 에어로졸 입자는 바람직하게는 1 중량% 미만의 불순물, 특히 0.5 중량% 미만의 불순물을 함유한다. 또한 이들은 바람직하게는 0.5 중량% 미만의 5-MeO-DMT 분해산물, 특히 에어로졸 형성 중 화학 반응의 결과로 5-MeO-DMT의 화학적 변형으로 인한 0.2 중량% 미만의 5-MeO-DMT 분해산물을 함유한다.
- [0173] 추가적으로 바람직한 측면에서, 에어로졸은 본질적으로 (a) 공기, (b) 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 에어로졸 입자로 구성된다.
- [0174] 에어로졸 입자는 바람직하게는 유리 염기의 형태로 5-MeO-DMT를 함유한다.
- [0175] 에어로졸은 바람직하게는 3 μm 미만 및 0.1 μm 초과와 질량 중앙 공기역학적 직경, 특히 2 μm 미만 및 0.1 μm 초과와 질량 중앙 공기역학적 직경을 특징으로 한다.
- [0176] 에어로졸은 a) 고체 지지체 위에 형성된 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 얇은 층을 열 에너지에 노출시키고, 그리고 b) 5-MeO-DMT의 얇은 층 위로 공기를 통과시켜 에어로졸 입자를 생성하는 방법에 의해 형성될 수 있다. 얇은 층은 약 10 μm 미만, 특히 약 7.5 μm 미만의 두께를 가질 수 있다. 이는 약 0.1 μm 에서 약

10 μm 의 범위, 특히 약 0.3 μm 에서 약 7.5 μm 의 범위의 두께를 가질 수 있다.

- [0177] 고체 지지체 위에 구성된 5-MeO-DMT의 얇은 층은 얇은 층 위를 지나가는 공기를 통해 열 에너지에 노출될 수 있다. 또는 고체 지지체 위에 구성된 5-MeO-DMT의 얇은 층은 고체 지지체를 통해 열 에너지에 노출될 수 있다.
- [0178] 얇은 층 위를 지나가는 공기의 온도는 약 180° C에서 약 260° C 범위일 수 있다. 특히 얇은 층 위를 지나가는 공기는 약 210° C의 온도를 가질 수 있고 약 15초 동안 약 12 l/min의 속도로 얇은 층 위를 지나간다.
- [0179] 에어로졸 입자는 약 3리터 이하의 부피, 특히 약 1 내지 약 3리터, 예를 들어 약 2 내지 약 3리터의 부피로 함유될 수 있다. 환자에게 한 번의 흡입을 통해 전달되는 것이 가장 좋다.
- [0180] 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 의학적 맥락에서 흡입에 적합한 형태로 제공된다. 5-MeO-DMT 및 이의 약학적으로 허용되는 염은 에어로졸 형태로 제공된다. 이러한 에어로졸은 적절한 에어로졸 입자 질량 밀도를 갖고 있어 치료적으로 효과적인 용량의 에어로졸을 한 번 흡입하여 환자에게 투여할 수 있다.
- [0181] 본 발명에 유용한 에어로졸은 열에너지를 사용하여 형성될 수 있다. 열에너지를 사용하여 화합물의 에어로졸을 형성하는 경우, 안전하고 효율적이며 예측 가능한 에어로졸화에 적합한 조건이 무엇인지 예측하는 것은 매우 어려우며, 특히 에어로졸을 사용하여 화합물을 폐를 통해 환자에게 진신적으로 전달하려는 경우 더욱 그러하다. 이 맥락에서 관련 변수로는 a) 화합물의 용량, b) 화합물이 에어로졸화에 이용 가능한 형태적 상태(예: 결정 형태 또는 얇은 층 형태), c) 화합물이 노출되는 열 에너지의 양(온도 및 노출 기간에 의해 정의됨), 및 d) 에어로졸을 생성하는 데 투입된 공기의 양(유속 및 공기 흐름 기간에 의해 정의됨)이 있다.
- [0182] 본 명세서에 기술된 조성물 및 방법은 흡입을 통해 환자에게 5-MeO-DMT 또는 약학적으로 허용되는 염을 안전하고, 효율적이며 예측 가능한 진신적 전달을 위한 것이다. "안전하다"는 것은 에어로졸 입자가 매우 적은 양의 불순물과 5-MeO-DMT 분해 산물을 포함해야 함을 의미하고, "효율적이다"는 것은 투여량이 정의된 정도로, 바람직하게는 거의 완전히 또는 완전히 에어로졸화되고, 에어로졸이 주로 폐포에서의 흡수를 통해 폐를 통해 진신적으로 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 전달하기에 바람직한 물리적 특성을 갖고, 에어로졸은 환자가 한 번 흡입(즉, 한 번의 심호흡 내)으로 흡입할 수 있음을 의미하고, "예측 가능하다"는 것은 분해 산물의 양, 에어로졸화 정도 및 에어로졸의 물리적 특성에 변동성이 거의 없거나 전혀 없음을 의미한다.
- [0183] 적절한 에어로졸은 a) 고체 지지체 위에 치료 유효량의 5-MeO-DMT를 얇은 층으로 제공하고, b) 얇은 5-MeO-DMT 층을 짧은 시간 동안 높은 온도에 노출시키고, 그리고 c) 에어로졸이 형성되도록 제어된 양의 공기를 공급함으로써 얻을 수 있다.
- [0184] 치료 유효량의 5-MeO-DMT를 전달하기 위한 조성물은 에어로졸을 포함할 수 있으며, 여기서 에어로졸은 a) 고체 지지체 위에 구성된 5-MeO-DMT의 얇은 층을 열 에너지에 노출시키고, 그리고 b) 5-MeO-DMT의 얇은 층 위로 공기를 통과시킴으로써 형성되며; 여기서 상기 에어로졸은 다음 특징 중 하나 이상을 갖는다: 1) 3 마이크론 미만의 질량 중앙 공기역학적 직경을 특징으로 하는 에어로졸 입자를 포함하며, 2) 1 중량% 미만의 불순물과 0.5% 미만의 5-MeO-DMT 분해 산물을 특징으로 하는 에어로졸 입자를 포함하며, 3) 단일 흡입을 통해 환자에게 전달될 수 있다.
- [0185] 단일 흡입을 통해 환자에게 전달될 수 있는 에어로졸 부파에서, 3 마이크론 미만의 질량 중앙 공기역학적 직경, 1 중량% 미만의 불순물 및 0.5 중량% 미만의 5-MeO-DMT 약물 분해 산물을 특징으로 하는 에어로졸 입자의 생성은 a) 5-MeO-DMT의 얇은 층에 포함된 5-MeO-DMT의 투여량, b) 5-MeO-DMT 얇은 층의 두께, c) 5-MeO-DMT 얇은 층이 노출되는 열 에너지(온도 및 노출 기간에 의해 정의됨), 그리고 d) 5-MeO-DMT 얇은 층 위를 통과하는 총 공기량(공기 흐름 속도 및 공기 흐름 기간에 의해 정의됨)을 정의하여 달성된다.
- [0186] 바람직하게는 5-MeO-DMT의 얇은 층이 그 얇은 층 위를 지나가는 공기를 통해 열 에너지에 노출되고, 이 경우 공기가 가열된다. 얇은 층 위를 지나가는 가열된 공기의 온도는 약 180° C에서 약 260° C 범위일 수 있다. 얇은 층 위를 지나가는 공기의 온도는 특히 약 210° C일 수 있다.
- [0187] 또는 5-MeO-DMT의 얇은 층을 고체 지지체를 통해 열 에너지에 노출시키는데, 이 경우 얇은 층 위를 지나가는 공기는 가열되지 않고, 고체 지지체는 가열된다. 가열된 고체 지지체의 온도는 약 180° C에서 약 420° C의 범위일 수 있다.
- [0188] 바람직하게는 고체 지지체 상에 얇은 층을 형성하는 데 사용되는 5-MeO-DMT는 최소 99%, 바람직하게는 최소 99.5%의 순도를 갖는 고순도이다.

- [0189] 바람직하게는, 고체 지지체 상에 형성된 5-MeO-DMT의 얇은 층에 함유된 5-MeO-DMT의 투여량은 약 1 mg 내지 약 25 mg, 바람직하게는 약 2 mg 내지 약 20 mg, 더욱 바람직하게는 약 4 mg 내지 약 20 mg이다. 유용한 특정 양은 예를 들어 약 4 mg, 약 6 mg, 약 8 mg, 약 10 mg, 약 12 mg, 약 14 mg, 약 16 mg, 약 18 mg, 약 20 mg이다. 바람직한 특정 양은 예를 들어 약 6 mg, 약 12 mg, 약 18 mg이다.
- [0190] 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공되는 고체 지지체는 다양한 모양을 가질 수 있다. 이러한 모양의 예로는 직경 1.0 mm 미만의 원통형, 두께 1.0 mm 미만의 상자형, 작은 (예: 1.0 mm 미만 크기) 기공이 스며든 사실상 모든 모양이 포함되지만 이에 국한되지는 않는다. 바람직하게는, 고체 지지체는 큰 표면 대 부피 비율(예: 미터당 100 이상)과 큰 표면 대 질량 비율(예: 그램당 1cm^2 이상)을 제공한다.
- [0191] 어떤 모양의 견고한 지지대는 다른 속성을 지닌 다른 모양으로도 변형될 수 있다. 예를 들어, 두께가 0.25 mm인 평판의 표면 대 부피 비율은 미터당 약 8,000이다. 시트를 직경 1 cm의 속이 빈 원통형으로 만들면 원래 시트의 높은 표면 대 질량 비율을 유지하면서도 표면 대 부피 비율이 낮아지는 지지체가 생성된다(미터당 약 400).
- [0192] 다양한 재료가 견고한 지지대를 만드는 데 사용된다. 이러한 재료의 종류에는 금속, 무기 재료, 탄소질 재료, 폴리머 등이 포함되지만 이에 국한되지는 않는다. 다음은 재료 종류의 예이다: 알루미늄, 은, 금, 스테인리스 스틸, 구리 및 텅스텐; 실리카, 유리, 실리콘 및 알루미늄; 흑연, 다공성 탄소, 탄소사 및 탄소 펠트; 폴리테트라플루오로에틸렌 및 폴리에틸렌 글리콜. 여러 재료를 조합하거나 코팅한 변형 재료도 사용된다.
- [0193] 알루미늄을 견고한 지지대로 사용하는 경우, 알루미늄 호일이 적합한 재료이다. 실리카, 알루미늄 및 실리콘 기반 소재의 예로는 암포러스 실리카 S-5631(Sigma, St. Louis, Mo.), BCR171(Aldrich, St. Louis, Mo.)에서 제공하는 $2\text{m}^2/\text{g}$ 이상의 정의된 표면적을 가진 알루미늄) 및 반도체 산업에 사용되는 실리콘 웨이퍼가 있다. 탄소사와 펠트는 뉴욕, 뉴욕의 American Kynol, Inc.에서 구입 가능하다.
- [0194] 바람직하게는 고체 지지체 상에 형성된 5-MeO-DMT의 얇은 층의 두께는 약 10 μm 미만, 특히 약 7.5 μm 미만이다. 이는 약 0.1 μm 에서 약 10 μm 의 범위, 특히 0.3 μm 에서 7.5 μm 의 범위의 두께를 가질 수 있다.
- [0195] 바람직하게는 5-MeO-DMT의 얇은 층 위를 지나는 공기의 총량은 분당 약 6 리터에서 약 40 리터 사이, 바람직하게는 분당 약 8 리터에서 약 16 리터 사이의 유량으로 정의되며, 공기 흐름의 지속 시간은 에어로졸의 총 부피가 약 3 리터를 초과하지 않도록 선택되고, 바람직하게는 약 1 리터에서 3 리터 사이, 예를 들어 2 리터에서 3 리터 사이이다. 예를 들어, 분당 약 6 리터의 공기 흐름 속도에서 공기 흐름 지속 시간은 약 30초 미만이어야 한다. 유용한 특정 공기 흐름 속도와 지속 시간은 분당 약 12 리터, 약 15초이며, 이로 인해 약 3 리터의 에어로졸 용량이 생성된다. 또 다른 유용한 특정 공기 흐름 속도와 지속시간은 분당 10 리터, 약 15초로, 이를 통해 약 2.5 리터의 에어로졸 용량이 생성된다. 또 다른 유용한 특정 공기 흐름 속도와 지속시간은 분당 8 리터, 약 15초로, 이를 통해 약 2 리터의 에어로졸 용량이 생성된다. 또 다른 유용한 특정 공기 흐름 속도와 지속시간은 분당 10 리터, 약 12초로, 이를 통해 약 2 리터의 에어로졸 용량이 생성된다.
- [0196] 에어로졸 형성 속도는 0.1 mg/초보다 높다.
- [0197] 에어로졸은 약 0.5 mg/l 내지 약 18 mg/l, 예를 들어 약 0.5 mg/l 내지 약 12.5 mg/l, 바람직하게는 약 1.3 mg/l 내지 약 10 mg/l, 특히 약 2 mg/l 내지 약 9 mg/l의 에어로졸 입자 질량 밀도를 갖는다.
- [0198] 5-MeO-DMT 에어로졸 입자는 3 마이크론 미만 및 0.1 마이크론 초과, 바람직하게는 2.5 마이크론 미만 및 0.1 마이크론 초과, 가장 바람직하게는 2 마이크론 미만 및 0.1 마이크론 초과, 질량 중앙 공기역학적 직경을 특징으로 한다. 5-MeO-DMT 에어로졸 입자는 불순물이 1 중량% 미만, 바람직하게는 0.5 중량% 미만인 것이 특징이다.
- [0199] 5-MeO-DMT 에어로졸 입자는 5-MeO-DMT 분해산물이 0.5 중량% 미만, 바람직하게는 5-MeO-DMT 분해산물이 0.2 중량% 미만인 것이 특징이다.
- [0200] 치료 유효량의 5-MeO-DMT를 전달하기 위한 조성물은 에어로졸을 포함할 수 있으며, 여기서 에어로졸은 a) 5 마이크론 미만의 두께를 갖는 얇은 층으로 고체 지지체 위에 구성된 12 mg의 5-MeO-DMT의 투여량을, 가열된 공기를 얇은 층 위로 15초의 지속기간 동안 통과시켜 210°C 의 온도에 노출시킴으로써 형성되며; 여기서 상기 에어로졸은 다음 특징 중 하나 이상을 갖는다: 1) 3 마이크론 미만의 질량 중앙 공기역학적 직경을 특징으로 하는 에어로졸 입자를 포함하며, 2) 1% 미만의 불순물과 0.5 중량% 미만의 5-MeO-DMT 분해 산물을 특징으로 하는 에어로졸 입자를 포함하며, 3) 단일 흡입을 통해 환자에게 전달될 수 있다.
- [0201] 본 발명에 정의된 에어로졸의 특성 및 에어로졸화 조건을 아는 통상의 기술자는 필요한 에어로졸 특성을 얻는

데 적합한 증발 장치 또는 시스템을 식별할 수 있다. 이러한 적합한 증발 장치 또는 시스템의 예로는 예를 들어, 드립 패드가 있는 관련 투여 캡슐을 갖춘 Volcano Medic 증발 시스템(Storz & Bickel, 독일; 예를 들어 EP 0 933 093 B1, 및 EP 1 884 254 B1 및 등록 커뮤니티 디자인 003387299-0001에 공개됨) 및 Staccato 장치(Alexza Pharmaceuticals, Mountain View, 미국; 예를 들어 US 7,458,374 B2, US 9,370,629 B2 및 US 9,687,487 B2에 공개됨)가 있다. 생성된 에어로졸은 풍선에 모아지고 환자는 풍선을 통해 흡입할 수 있다.

[0202] 투여 요법

[0203] 본 발명은 또한 투여량 범위, 특정 투여량뿐만 아니라 투여 요법(투여 계획)도 제공한다.

[0204] 본 발명은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여한 후 급성기에 최대 환각적 경험이 나타나는 것이 인지 기능장애를 겪는 환자에게 치료적 이점을 제공한다는 발명자들의 결론에 부분적으로 기초하고 있으며, 특히 위에서 정의한 측면 중 하나 이상이 인과 관계에 있거나 적어도 알려지지 않은 근본적인 치료 메커니즘에 대한 대응 행동 마커로서 작용한다.

[0205] 결과적으로, 이전에 검증된 환각제 및 투여 요법과 비교했을 때, 더 많은 환자에게 더 빠르게, 더 높은 비율로, 개별 환자에게 더 나은 재현성으로 최고의 경험을 제공함으로써 더 나은 치료적 프로필을 얻을 수 있을 것이다.

[0206] 또한 본 발명은 5-MeO-DMT의 짧은 작용 지속 시간과 관련 내성의 부재(즉, 재투여 후 환각 효과가 감소하거나 전혀 나타나지 않음)에 기반하여 빈번한 재투여(예: 매일 또는 하루 한 번 이상)를 통한 투여 요법을 가능하게 하는 근거로 삼고 있으며, 이는 최고 경험의 발생률을 증가시키도록 설계되어 치료적 이점을 증가시킨다. 짧은 시간 내에 이렇게 반복적으로 투여하면 개인 내에서 용량을 최적화할 수 있어 과다 복용의 위험을 줄일 수 있으며, 이는 세로토닌 증후군과 같은 신체적 부작용, 부정적인 정신적 반응(나중에 경험이 플래시백되는 것 같은 현상), 조증이나 경조증 유도, 변화된 상태에 대한 기억이 거의 없거나 전혀 없는 덜 의미 있는 환각적 경험(소위 "화이트아웃") 등으로 이어질 수 있다. 또한 낮은 용량으로 시작하면 환자가 전반적인 환각적 경험에 익숙해질 수 있으며, 더 높은 용량에서 더 강렬한 증상이 나타날 것에 대비할 수 있어 높은 용량에서의 경험에 긍정적인 영향을 미친다. 또한, 저용량으로 치료를 시작할 수 있다는 전망은 치료 방법에 대한 환자의 수용성을 높이고 환자 집단 수준에서 전반적인 준수율을 개선할 것이다.

[0207] 최고조 경험의 빈도와 재현성을 증가시키고 치료 효과를 개선하고 부작용을 줄이며 준수율을 개선하기 위한 목적으로 세로토닌성 환각제를 자주 재투여하는 것은 다른 환각제로는 불가능할 수 있는데, 환각 효과의 발현이 늦고 지속 시간이 길며 내성(재투여 후 환각 효과가 감소하거나 없음)이 빠르게 나타나며 이는 며칠 동안 지속될 수 있기 때문이다.

[0208] 본 명세서에서 정의하는 인지 기능장애를 앓는 환자는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하여 치료된다.

[0209] 바람직한 실시예에서, 5-MeO-DMT는 단일 요법으로 투여되는데, 즉, 환자는 인지 기능장애에 대한 다른 치료를 받지 않는다.

[0210] 본 명세서에서 정의한 바와 같이 인지 기능장애를 앓는 환자에게 투여되는 5-MeO-DMT의 투여량은 약 1 mg 내지 약 25 mg의 범위이거나, 그 범위 내의 임의의 양, 바람직하게는 약 2 mg 내지 약 20mg, 더욱 바람직하게는 약 4 mg 내지 약 20 mg이다. 유용한 특정 양은 예를 들어 약 4 mg, 약 6 mg, 약 8 mg, 약 10 mg, 약 12 mg, 약 14 mg, 약 16 mg, 약 18 mg 및 약 20 mg이다. 환자는 또한 하이드로브로마이드 염과 같은 5-MeO-DMT의 약학적으로 허용되는 염의 등물 용량으로 치료될 수 있다. 본 명세서에서 "약 1 mg 내지 약 25 mg"과 같이 범위가 명시된 경우, 발명자는 해당 범위 내의 모든 불연속적인 값을 고려하며, 그 중 일부는 구체적으로 언급되지만 나머지는 단순히 간결성을 위해 언급되지 않는다.

[0211] 본 명세서에 정의된 인지 기능장애를 앓는 환자를 치료하기 위한 개선된 방법은 바람직한 실시예에서 치료 유효량의 5-MeO-DMT를 사용하여, 5-MeO-DMT를 투여한 후 약 2시간 이내에 임상 반응이 나타나는 것을 포함한다.

[0212] 바람직한 실시예에서, 본 명세서에서 정의한 바와 같이 인지 기능장애를 앓는 환자를 치료 유효량의 5-MeO-DMT로 치료하기 위한 개선된 방법은, 5-MeO-DMT를 투여한 후 약 2시간 이내에 발생한 임상 반응을 포함하여, 5-MeO-DMT를 마지막으로 투여한 후 적어도 약 6일, 바람직하게는 5-MeO-DMT를 마지막으로 투여한 후 적어도 약 14일, 더욱 바람직하게는 5-MeO-DMT를 마지막으로 투여한 후 적어도 약 28일 동안 임상 반응이 지속되는 것을 포함한다.

[0213] 바람직한 실시예에서 본 명세서에서 정의한 바와 같이 인지 기능장애를 앓는 환자를 치료 유효량의 5-MeO-DMT로

치료하기 위한 개선된 방법은 5-MeO-DMT의 단일 투여량 이상을 투여하는 것을 포함한다.

- [0214] 바람직한 실시예에서 5-MeO-DMT의 단일 투여량 이상이 환자에게 하나 이상의 치료 블록으로 투여되고, 각 블록은 2 내지 7회의 투여로 구성되며, 각 치료 블록 내에서 각 투여 간 간격은 약 1시간 이상 및 약 24시간 이하이고, 한 치료 블록이 끝나고 다음 치료 블록이 시작되는 간격은 약 6일 이상이다.
- [0215] 더욱 바람직한 실시예에서 5-MeO-DMT의 단일 투여량 이상이 환자에게 하나 이상의 치료 블록으로 투여되고, 각 블록은 1 내지 3회의 투여로 구성되며, 각 치료 블록 내에서 각 투여 간 간격은 약 24시간이고, 한 치료 블록이 끝나고 다음 치료 블록이 시작되는 간격은 약 6일 이상이다.
- [0216] 가장 바람직한 실시예에서 5-MeO-DMT의 단일 투여량 이상이 환자에게 하나 이상의 치료 블록으로 투여되고, 각 블록은 1 내지 3회의 투여로 구성되며, 각 치료 블록 내에서 각 투여 간 간격은 약 1 내지 4 시간, 바람직하게는 1 내지 2 시간이고, 한 치료 블록이 끝나고 다음 치료 블록이 시작되는 간격은 약 6일 이상이다.
- [0217] 하나의 실시예에서, 각 투여 및 각 치료 블록에서 개별 환자에게 투여되는 5-MeO-DMT의 투여량은 해당 개별 환자에 대해 일정하며, 약 1 mg 내지 약 25 mg, 바람직하게는 약 2 mg 내지 약 20 mg, 더욱 바람직하게는 약 4 mg 내지 약 20 mg에서 선택된다. 유용한 특정 양은 예를 들어 약 4 mg, 약 6 mg, 약 8 mg, 약 10 mg, 약 12 mg, 약 14 mg, 약 16 mg, 약 18 mg, 약 20 mg이다.
- [0218] 바람직한 실시예에서 개별 환자에게 투여되는 5-MeO-DMT의 투여량은 각 치료 블록 내에서 첫 번째 투여 시 약 2 mg 내지 약 8 mg에서 선택되고, 이후 각 치료 블록 내에서 투여량이 증가하면서 20 mg에 도달할때까지 또는 해당 치료 블록 내의 모든 투여가 투여될 때까지 증가한다.
- [0219] 더욱 바람직한 실시예에서 개별 환자에게 투여되는 5-MeO-DMT의 투여량은 각 치료 블록 내에서 첫 번째 투여 시 약 2 mg 내지 약 8 mg에서 선택되고, 이후 각 치료 블록 내에서 투여량이 증가하면서 20 mg에 도달할때까지 또는 해당 치료 블록 내의 모든 투여가 투여될 때까지 또는 환자가 최고의 환각적 경험을 할때까지 또는 감독 의사가 관찰된 부작용을 토대로 더 이상의 투여량 증가가 부적절하다고 결정할 때까지 증가한다.
- [0220] 후속 투여 시 투여량이 증가하는 실시예의 경우, 후속 투여의 투여량은 이전 투여의 투여량에 약 2 mg 내지 약 10 mg, 바람직하게는 약 4 mg 내지 약 8 mg, 가장 바람직하게는 약 6 mg을 더하여 결정된다. 예를 들어, 첫 번째 투여의 투여량이 6 mg이고 투여량 증가가 6 mg인 경우, 앞서 언급한 중단 기준 중 하나에 도달하지 않는 한 두 번째 투여의 투여량은 12 mg이 된다. 바람직하게는 세 번째 투여의 투여량은 18 mg이 된다.
- [0221] 바람직한 실시예에서 각 치료 블록에서 개별 환자에게 투여되는 5-MeO-DMT의 투여량은 첫 번째 투여의 경우 약 2 mg 내지 약 8 mg에서 선택되고, 환자가 해당 치료 블록 내에서 이미 최고의 환각적 경험을 경험했거나 감독 의사가 관찰된 부작용을 토대로 더 이상의 투여량 증가가 부적절하다고 결정하지 않는 한 두 번째 투여의 경우 약 8 mg 내지 약 14mg에서, 세 번째 투여의 경우 약 14mg 내지 약 20mg에서 선택된 투여량으로 증가된다. 첫 번째, 두 번째 및 세 번째 투여에 유용한 특정 양은 예를 들어 약 6 mg, 약 12 mg 및 약 18 mg이다.
- [0222] 또 다른 바람직한 실시예에서 개별 환자에게 투여되는 5-MeO-DMT의 투여량은 첫 번째 치료 블록의 첫 번째 투여 시 약 2 mg 내지 약 8 mg에서 선택되고, 그 후 첫 번째 치료 블록 내에서 후속 투여 시마다 증가시켜 20 mg에 도달하거나 또는 그 치료 블록 내의 모든 투여가 투여되거나 또는 환자가 최고의 환각적 경험을 하거나 또는 감독 의사가 관찰된 부작용을 토대로 더 이상의 투여량 증가가 부적절하다고 결정할 때까지 증가시키고, 첫 번째 치료 블록에서 가장 높은 투여량이 이후의 모든 치료 블록 및 이후 치료 블록 내의 투여에 사용되는 투여량으로 사용된다. 예를 들어, 환자가 첫 번째 치료 블록에서 가장 높은 환각 효과를 경험한 용량이 18 mg이었다면, 이후의 모든 치료 블록과 해당 치료 블록 내에서의 투여 용량은 모두 18 mg이 된다.
- [0223] 가장 바람직한 실시예에서 개별 환자에게 투여되는 5-MeO-DMT의 투여량은 첫 번째 치료 블록의 첫 번째 투여 시 약 2 mg 내지 약 8 mg에서 선택되고, 환자가 해당 치료 블록 내에서 이미 최고의 환각적 경험을 하거나 또는 감독 의사가 관찰된 부작용을 토대로 더 이상의 투여량 증가가 부적절하다고 판단하지 않는 한, 첫 번째 치료 블록의 두 번째 투여 시 약 8 mg 내지 약 14 mg에서 선택된 투여량까지, 그리고 첫 번째 치료 블록의 세 번째 투여 시 약 14 mg 내지 약 20 mg에서 선택된 투여량까지 증가하며, 첫 번째 치료 블록에서 가장 높은 투여량이 이후의 모든 치료 블록 및 이후 치료 블록 내의 투여에 사용되는 투여량으로 사용된다. 첫 번째 치료 블록의 첫 번째, 두 번째 및 세 번째 투여에 유용한 특정 양은 예를 들어 약 6 mg, 약 12 mg 및 약 18 mg이다.
- [0224] 5-MeO-DMT의 약학적으로 허용되는 염 또한 위의 모든 투여 요법에 사용될 수 있으며, 등물량을 사용한다고 가정할 때, 투여할 염의 적절한 중량은 유리 염기의 명시된 중량으로부터 계산할 수 있다.

- [0225] 본 발명에 따르면, 5-MeO-DMT는 MAO 억제제와 함께 투여되지 않는 것이 바람직하다.
- [0226] 환자에게 "최고의 환각적 경험"이 발생했는지는 30개 항목으로 구성된 개정 신비적 경험 설문지(MEQ-30)의 4개 하위 척도(신비적, 긍정적 기분, 시간과 공간의 초월, 형언할 수 없음)에서 각각 최대 가능 점수의 60% 이상을 받았는지 통해 확인할 수 있다(Barrett FS, J Psychopharmacol. 2015;29(11):1182-90에 설명되어 있음).
- [0227] 환자에게 "최고의 환각적 경험"이 발생하는 것은 의식 변화 상태(ASC) 설문지의 해양적 무한성(OBN) 차원에서 가능한 최대 점수의 최소 60%를 달성함으로써 확인할 수도 있다(Roseman L et al., Front Pharmacol. 2018; 8:974에 설명되어 있음).
- [0228] 본 발명에 따르면, 환자에게 "최고의 환각적 경험"이 발생하는 것은 최고 환각 경험 척도(Peak Experience Scale, PES) 총점에서 최소 75점을 달성하는 것을 통해 식별하는 것이 바람직하며, 이는 최고 환각 경험 설문지(Peak Psychedelic Experience Questionnaire, PPEQ)라고도 하며, 환자가 다음 세 가지 질문에 대해 0에서 100 점까지 매긴 답변의 평균이다: 1. 얼마나 강렬한 경험이었는가; 2. 당신은 어느 정도 통제력을 잃었는가; 3. 그 경험은 얼마나 심오했나? (깊고 중요했나)
- [0229] **인지 기능장애 치료**
- [0230] 본 발명에 따르면, 정신 장애 또는 신경계 장애를 앓는 환자, 또는 이와 관련된 정신 또는 신경계 질환을 유발하는 의학적 건강 상태를 앓고 있는 환자에게 발생하는 인지 기능장애를 치료할 수 있다. 게다가 불면증 등 수면 장애를 앓는 환자에게 발생하는 인지 기능장애도 치료할 수 있다.
- [0231] 특정되지 않은 신경인지장애의 인지 기능장애도 치료할 수 있다.
- [0232] 위에서 자세히 설명한 다른 질환과 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자의 경우, 본 발명에 따른 인지 기능장애 치료는 인지 기능장애와 관련된 질환의 개선으로 이어진다.
- [0233] 본 발명에 따른 치료는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것이다.
- [0234] 환자에게 5-MeO-DMT를 투여하면 휴식 상태 네트워크 내부 및/또는 네트워크 간의 기존 기능적 연결 패턴이 파괴된다. 이러한 혼란으로 인해 네트워크가 다시 연결되면서 병적인 연결불량 연결이 재설정된다. 새롭고 건강한 기능적 연결이 형성되어 지속적인 효과가 나타난다.
- [0235] 따라서, 본 발명에 따르면, 본 명세서에 기술된 바와 같은 치료법을 통해 이러한 네트워크에 영향을 미치는 것은 인지 기능장애의 개선을 초래할 것이며, 치료받은 환자가 정신 장애 또는 신경계 장애를 앓고 있는 경우 해당 장애의 개선을 또한 초래할 것이며; 치료받은 환자가 관련된 정신 또는 신경계 질환을 유발하는 의학적 건강 상태를 앓고 있는 경우 해당 정신 또는 신경계 질환의 개선을 또한 초래할 것이며; 치료받은 환자가 수면 장애, 예를 들어 불면증을 앓고 있는 경우 해당 수면 장애, 예를 들어 불면증의 개선을 또한 초래할 것이며; 환자가 특정되지 않은 신경인지장애를 앓고 있는 경우 해당 장애의 하나 이상의 다른 증상의 개선을 또한 초래할 것이다.
- [0236] 인지 기능장애를 앓는 환자에게 5-MeO-DMT의 임상적 적용을 더욱 뒷받침하기 위해, 발명자들은 정신 질환으로 인해 치료받는 환자에게 5-MeO-DMT를 사용한 임상 데이터를 평가하고, 일반적으로 다른 장애가 있는 환자에게서도 관찰되는 인지 기능장애의 특별한 개선을 확인했다.
- [0237] 이 데이터는 치료 저항성 우울증(TRD, 아래의 예시 섹션 참조)으로 진단받은 환자의 치료에 5-MeO-DMT를 사용하는 것을 조사하는 최근 완료된 임상 시험에서 얻은 것이다. TRD가 특정한 질환이기는 하지만, 발명자들은 아래에서 자세히 논의할 것처럼, 시험에서 관찰된 특정 임상적 관찰이 인지 기능장애와 관련된 다른 질환에 대한 치료법을 고안하는 데 관련이 있다는 것을 확인했다.
- [0238] 임상 시험에서 5-MeO-DMT는 흡입을 통해 투여되었다(아래 예시 섹션에서 더 자세히 설명). 환자들은 각기 다른 그룹으로 배정되었다. 본 발명의 맥락에서, 12 mg의 단일 복용량을 투여받은 그룹 및 환자가 보고한 환각 경험의 강도에 따라 하루 안에 여러 번의 증량 복용(6 mg, 12 mg 및 18 mg)을 허용하는 일일 개별 복용 요법(intra-day individualized dosing regimen, IDR)을 받은 그룹이 관심 대상이다.
- [0239] 수집된 데이터에는 몽고메리-오스버그 우울증 평가 척도(Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MADRS)와 간략한 정신과적 평가 척도(Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS)를 포함한 여러 척도에 대한 치료 환자 평가가 포함된다. 시험의 초점은 전반적인 MADRS 점수의 개선을 통해 치료 효과를 입증하는 것이었지만, 발명자들은 다양한 평가 척도를 포함하는 항목에 초점을 맞추었고 인지 기능장애와 관련된 항목과 같은 특정 하위

점수 항목이 기본 모드 네트워크, 실행 제어 네트워크, 두드러짐 네트워크, 및 등쪽 주의 네트워크 내부 및/또는 이들 간의 기능적 연결성이 유사하게 변화되어 인지 기능장애가 발생하는 또 다른 질환에도 관련이 있다는 것을 발견했다.

[0240] 모집된 코호트 내 다수의 환자가 상당한 개선을 보였고, 이는 발명자들이 5-MeO-DMT가 이런 증상이 나타나는 환자를 치료하는 데 적합한 화합물이라는 사실을 확인해주는 결과이다.

[0241] 더욱 특히, 5-MeO-DMT를 투여하여 치료할 수 있는 측면 중 하나는 인지 기능장애, 특히 집중력 저하이다. 5-MeO-DMT는 환자의 인지 기능장애, 특히 집중력 저하를 줄이거나 없애기 위해 투여될 수 있다.

[0242] 손상된 집중력 및 기억력과 특히 관련이 있는 MADRS 항목은 "집중력 저하"이다. 이 문항은 집중력 부족으로 인해 생각을 정리하는 데 어려움이 있는 상태를 나타내며, 0점에서 6점까지의 척도로 평가된다. 환자가 집중하는 데 어려움이 없으면 점수는 0점이다. 간혹 생각을 정리하는 데 어려움이 있을 경우 2점이다. 집중력과 사고 유지에 어려움을 겪어 독서나 대화 능력이 저하되는 경우 4점을 부여한다. 환자가 큰 어려움 없이 글을 읽거나 대화할 수 없는 경우 점수는 6점이다.

[0243] 개별화된 복용 요법을 받은 연구 그룹에서 8명의 환자 모두의 MADRS 항목 "집중력 저하"에 대한 집계 점수는 기준선에서 30점이었다.

[0244] 2시간 후에는 11로 줄어들었고, 이는 19점 또는 63%의 개선에 해당한다. 치료 후 1일차에는 1로 감소하였는데, 이는 29점 또는 97%의 개선에 해당한다. 치료 후 7일차에는 9로 감소하였는데, 이는 21점 또는 70%의 개선에 해당한다.

[0245] 12 mg 그룹에서, 4명의 환자 모두의 MADRS 항목 "집중력 저하"에 대한 집계 점수는 기준선에서 16점이었다.

[0246] 2시간 후에는 7로 줄어들었고, 이는 9점 또는 56%의 개선에 해당한다. 치료 후 1일차에는 2로 감소하였는데, 이는 14점 또는 88%의 개선에 해당한다. 치료 후 7일차에는 3으로 감소하였는데, 이는 13점 또는 81%의 개선에 해당한다.

[0247] 따라서 본 발명에 따르면, 인지 기능장애를 앓는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지 기능장애가 감소하거나 제거된다.

[0248] 더욱 특히, 본 발명에 따르면, 복합 주의력, 실행 기능, 학습 및 기억, 언어, 지각-운동 기능, 및 사회적 인지 중에서 선택된 하나 이상의 인지 영역이 결핍되거나 손상된 것인 인지 기능장애를 앓는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지 기능장애가 감소하거나 제거된다. 예를 들어, 인지 기능장애는, 인지 기능장애가 지속적 주의력, 분리 주의력, 선택적 주의력, 및 처리 속도, 특히 지속적 주의력으로부터 선택된 인지 영역 복합 주의력의 하나 이상의 하위영역과 같은 인지 영역 복합 주의력에 영향을 미치는 경우, 감소하거나 제거된다.

[0249] 인지 기능장애 및 수면 장애 치료

[0250] 수면 장애란 예를 들어 정신 장애나 신경계 장애와 같은 의학적 상태의 맥락에서 발생하거나 특발성인 경우, 또는 정신 또는 신경계 상태를 유발하는 의학적 건강 상태로 인해 수면의 질, 타이밍 또는 지속 시간에 영향을 미치는 상황을 말한다. 이는 사람이 깨어 있는 동안 제대로 기능하는 능력에 영향을 미치며 특히 인지 기능을 저하시킨다.

[0251] 수면에는 두 가지 기본적인 유형이 있으며; 급속 눈 움직임(REM) 수면과 비-REM(non-REM) 수면이다. 비-REM 수면은 4단계(I-IV)로 나눌 수 있다. 이러한 비-REM 단계는 수면이 점점 더 깊어지는 것과 일치한다. 정상적인 인간의 수면은 매일 밤 4~5번 반복되는데, 비-REM 수면과 REM 수면은 번갈아 가며 나타난다. 밤의 초기 부분에서는 비-REM 수면이 더 깊고 상대적으로 많은 시간을 차지하며, 특히 첫 번째 수면 주기에서 그렇다. 밤이 깊어질수록 비-REM 수면은 알아지고 각 주기의 더 많은 부분이 REM 수면에 할당된다.

[0252] 정상적이고 건강한 수면은 위에서 설명한 대로 여러 단계로 구성되어 있으며, 이는 밤새도록 엄격하게 조절된 순서로 연속적으로 진행된다.

[0253] 이런 엄격한 조절이 흐트러지면 수면 장애가 발생한다.

[0254] 수면 장애의 일반적인 형태에는 수면 시작 및 유지 장애(불면증), 과도한 졸음 장애(과다수면증), 수면-각성 일정 장애(일주기 리듬 장애), 수면, 수면 단계 또는 부분적 각성과 관련된 기능 장애(기면증), 수면 중 호흡 장

애를 특징으로 하는 장애(수면 관련 호흡 장애) 및 수면 중 비정상적인 움직임을 특징으로 하는 장애(수면 관련 운동 장애)가 포함된다.

- [0255] 불면증은 사람들이 잠들기 어렵거나 잠들기 어려운 수면 장애이다. 불면증을 앓는 사람들은 잠들기 어려움을 겪고, 밤에 자주 깨어나 다시 잠들기 어렵고, 아침에 너무 일찍 일어나고, 잠을 잘 자지 못하고, 피로, 졸음, 기분 변화, 집중력 저하, 직장이나 운전 중 사고 등 낮에 한 가지 이상의 문제를 겪는다.
- [0256] 과다수면증은 낮 동안 지나치게 졸리거나 밤에 잠을 오래 자는 것을 특징으로 한다. 수면 취기는 과수면증 환자에게서 발견되는 증상이기도 하다. 이는 잠에서 깨어나는 데 어려움이 있다. 잠에 취한 사람들은 혼란, 방향 감각 상실, 느린 속도로 깨어나며 반복적으로 다시 잠이 든다고 보고한다.
- [0257] 생체주기 장애는 개인의 내부 생체주기 변화 또는 생체주기와 원하는 또는 요구되는 업무 또는 사회 일정 간의 불일치로 인해 만성적 또는 반복적인 수면 장애가 발생하는 것을 특징으로 한다. 이런 비동기화는 일시적일 수도 있고 지속적일 수도 있다. 그에 따른 임상적 증상은 불면증과 과면증의 요소가 결합된 것이다. 수면 시간은 대체로 짧아지고 중단되며, 원하는 각성 상태에서의 성과는 저하되고, 규칙적인 수면 일정으로 돌아갈 수 있는 일시적인 기회도 얻지 못한다.
- [0258] 기면증은 사람들이 잠들기 전, 잠들어 있는 동안, 또는 수면과 각성 사이의 각성 기간 동안 경험하는 비정상적인 행동이나 생리적 활동(몽유병이나 악몽 등)을 특징으로 하는 다양한 형태의 수면 장애를 지칭한다. 특성, 심각도, 빈도 측면에서 상당한 차이가 있다. 기면증은 수면의 질을 저하시킬 수 있다.
- [0259] 수면 관련 호흡 장애는 수면 중 비정상적이고 호흡이 어려운 것이 특징이다. 호흡은 호흡근과 (뇌에 있는) 제어 센터의 조화로운 작용에 크게 의존하는 복잡한 과정이다. 수면 관련 호흡 장애의 한 형태는 중추성 수면 무호흡증이다. 예를 들어, 이는 뇌가 기저 건강 상태에 따라 호흡을 제어하는 신호를 보내는 것을 멈출 때 발생한다. 중추성 수면 무호흡증은 수면과 혈액 내 산소와 이산화탄소의 균형에 심각한 영향을 미칠 수 있다. 공기 흐름이 감소하면 간헐적 저산소증이 발생하고, 이로 인해 미세 각성이나 각성으로 인해 수면이 단편화된다. 결과적으로 낮 동안 지나치게 졸릴 수 있다.
- [0260] 수면 관련 운동 장애의 경우 반복적이고 비교적 단순하며 대개 고정관념적인 운동이 수면이나 수면의 시작을 방해한다. 가장 흔한 증상은 불안다리증후군(restless leg syndrome, RLS)과 주기적 사지운동장애(periodic limb movement disorder, PLMD)이다.
- [0261] 적절한 양이나 질의 수면을 취하지 못하면 성격 변화가 생길 수 있으며, 기존의 정신 질환을 악화시킬 뿐만 아니라 정신 질환이 발병하는 원인이 될 수도 있다. 수면 장애는 인지 기능에 영향을 미쳐 기억력 장애로 이어질 수도 있다. 수면이 부족한 사람은 결정을 내리는 데 어려움을 겪을 수 있고, 과민해지고, 성과에 문제가 생기고, 반응 속도가 느려질 수 있다. 불면증과 인지 기능장애의 관계를 조사한 연구에 대한 최근 2019년 체계적 고찰과 메타분석 결과, 기억력, 복합 주의력, 경계심, 및 실행 기능의 손상과 유의미한 연관성이 있는 것으로 나타났다. 수면 부족은 비만, 당뇨, 심장병의 발병 위험을 높여 삶에 부정적인 영향을 미칠 수도 있다.
- [0262] 수면 장애의 치료는 수면 장애의 유형과 근본 원인에 따라 다르다. 좋은 수면 위생을 유지하고, 건강한 수면 환경을 유지하고, 일관된 수면-각성 일정을 유지하는 것이 종종 1차 치료법으로 간주된다. 성공적이지 않으면 약물 치료나 심리 치료를 병행한다.
- [0263] 현재 제공되는 치료법은 모든 환자에게 효과가 있는 것은 아니며, 부작용이 있을 수 있으며 및/또는 적절한 치료 효과를 얻으려면 장기간 치료가 필요할 수 있다.
- [0264] 정신 장애나 신경계 장애와 관련된 수면 장애를 앓는 환자의 경우, 정신 또는 신경계 장애에 대한 알려진 치료법이 반드시 수면 장애를 개선하는 것은 아니다.
- [0265] 예를 들어, 수면 장애는 우울증과 같은 정신 장애와 자주 연관된다. 그러나 우울증 치료를 통해 반드시 우울증에 수반되는 수면 장애가 개선되는 것은 아니다. 대부분의 항우울제가 수면 구조에 영향을 미치는 것으로 입증되었지만, 일부 항우울제 계열은 수면을 개선하지만 다른 계열은 수면 장애를 일으킬 수 있다.
- [0266] 수면을 평가하기 위해 수면 시간, 수면 구조, 수면 잠복기, 밤새 깨어나는 빈도와 시간 등의 매개변수를 측정할 수 있다. 정량적 측정 항목은 다면수면기록법, 활동기록법, 수면 잠복기 측정 등의 객관적인 방법을 사용하거나 자가 보고 측정(설문지)을 통해 측정할 수 있다.
- [0267] 다면수면검사는 전문 병원에서 환자를 밤새 모니터링하는 기술이다. 눈의 움직임, 뇌와 근육 활동, 호흡 노력과

기류, 혈중 산소 수치, 신체 위치와 움직임, 코골이, 심박수 등 다양한 기능이 밤새도록 측정된다.

- [0268] 또 다른 양적 측정 방법은 활동학(actigraphy)이다. 운동 활동을 측정하기 위해 활동측정 센서(actimetry sensor)를 착용하는데, 이는 지속적으로 기록되어 수면-각성 주기를 평가하는 데 사용된다. 이 기술을 사용하면 환자는 자연스러운 수면 환경에서 필요한 데이터를 기록하는 동안에도 정상적인 일상 생활을 계속할 수 있다.
- [0269] 수면 잠복기는 다중 수면 잠복기 검사(multiple sleep latency test, MSLT)를 통해 측정할 수 있다. 이 테스트는 다양한 테스트 낮잠을 통해 사람이 잠이 드는 데 걸리는 시간을 객관적으로 측정한다. 평균적으로 10분 정도의 수면 잠복기는 정상으로 간주되며, 8분 미만은 수면 장애나 과도한 주간 졸음을 나타낸다. 뇌 활동에 대한 분석을 병행하면 수면 장애를 더욱 정확하게 진단하는 데 도움이 될 수 있다.
- [0270] 수면 평가 설문지는 수면 깊이에 대한 인식, 각성 어려움, 수면 후의 편안함과 같은 수면의 질 구성요소에 대한 평가를 수집할 뿐만 아니라, 동반 질환이나 약물 사용과 같이 수면의 질에 영향을 줄 수 있는 다른 요소도 평가한다. 인지 기능장애와 수면 장애는 연관되어 있기 때문에, 인지 기능장애가 종종 평가의 일부가 된다.
- [0271] 수면 경험의 질적 측면을 평가하는 것은 중요한데, 수면에 대한 양적 측정치가 정상 수준임에도 불구하고 수면에 대한 불만은 종종 지속될 수 있기 때문이다.
- [0272] 설문조사는 복잡한 임상 문제를 빠르고 정확하게 평가하는 데 도움이 될 뿐만 아니라, 환자의 진행 상황을 추적하는 데도 도움이 될 수 있다. 따라서 환자가 스스로 보고하는 수면 설문지는 임상에서 수면 장애를 평가하는 데 중요한 기반이 된다.
- [0273] 다양한 수면 질 지수가 알려져 있다. 다음 지수에는 일반적인 수면을 평가하는 설문지와 불면증, 과수면증, 일주기 리듬 장애 및 기면증을 각각 평가하는 설문지의 예가 포함되어 있다. 그러나 본 발명은 특정한 지수나 설문지의 사용에 국한되지 않는다.
- [0274] 일부 설문지는 며칠 또는 몇 주에 걸친 회상 기간(회상 창)을 사용한다. 이 방법은 수면 장애를 진단하는 데는 적합하지만, 치료 효과 평가, 특히 치료 후 효과가 빠르게 나타나는지를 평가하는 데 항상 적합한 것은 아니다. 몇몇 설문지의 경우 회상 기간을 수정하여 치료 후 기간을 반영하여 점수를 얻을 수 있다. 여기에서 구체적으로 논의되는 설문조사는 특정 질환을 앓고 있는 환자의 수면에 미치는 치료의 효과를 평가하기 위해 사용되며, 마지막 투여 후 급성 환각적 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는 회상 기간에 의존한다. 이 기준을 충족하기 위해, 필요한 경우 일반적으로 적용되는 회상 기간이 수정된다.
- [0275] 예를 들어, 수면의 질은 일반적으로 수면 질 척도(Sleep Quality Scale, SQS)와 수면-50(Sleep-50) 설문지를 통해 평가할 수 있다.
- [0276] 수면 질 척도(SQS)는 다양한 환자와 연구 대상 인구의 수면 질을 평가하는 데 적합한 일반적이고 효율적인 측정 방법을 달성하기 위한 포괄적인 평가 도구이다. 주의력, 집중력 저하 또는 기억력 문제와 같은 주간 증상에 대한 개별 질문(항목 15, "수면 부족으로 생각하기 어려움", 항목 19 "수면 부족으로 직장에서 실수를 함", 항목 21 "수면 부족으로 인해 사물을 더 쉽게 잊어버림", 항목 22 "수면 부족으로 직장에서 집중하기 어려움"), 수면 후 회복, 수면 시작 및 유지 문제, 깨어나기 어려움, 수면 만족도는 0("거의 없음")-3("거의 항상")으로 평가할 수 있으며, 점수가 높을수록 수면 문제가 심각함을 나타낸다(A. Shahid *et al.* (eds.), STOP, THAT and One Hundred Other Sleep Scales, Springer Science+Business Media, LLC 2012). 응답자에게는 지난달 또는 다른 적절한 리콜 기간 동안의 경험을 보고해 달라고 요청한다.
- [0277] 치료 성공은 점수의 감소로 나타난다.
- [0278] SLEEP-50 설문지는 일반 인구의 다양한 수면 장애를 선별하기 위해 고안된 50개 항목으로 구성되어 있다. 이 척도는 9개의 하위 척도로 구성되어 있으며, 수면과 관련된 가장 흔한 장애 및 불만 사항과 예컨대 수면 무호흡증, 불면증, 기면증, 다리 불안/주기적 다리 운동 장애, 일주기 리듬 수면 장애, 몽유병, 악몽, 수면에 영향을 미치는 요인, 및 수면 불만 사항이 일상 생활에 미치는 영향 등 진단에 필요한 요소를 반영한다. 응답자에게는 각 항목에 대해 1점("전혀 아니다")에서 4점("매우 그렇다")까지의 척도가 제공되고, 해당 진술문이 지난달이나 다른 적절한 회상 기간 동안의 경험과 얼마나 일치하는지 표시해 달라고 요청한다.
- [0279] 수면 장애를 진단하기 위해서는 특정 하위척도(예: 불면증)가 특정 차단점을 초과해야 할 뿐만 아니라 응답자는 일상 생활에 대한 수면 불만의 영향을 평가하는 하위척도에서 최소 3 또는 4(각각 "다소 많음" 또는 "매우 많음")의 차단점을 충족해야 한다(Spoormaker *et al.* Initial validation of the SLEEP-50 questionnaire.

Behav Sleep Med. 2005;3(4):227-46).

- [0280] 치료 성공은 (i) 점수의 감소, 바람직하게는 (ii) 차단값 이하로의 감소로 나타난다.
- [0281] 수면 장애를 평가하는 일반적인 설문지로 피츠버그 수면 질 지수(Pittsburgh Sleep Quality Index)가 있다. 기타 도구로는 불면증 심각도 지수, Espie 수면 장애 설문지, 환자 보고 결과 측정 정보 시스템(Patient Reported Outcomes Measurement Information System, PROMIS[®]) 수면 장애 등이 있다.
- [0282] 피츠버그 수면 질 지수(PSQI)는 전반적인 수면의 질과 수면 장애를 평가한다. PSQI는 19개 질문으로 구성된 자가평가 설문지이다. 응답자에게는 지난 한 달 동안 또는 다른 적절한 회상 기간 동안 특정 수면 장애를 얼마나 자주 경험했는지 표시해 달라고 요청한다.
- [0283] 19개의 자가 평가 질문은 수면 시간과 수면 잠복기에 대한 추정치, 특정 수면 관련 문제의 빈도와 심각성을 포함하여 수면의 질과 관련된 다양한 요소를 평가한다. 이 19개 항목은 7개 구성 점수로 그룹화된다: (1) 주관적 수면의 질; (2) 수면 잠복기; (3) 수면 시간; (4) 습관적 수면 효율성; (5) 수면 장애; (6) 수면제 사용; (7) 주간 기능 장애.
- [0284] 각 구성요소에는 0 내지 3점의 점수가 부여된다. 점수가 높을수록 수면 장애가 더 심각하다는 것을 나타낸다. 피츠버그 수면 질 지수에 대한 자세한 채점 지침은 Buysse *et al.* The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989 May;28(2):193-213의 부록에서 찾을 수 있다.
- [0285] 7개 구성 점수를 합산하면 0~21점 범위의 하나의 전체 점수가 나오는데, "0"은 어려움이 없음을 나타내고 "21"은 모든 영역에서 심각한 어려움을 나타낸다. 5점을 기준으로 하면 잠을 잘 못 자는 사람과 잘 자는 사람을 구분할 수 있다. 전반적 점수가 5점 초과인 경우, 환자가 최소 2개 영역에서 심각한 어려움을 겪고 있거나, 3개 영역 이상에서 중간 정도의 어려움을 겪고 있음을 나타낸다.
- [0286] PSQI를 사용하여 치료 결과를 평가하는 경우, 치료 성공은 (i) 점수 감소, 바람직하게는 (ii) 5점 이하로의 감소로 나타난다.
- [0287] 불면증 심각도 지수(Insomnia Severity Index, ISI)는 주관적인 수면의 질, 증상의 심각도, 수면에 대한 주관적인 만족도, 불면증이 일상 생활을 방해하는 정도(항목 3, "귀하는 귀하의 수면 문제가 일상 생활을 방해한다고 생각하는 정도(예: 주간 피로, 직장/일상 생활에서의 기능, 집중력, 기억력, 기분 등)"), 응답자가 다른 사람에 비해 불면증을 얼마나 눈에 띄게 느끼는지, 및 수면 문제로 인해 발생하는 전반적인 고통 수준과 관련된 간단한 설문지이다. 개별 응답은 0(=없음)에서 4(=매우)까지 점수를 매길 수 있으며, 총점이 높을수록 불면증이 더 심각하다는 것을 의미한다. 0~7점은 "임상적으로 의미 있는 불면증 없음"을 나타내고, 8~14점은 "임계치 미만의 불면증"을 의미하며, 15~21점은 "임상적 불면증(중등도)"을 의미하고, 22~28점은 "임상적 불면증(심각)"을 의미한다(A. Shahid *et al.*, loc.cit.). ISI에 대한 일반적인 회상 기간은 2주이지만, 다른 적절한 회상 기간을 여기에 사용할 수도 있다.
- [0288] 치료 성공은 (i) 점수의 감소, 예컨대 > 7점, 특히 > 8점으로 나타나며; 바람직하게는 (ii) 임상적으로 중요한 불면증에 대한 차단값 이하로 감소하는 것으로 나타난다.
- [0289] 에스피 수면 장애 설문지(Espie sleep disturbance questionnaire, SDQ)는 불면증에 대한 주관적인 경험을 평가한다. 불안/흥분, 정신적 과활동, 불면증의 결과, 수면 준비 부족에 대한 평가를 통해 SDQ는 수면 문제의 원인에 대한 신념을 구체적으로 다룬다. 응답자는 불면증에 대한 특정 진술이 자신의 경험을 얼마나 잘 나타내는 지 5점 척도를 사용하여 나타낸다. 1점은 "전혀 사실이 아니다"를 의미하고, 5점은 "매우 자주 사실이다"를 의미한다. 점수가 높을수록 불면증의 원인과 관련 요인에 대한 믿음이 더욱 기능 장애적임을 나타낸다(A. Shahid *et al.*, loc. cit.).
- [0290] 치료 성공은 점수의 감소로 나타난다.
- [0291] 환자 보고 결과 정보 시스템(PROMIS[®]) 수면 장애 도구는 수면 장애를 평가하는 보편적인 측정 도구이다. 이 도구는 장문과 4가지 짧은 형태(예: 4개, 6개, 8개 항목)로 구성되어 있으며, 7일 동안 수면의 질, 수면의 깊이, 잠들고 유지하는 데 어려움을 겪는지에 대한 자가 보고 인식을 평가한다.
- [0292] 각 항목은 5점 척도로 평가된다. 각 항목의 원점수를 합산하여 총 원점수를 구한다. 총 원점수는 변환표를 사용

하여 표준화된 T-점수로 변환된다.

- [0293] 치료 성공은 T-점수의 감소로 나타난다.
- [0294] 과다수면증이나 과다졸음증은 에프워스 졸음증 척도, 스탠포드 졸음증 척도 또는 특별성 과다수면증 심각도 척도를 통해 평가할 수 있다.
- [0295] 에프워스 졸음증 척도(Epworth Sleepiness Scale, ESS)는 전반적인 주간 졸음을 평가한다. 설문조사는 응답자에게 오후에 낮잠을 자거나 교통 체증으로 멈춘 차 안에 앉아 있는 등 상대적으로 활동이 없는 순간을 나타내는 8가지 상황에서 잠들 가능성이 얼마나 되는지 평가해 달라고 요청한다. 응답자는 0~3점 척도(0점은 "전혀 졸지 않음"을 의미하고 3점은 "졸릴 가능성이 높음"을 의미)를 사용하여 잠들 가능성을 평가한다. 점수 범위는 0~24점이며, 점수가 높을수록 주간 졸음증이 더 심각하다는 것을 의미한다. 10점의 차단 점수는 잠재적으로 임상적 수준에서 주간 졸음을 나타낸다(A. Shahid *et al.*, loc. cit.).
- [0296] 치료 성공은 (i) 점수의 감소, 바람직하게는 (ii) 10점 이하로의 감소로 나타난다.
- [0297] 스탠포드 졸음 척도는 특정 시간의 졸음을 평가하여 주관적으로 졸음을 측정하는 방법이다. 이 척도는 단 하나의 항목으로 구성되어 있으며, 응답자는 현재 자신이 느끼는 졸음 수준을 가장 잘 나타내는 7가지 진술문 중 하나를 선택해야 한다. 1(=활동적이고 활력이 넘침; 경계심이 강함; 완전히 깨어 있음)에서 7(=거의 몽상 상태; 곧 잠이 들음; 깨어 있으려는 노력 상실)까지의 척도는 졸음 수준을 평가하는 데 사용된다(A. Shahid *et al.*, loc. cit.).
- [0298] 치료 성공은 점수의 감소로 나타난다.
- [0299] 기면증은 파리 각성 장애 심각도 척도(Paris Arousal Disorders Severity Scale, PADSS)를 통해 평가할 수 있다.
- [0300] PADSS(Paris Arousal Disorders Severity Scale)는 기면증 행동을 나열하고 그 빈도를 평가하며 결과에 대한 평가를 포함하는 자기 평가 척도이다(Arnulf *et al.* A scale for assessing the severity of arousal disorders. Sleep. 2014 Jan 1;37(1):127-36).
- [0301] 치료 성공은 (i) 점수의 감소, 바람직하게는 (ii) 차단값 이하로의 감소로 나타난다.
- [0302] 수면 관련 호흡 장애를 평가하는 일반적인 설문지는 베를린 설문지이다(A. Shahid *et al.*, loc. cit.). 적절한 회수 기간도 선택할 수 있다.
- [0303] 치료 성공은 점수의 감소로 나타난다.
- [0304] 수면 관련 운동 장애를 평가하는 일반적인 설문지는 국제 불안다리 증후군 연구 그룹 평가 척도(International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale)이다. 10문항으로 구성된 설문조사는 응답자들에게 리커트 형 평가를 사용하여 지난주 동안 장애가 얼마나 극심하게 영향을 미쳤는지 표시하도록 요청한다. 질문은 장애 증상(성격, 강도, 빈도)과 그 영향(수면 문제, 일상 생활 기능 장애, 그에 따른 기분 변화)의 두 가지 범주로 나눌 수 있다. 각 질문에서 응답자는 RLS에 대한 경험을 0~4점 척도로 평가해야 하며, 4점은 가장 심각하고 빈번한 증상을 나타내고 0점은 가장 덜 심각한 증상을 나타낸다. 총점은 0점에서 40점까지이다. 이 도구는 우수한 심리측정적 특성을 지닌 간략한 척도이므로, 치료 결과에 대한 선별 및 평가를 포함한 다양한 연구와 임상적 목적에 적합할 수 있다. (A. Shahid *et al.*, loc. cit.).
- [0305] 치료 반응은 점수의 감소를 통해 평가할 수 있다.
- [0306] 치료 반응은 다면수면기록법이나 활동기록법과 같은 위에서 언급한 정량적 측정법 및/또는 위에서 언급한 설문지를 사용하여 평가할 수 있다. 각 수면 척도에 따라 총 점수가 상당히 감소하거나 증가하거나, 유행률, 빈도, 일상 생활에 미치는 영향이 각각 상당히 감소하는 것은 수면 장애가 치료로 개선되었음을 나타낸다.
- [0307] 불면증으로 인한 인지 기능장애는 위에서 논의한 바와 같이 수면 평가 설문지, 예를 들어 SQS나 ISI를 통해 평가된다.
- [0308] 인지 기능장애를 평가하는 일반적인 테스트로는 몬트리올 인지평가(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)와 MATRICS 합의 인지 배터리(MATRICS Consensus Cognitive Battery, MCCB)가 있다.
- [0309] 수면 장애 환자의 병태생리학과 잠재적 보상 메커니즘에 대한 이해를 높이기 위해 휴식 상태 fMRI가 널리 적용

되었다.

- [0310] 변화된 휴식 상태 네트워크는 불면증, 과수면증, 일주기 리듬 장애, 기면증, 수면 관련 호흡 장애, 수면 관련 운동 장애에서 발견될 수 있다.
- [0311] 불면증 환자의 경우 기본 모드 네트워크(DMN)와 두드러짐 네트워크 내에서 연결성이 제대로 작동하지 않는 현상이 관찰되는데, 이는 감정적, 감각적 자극의 감지와 통합에 관여한다. 연구에 따르면 이러한 네트워크에는 감정적 상태와 신체적 상태를 통합하는 중요한 영역이 포함되어 있으며, 이러한 네트워크와 다른 뇌 영역 간 또는 네트워크 내부에서 발생하는 연결성의 기능 장애가 환자의 각성 상태, 주관적 고통, 수면 연속성의 저하를 초래할 수 있다.
- [0312] 예를 들어, 건강한 피험자의 수면 부족은 기본 모드 네트워크, 등쪽 주의 네트워크 및 두드러짐 네트워크 내부 및/또는 네트워크 간의 기능적 연결성 변화를 초래하며 이러한 뇌 기능적 연결성 변화는 알츠하이머병 환자의 취약성 패턴과 다소 유사하다.
- [0313] 과잉 졸음증 환자의 경우 기본 모드 네트워크가 영향을 받는다. 예를 들어, 특발성 과다 졸음증의 경우, 뚜렷한 DMN 허브(전두엽 피질과 내측 전두엽 피질)가 상당한 변화를 보이며, DMN의 기능적 연결성은 자가 보고 졸음의 심각도와 상관 관계가 있다.
- [0314] 야간 근무 간호사와 주간 근무 간호사의 차이점을 조사한 연구에 따르면, 일주기 리듬의 부정맥이 수면 조절과 반응성, 경계성과 같은 인지 기능에 관여하는 소뇌의 휴식 상태 기능 변화에 영향을 미치는 것으로 나타났다. 게다가, DMN의 기능적 연결성은 초기 및 후기 일주기 표현형에서 근본적으로 다르다. 다른 형태의 수면 장애와 마찬가지로, 일주기 리듬 장애는 뇌의 기능적 연결성에 변화를 초래할 수 있다. 다양한 생체 리듬 장애 질환에서 휴식 상태의 뇌 기능적 연결성이 변화하는 것으로 보고되었다.
- [0315] 기면증 증상이 나타나는 동안에는 기능적 뇌 영상을 촬영하는 것이 기술적으로 어렵지만, 비-REM 기면증에 해당하는 각성 장애에서는 전두엽에서 차이가 관찰되었다.
- [0316] 전두엽은 시각적, 청각적, 체감적 정보를 분석하고 통합하며 움직임을 모니터링하는 역할을 한다. 전두엽은 DMN의 하위영역이다. 따라서, 기면증 환자의 경우 기본 모드 네트워크가 영향을 받는다.
- [0317] 중추성 수면 무호흡증과 같은 수면 관련 호흡 장애를 앓는 환자를 대상으로 한 휴식 상태 fMRI 연구는 심각한 전반적 및 지역적 연결성 결손을 나타내며, 특히 기본 모드 네트워크(DMN)와 각성 및 감각 운동 시스템에 관련된 영역에서 결손이 나타났다. 수면 관련 운동 장애, 예를 들어 수면 중 주기적 사지 운동은 기본 모드 네트워크의 하위 영역인 전두엽 운동 제어 경로의 변화에 의해 반영된다. 또한 소뇌와 시상의 활동이 관찰되었으며, 적색핵과 뇌간의 추가적인 활성화도 관찰되었다.
- [0318] 많은 경우, 수면 조절에 관여하는 휴식 상태 네트워크가 인지에도 관여한다. 따라서, 본 발명에 따르면, 본 발명에 따른 치료법을 통해 이러한 네트워크에 영향을 미치는 것은 수면 장애를 개선하는 데 도움이 될 것이고, 치료를 받는 환자가 인지 기능장애를 앓고 있는 경우 인지 기능장애도 개선할 수 있다.
- [0319] 치료 저항성 우울증(TRD)이나 산후 우울증(PPD)을 앓는 환자를 대상으로 한 연구의 임상 데이터는 5-MeO-DMT를 투여하면 수면 장애를 성공적으로 치료할 수 있다는 것을 확인시켜 준다.
- [0320] 아래 예시 섹션에서 더 자세히 설명되어 있는 TRD 연구에서는 불면증을 반영하는 MADRS 항목인 "수면 감소"가 평가되었다.
- [0321] MADRS 항목인 "수면 감소"는 피험자가 평소에 경험하는 수면 패턴과 비교했을 때 수면 지속 시간이나 수면 깊이가 줄어든 것을 나타낸다. 피험자가 평소처럼 잠을 자는 경우 0점이 부여된다. 2점은 잠이 드는 데 약간 어려움이 있거나, 잠이 약간 줄거나 얇거나 불규칙하다는 것을 나타낸다. 4점은 수면 시간이 2시간 이상 단축되거나 중단되었다는 것을 의미한다. 6점은 2 내지 3시간 미만의 수면을 취했다는 것을 의미한다.
- [0322] 개별화된 복용 요법을 받은 연구 그룹에서 8명의 환자 모두의 MADRS 항목 "수면 감소"에 대한 집계 점수는 기준선에서 25점이었다. 치료 후 1일차에는 수면에 대한 치료의 영향을 평가하는 가장 빠른 시점이 12점으로 단축되었으며, 이는 13점 또는 52%의 개선에 해당한다. 치료 후 7일차에는 9로 감소하였는데, 이는 16점 또는 64%의 개선에 해당한다.
- [0323] 12 mg 그룹에서, 4명의 환자 모두의 MADRS 항목 "수면 감소"에 대한 집계 점수는 기준선에서 12점이었다. 치료 후 1일차에는 10으로 감소하였는데, 이는 2점 또는 17%의 개선에 해당한다. 치료 후 7일차에는 6으로 감소하였

는데, 이는 6점 또는 50%의 개선에 해당한다.

- [0324] 따라서 수면 장애와 특히 관련이 있는 척도 항목인 "수면 감소"의 점수가 현저히 향상되었다. 발명자들은 5-MeO-DMT가 수면 장애, 특히 정신 장애나 신경계 장애를 앓는 환자의 수면 장애를 치료하는 데 사용될 수 있다는 결론을 내렸다.
- [0325] 수면 장애, 특히 불면증 및 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지 기능장애가 감소하거나 사라지고 수면 장애, 특히 불면증이 개선된다.
- [0326] 수면 장애, 특히 불면증을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0327] 수면 장애, 특히 불면증을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0328] 수면 장애, 특히 불면증을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 수면 질 척도(SQS) 항목 15, 19, 21 및/또는 22의 점수가 최소한 개선되는 것으로 반영되며, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않으며 평가 시점까지 지속된다.
- [0329] 수면 장애, 특히 불면증을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 SQS 항목 15, 19, 21 및/또는 22의 점수 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 24시간 이내에 발생하며, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않으며 평가 시점까지 지속된다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 SQS 항목 15, 19, 21 및/또는 22의 점수 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일; 특히 적어도 14일; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되며, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않으며 평가 시점까지 지속된다.
- [0330] 수면 장애, 특히 불면증을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 불면증 심각도 지수(ISI) 항목 3의 점수가 최소한 개선되는 것으로 반영되며, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않으며 평가 시점까지 지속된다.
- [0331] 수면 장애, 특히 불면증을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 ISI 항목 3의 점수 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 24시간 이내에 발생하며, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않으며 평가 시점까지 지속된다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 ISI 항목 3의 점수 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일; 특히 적어도 14일; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되며, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않으며 평가 시점까지 지속된다.
- [0332] 수면 장애, 특히 불면증을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 몬트리올 인지 평가(MoCA) 점수의 개선을 통해 반영된다.
- [0333] 수면 장애, 특히 불면증을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 수면 장애, 특히 불면증을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0334] 수면 장애, 특히 불면증을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1

일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 MATRICS 합의 인지 배터리(MCCB) 점수 또는 그 구성 점수 중 하나 이상의 개선을 통해 반영된다.

- [0335] 수면 장애, 특히 불면증을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MCCB 점수 또는 그 구성 점수 중 하나 이상의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 수면 장애, 특히 불면증을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MCCB 점수 또는 그 구성 점수 중 하나 이상의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0336] 위에서 언급한 것처럼, 수면 장애를 앓는 환자에게는 인지 기능장애가 중요한 측면이다. 따라서 인지 기능장애가 개선되면 수면 장애도 개선될 것이다. 인지 기능장애는 수면 장애의 다른 측면에도 영향을 미치기 때문에, 발명자들은 인지 기능장애에서 관찰된 개선이 수면 장애, 특히 불면증의 전반적인 개선에도 기여할 것이라고 결론지었다.
- [0337] 특발성 수면 장애의 경우, 임상적 반응은 임상적 전반적 인상 - 심각도(Clinical Global Impression - Severity, CGI-S) 점수의 감소로 나타날 수 있다. 본 발명에 따르면, CGI-S 점수의 감소는 CGI-S가 최소 1만큼 감소한다는 것을 의미한다. CGI-S는 최소 2만큼 감소하거나 0점이 되는 것이 좋다. 특히 CGI-S가 최소 3만큼 감소하거나 0점이 되는 것이 좋다.
- [0338] 특발성 수면 장애의 개선은 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예컨대 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0339] 특발성 수면 장애의 개선은 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 24시간 이내에 발생한다.
- [0340] 특발성 수면 장애의 개선은 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0341] 특발성 수면 장애의 경우, 수면 장애 개선은 임상 전반적 인상-개선(CGI-I) 점수 또는 환자 전반적 인상-개선(PGI-I) 점수에서 "매우 개선됨" 점수 이상으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 24시간 이내에 발생한다.
- [0342] 특발성 수면 장애의 경우, 수면 장애 개선은 CGI-I 점수 또는 PGI-I 점수에서 "매우 개선됨" 점수 이상으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0343] 수면 장애의 개선 여부는 위에 언급한 대로 수면의 질이나 양의 변화를 반영하는 다른 척도, 예를 들어 피츠버그 수면 질 지수(PSQI)를 통해서도 평가할 수 있다.
- [0344] PSQI를 사용하여 치료 결과를 평가하는 경우, 치료 성공은 (i) 점수 감소, 바람직하게는 (ii) 5점 이하로의 감소로 나타난다.
- [0345] 수면 장애의 개선은 PSQI 점수의 감소, 특히 5 이하로의 감소로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 24시간 이내에 발생하며, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않으며 평가 시점까지 지속된다.
- [0346] 수면 장애의 개선은 PSQI 점수의 감소로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일; 특히 적어도 14일; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되며, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않으며 평가 시점까지 지속된다.
- [0347] 수면 장애의 개선은 PSQI 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰되며, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않으며 평가 시점까지 지속된다.
- [0348] 인지 기능장애와 수면 장애, 특히 불면증은 정신 및 신경계 장애와 밀접한 관련이 있다. 인지 기능장애와 수면 장애, 특히 불면증은 모두 예를 들어 다음과 같은 우울증 에피소드를 특징으로 하는 장애와 같은 정신 또는 신경계 장애에서 발현한다: 중증 우울 장애(MDD), 산후 우울증(PPD), 지속성 우울 장애, 계절성 정서 장애(SAD) 및 양극성 장애(BD), 예를 들어 I형 양극성 장애 및 II형 양극성 장애; 불안 장애, 예를 들어 분리 불안 장애,

광장 공포증, 전반성 불안 장애(GAD), 사회 불안 장애(SAD), 공황 장애 및 공포증, 물질/약물 유발 불안 장애; 신체 증상 장애; 강박증 및 관련 장애, 예를 들어 강박 장애(OD) 및 신체 변형 장애(BDD); 신체형 장애, 예를 들어 신체 변형 장애(BDD); 강박 장애(OD); 외상 후 스트레스 장애(PTSD); 통증 장애, 예를 들어 만성 통증, 섬유근육통 및 편두통; 정신 활성 물질 사용으로 인한 정신 및 행동 장애, 예를 들어 물질 사용 장애(SUD); 정신병적 장애, 예를 들어 정신분열증; 헌팅턴병; 파킨슨병; 또는 분열형 인격 장애; 치매, 예를 들어 알츠하이머 치매(AD), 파킨슨병 치매(PDD), 루이소체 치매, 혈관성 치매, 전두측두엽 치매; 파킨슨병(PD); 헌팅턴병(HD); 섭식 장애; 주의력 결핍 과잉 행동 장애(ADHD); 성격 장애, 예를 들어 분열형 인격 장애 및 경계성 성격 장애; HIV, 외상성 뇌 손상 또는 COVID 후유증과 관련된 정신 장애 또는 신경계 장애.

[0349] 인지 기능장애와 수면 장애, 특히 불면증은 모두 정신 또는 신경계 질환, HIV, 외상성 뇌 손상 또는 COVID 후유증으로 이어지는 의학적 건강 상태; 및 특정되지 않은 신경인지장애에서도 발생한다.

[0350] 본 발명에 따른 치료는 인지 기능장애와 수면 장애, 특히 불면증이 모두 개선되고, 나아가 위에 나열된 예와 같은 관련된 정신 또는 신경계 장애가 개선되며, 또한 위에 설명된 특정 의학적 건강 상태와 관련된 정신 또는 신경계 상태가 개선되고, 지정되지 않은 신경인지장애가 개선된다.

[0351] **인지 기능장애 그리고 정신 및 신경계 장애 치료**

[0352] 정신 장애 또는 신경계 장애와 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자의 경우, 본 발명에 따른 인지 기능장애 치료는 인지 기능장애와 관련된 질환의 개선으로 이어진다.

[0353] 인지 기능장애는 개인이 겪을 수 있는 다른 질환, 장애 또는 증상과 무관하게 치료가 필요한 상태로 간주될 수 있지만, 여러 가지 정신 질환과 신경계 질환이 인지 기능장애와 관련이 있다. 주목할 점은, 인지 기능장애와 정신 장애 사이의 관계가 양방향이라는 것이다. 정신 장애가 인지 기능에 부정적인 영향을 미칠 수 있을 뿐만 아니라, 인지 기능장애는 정신 또는 신경계 질환의 발병, 진행 및 예후에 영향을 미치는 요인이 될 수도 있다.

[0354] 많은 경우, 인지 기능장애를 유발하는 휴식 상태 네트워크도 위에 나열된 상태에 관여한다.

[0355] 5-MeO-DMT는 휴식 상태 네트워크의 기존 기능적 연결 패턴을 방해할 수 있는 능력이 있다. 이러한 혼란으로 인해 네트워크가 다시 연결되면서 병적인 연결불량 뇌 연결이 재설정된다. 새롭고 건강한 기능적 연결이 형성되어 지속적인 효과가 나타난다.

[0356] **우울증 에피소드를 특징으로 하는 장애**

[0357] 우울증 에피소드를 특징으로 하는 장애는 여러 가지가 있다.

[0358] 우울증 에피소드는 기분이 우울하거나 대부분 활동에서 즐거움을 상실하는 기간이다.

[0359] 예를 들어, DSM-V에 따르면, 중증 우울증 에피소드는 같은 2주 기간 동안 5개 이상의 증상이 존재하고 이전 기능과의 변화를 나타내는 것을 특징으로 하며; 증상 중 하나 이상은 (1) 우울한 기분 또는 (2) 흥미 또는 즐거움의 상실이다.

[0360] 우울증 에피소드를 특징으로 하는 장애를 앓는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓을 수 있다.

[0361] 인지 기능장애는 우울증 에피소드를 특징으로 하는 장애를 앓는 환자에게 발생한다. 여기에는 실행 기능, 학습 및 기억력, 처리 속도는 물론 집중력과 주의력의 손상도 포함된다.

[0362] 인지 기능장애는 우울증 에피소드를 특징으로 하는 장애에 대한 진단 기준으로 포함된다. 이는 브리티시 컬럼비아 인지 불만 목록(British Columbia Cognitive Complaints Inventory, BC-CCI)을 통해 평가되거나 HAM-D 또는 MADRS를 결정하는 일부로 평가될 수 있다.

[0363] 몽고메리-아스버그 우울증 평가 척도(Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MADRS)는 기분 장애 환자의 우울증 에피소드 심각도를 측정하는 데 사용되는 10문항으로 구성된 진단 설문지이다. MADRS 점수가 높을수록 우울증이 더 심각하다는 것을 나타낸다.

[0364] 문항은 명백한 슬픔, 보고된 슬픔, 내면적 긴장, 수면 감소, 식욕 감소, 집중력 저하, 무기력함, 감정 불능, 비관적인 생각, 자살 생각으로 구성되었으며 각 문항은 0 내지 6점의 점수를 받는다. 전체 점수는 0 내지 60점의 범위이다.

[0365] 집중력 저하는 생각을 집중하는데 어려움이 있고 집중력이 극도로 부족하여 무력해지는 상태로, "집중하는 데 어려움 없음"(=0), "생각을 집중하는데 가끔 어려움"(=1, 2 또는 3), "집중하고 생각을 유지하는 데 어려움이

있어 독서나 대화 능력이 저하됨"(=3, 4 또는 5)에서 "큰 어려움 없이 독서나 대화가 불가능함"(=6)까지 평가한다.

- [0366] 해밀턴 우울증 평가 척도(Hamilton Rating Scale for Depression, HAM-D)를 통해 임상적 환자는 환자 집단의 기분 장애의 특성과 심각성을 평가할 수 있다. 이 척도는 21개 문항으로 구성되어 있으나, 채점에는 처음 17개 문항(우울한 기분; 죄책감; 자살; 초기 불면증; 야간 불면증; 지연된 불면증; 일과 관심사; 지체; 불안; 정신적 불안; 신체 불안; 위장관 신체 증상; 일반 신체 증상; 생식기 증상; 건강 불안증; 체중 감소; 통찰력)만 사용된다.
- [0367] 대부분 질문의 점수 범위는 0 내지 4점이며, 4점은 우울증의 징후가 더 심각함을 나타낸다. 몇몇 질문의 범위는 최대 2까지만 가능하다. 총점을 집계하여 이전 점수와 비교하거나 미리 정의된 합격점수와 대조할 수 있다.
- [0368] "지체" 항목의 맥락에서, 설문지는 사고와 언어의 느림, 집중력 저하, 운동 활동 감소 등을 평가한다.
- [0369] 브리티시 컬럼비아 인지 불만 목록(BC-CCI)은 특히 우울증 에피소드를 특징으로 하는 장애가 있는 환자의 인지적 어려움을 평가하는 신속한 선별 자가 평가 도구이다.
- [0370] 척도는 지난 7일 동안 집중력, 기억력, 사고 표현, 단어 찾기, 사고의 속도 저하, 문제 해결의 어려움과 관련된 인식된 문제점을 평가하는 6개 항목으로 구성되어 있다. 각 항목에 대한 점수(0점: 전혀 아님, 3점: 매우 많음)를 합산하여 총점 0점에서 18점 사이가 되며; 점수가 높을수록 인지적 문제가 심각함을 나타낸다.
- [0371] 예를 들어, 우울증 에피소드를 특징으로 하는 장애를 앓는 환자의 인지 기능장애는 정신과적 인지 장애 검사(Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry, SCIP), 몬트리올 인지 평가(MoCA) 또는 MATRICS 합의 인지 배터리(MCCB) 점수나 그 구성 점수 중 하나 이상을 사용하여 평가할 수도 있다.
- [0372] 우울증 에피소드를 특징으로 하는 장애를 앓는 환자의 경우, 처리, 조절, 감정 기억, 반추와 관련된 인지 과정, 집중력 및 생리적 각성에 영향을 미치는 여러 뇌 영역 내부 및/또는 영역 간의 기능적 연결성이 변화된 것으로 관찰된다.
- [0373] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여, 우울증 에피소드를 특징으로 하는 장애 및 연관된 인지 기능장애를 앓는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지 기능장애가 감소하거나 사라지고 우울증 에피소드를 특징으로 하는 장애가 개선된다.
- [0374] 우울증 에피소드를 특징으로 하는 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0375] 우울증 에피소드를 특징으로 하는 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0376] 특히 집중력 저하의 우울증 에피소드를 특징으로 하는 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 MADRS 항목 집중력 저하 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0377] 특히 집중력 저하의 우울증 에피소드를 특징으로 하는 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MADRS 항목 집중력 저하 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 특히 집중력 저하의 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MADRS 항목 집중력 저하 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0378] 특히 지체(retardation)의 우울증 에피소드를 특징으로 하는 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 HAM-D 항목 지체의 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0379] 특히 지체의 우울증 에피소드를 특징으로 하는 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 HAM-D

항목 지체 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 HAM-D 항목 지체 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.

[0380] 우울증 에피소드를 특징으로 하는 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 정신과적 인지 장애 검사(Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry, SCIP) 점수의 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.

[0381] 우울증 에피소드를 특징으로 하는 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 SCIP 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 SCIP 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.

[0382] 특히 집중력 저하의 우울증 에피소드를 특징으로 하는 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 몬트리올 인지 평가(MoCA) 점수의 개선을 통해 반영된다.

[0383] 특히 집중력 저하의 우울증 에피소드를 특징으로 하는 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 우울증 에피소드를 특징으로 하는 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.

[0384] 특히 집중력 저하의 우울증 에피소드를 특징으로 하는 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 MATRICS 합의 인지 배터리(MCCB) 점수 또는 그 구성 점수 중 하나 이상의 개선을 통해 반영된다.

[0385] 특히 집중력 저하의 우울증 에피소드를 특징으로 하는 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MCCB 점수 또는 그 구성 점수 중 하나 이상의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 우울증 에피소드를 특징으로 하는 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MCCB 점수 또는 그 구성 점수 중 하나 이상의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.

[0386] 위에서 언급한 대로, 인지 기능장애는 우울증 에피소드를 특징으로 하는 장애와 밀접한 관련이 있다. 그러므로 인지 기능장애가 개선되면 우울증 에피소드를 특징으로 하는 장애도 개선될 것이다. 인지 기능장애는 우울증 에피소드를 특징으로 하는 장애의 다른 측면에도 영향을 미치므로, 발명자들은 인지 기능장애의 개선, 특히 집중력 저하의 감소 또는 제거가 우울증 에피소드를 특징으로 하는 장애의 전반적인 개선에도 기여할 것이라고 결론지었다.

[0387] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 우울증 에피소드를 특징으로 하는 장애의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.

[0388] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 우울증 에피소드를 특징으로 하는 장애의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 우울증 에피소드를 특징으로 하는 장애의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.

[0389] **중증 우울 장애(Major Depressive Disorder, MDD)**는 지속적인 슬픔과 흥미 상실을 유발하는 기분 장애이다. 이

는 사람의 느낌, 생각, 행동에 영향을 미치며 다양한 정서적, 신체적 문제로 이어질 수 있다.

- [0390] MDD를 앓는 환자는 치료 저항성 형태의 장애 (TRD)를 앓을 수 있다.
- [0391] 인지 기능장애는 중증 우울 장애(MDD) 환자에게 흔히 나타나며 기억, 실행 기능, 주의, 감정 처리를 포함한 여러 인지 영역에 걸쳐 나타난다.
- [0392] 실행 기능, 학습 및 기억, 처리 속도, 집중력 및 주의력의 장애는 심리사회적 및 직업적 영역에서 비정상적으로 나쁜 예후와 관련이 있다. MDD 환자의 경우, 인지 기능장애는 기능 장애의 주요 매개체이며, 특히 직장에서의 성과에 영향을 미친다. 특히 주의력 장애는 일상 생활에 부정적인 영향을 미치며 임상적 결과도 좋지 않다.
- [0393] 인지 기능장애는 MDD의 진단 기준으로 포함되며, 특히 사고력이나 집중력 저하가 포함된다. 연관된 인지 문제는 실행 기능, 학습 및 기억력, 처리 속도는 물론 집중력과 주의력의 손상을 포함한다. 주의력 장애는 일상 생활에 부정적인 영향을 미치며 임상적 결과도 좋지 않다. 인지 기능장애는 심리사회적, 직업적 영역에서 비정상적으로 나쁜 예후와 관련이 있다.
- [0394] MDD를 앓는 환자의 인지 기능장애는 브리티시 컬럼비아 인지 불만 목록(British Columbia Cognitive Complaints Inventory, BC-CCI)을 통해 평가되거나 HAM-D 또는 MADRS를 결정하는 일부로 평가될 수 있다. 또한 정신과적 인지 장애 검사(Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry, SCIP), 몬트리올 인지 평가(MoCA), 또는 MATRICS 합의 인지 배터리(MCCB) 점수나 그 구성 점수 중 하나 이상을 사용하여 평가할 수도 있다.
- [0395] MDD를 앓는 환자의 경우 DMN, 현재성 네트워크, 및 실행 제어 네트워크 등 여러 휴식 상태 네트워크 간의 연결성과 조절에 기능장애가 관찰된다. 기능적 연결성은 건강한 대조군에서 관찰된 것과 상당히 다르다.
- [0396] 더 구체적으로, 처리, 조절, 감정 기억, 반추와 관련된 인지 과정, 집중력 및 생리적 각성에 영향을 미치는 여러 뇌 영역 내부 및/또는 영역 간의 기능적 연결성이 변화된 것으로 관찰된다.
- [0397] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여, MDD 및 연관된 인지 기능장애를 앓는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지 기능장애가 감소하거나 사라지고 MDD가 개선된다.
- [0398] MDD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0399] MDD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0400] 특히 집중력 저하의 MDD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 MADRS 항목 집중력 저하 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0401] 특히 집중력 저하의 MDD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MADRS 항목 집중력 저하 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 특히 집중력 저하의 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MADRS 항목 집중력 저하 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0402] MDD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 HAM-D 항목 지체의 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0403] MDD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 HAM-D 항목 지체 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 HAM-D 항목 지체 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.

- [0404] MDD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 정신과적 인지 장애 검사(Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry, SCIP) 점수의 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0405] MDD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 SCIP 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 SCIP 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0406] MDD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 몬트리올 인지 평가(MoCA) 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0407] MDD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0408] MDD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 MATRICS 합의 인지 배터리(MCCB) 점수 또는 그 구성 점수 중 하나 이상이 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0409] MDD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MCCB 점수 또는 그 구성 점수 중 하나 이상의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MCCB 점수 또는 그 구성 점수 중 하나 이상의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0410] 위에서 언급한 대로, 인지 기능장애는 MDD와 밀접한 관련이 있다. 따라서 인지 기능장애가 개선되면 MDD도 개선될 것이다. 인지 기능장애는 MDD의 다른 측면에도 영향을 미치므로, 발명자들은 인지 기능장애의 개선, 특히 집중력 저하의 감소 또는 제거가 MDD의 전반적인 개선에도 기여할 것이라고 결론지었다.
- [0411] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 MDD의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0412] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 MDD의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 MDD의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0413] **산후 우울증(PPD)**은 임신 중 또는 출산 후 4주 이내에 발생하는 극심한 기분 장애이다. 50%가 넘는 여성이 출산 후 단기적인 우울증이나 눈물을 흘릴 수 있지만, 일부 여성은 PPD를 겪을 수 있다. 역학 연구에 따르면 PPD 유병률은 약 15%인 것으로 추정된다.
- [0414] PPD를 앓는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓을 수 있다.
- [0415] PPD는 인지에도 영향을 미친다. 많은 PPD 환자들은 일상 생활을 방해할 만큼 기억력 저하를 자주 호소한다.
- [0416] 산후 우울증은 산모의 전반적인 웰빙에 영향을 미칠 뿐만 아니라 산모가 자녀와 상호작용하는 방식과 그에 따른 자녀의 발달에도 영향을 미친다.
- [0417] PPD를 앓는 환자의 인지 기능장애는 브리티시 컬럼비아 인지 불만 목록(British Columbia Cognitive Complaints Inventory, BC-CCI)을 통해 평가되거나 HAM-D 또는 MADRS를 결정하는 일부로 평가될 수 있다. 또한

정신과적 인지 장애 검사(Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry, SCIP), 몬트리올 인지 평가(MoCA) 또는 MATRICS 합의 인지 배터리(MCCB) 점수나 그 구성 점수 중 하나 이상을 사용하여 평가할 수도 있다.

- [0418] PPD 환자의 경우 자기 조절, 공감, 감정, 인지에 중요한 뇌 영역의 신경 활동에 상당한 변화가 관찰되었다. PPD는 휴식 상태 네트워크의 연결성 장애와 관련이 있으며, 예를 들어, 기본 모드 네트워크와 전두두정엽 네트워크 내부 및/또는 이들 네트워크 간에서 발생한다.
- [0419] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여, PPD 및 연관된 인지 기능장애를 앓는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지 기능장애가 감소하거나 사라지고 PPD가 개선된다.
- [0420] PPD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0421] PPD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0422] 특히 집중력 저하의 PPD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 MADRS 항목 집중력 저하 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0423] 특히 집중력 저하의 PPD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MADRS 항목 집중력 저하 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 특히 집중력 저하의 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MADRS 항목 집중력 저하 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0424] PPD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 HAM-D 항목 지체의 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0425] PPD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 HAM-D 항목 지체 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 HAM-D 항목 지체 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0426] PPD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 정신과적 인지 장애 검사(Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry, SCIP) 점수의 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0427] PPD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 SCIP 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 SCIP 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0428] PPD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 몬트리올 인지 평가(MoCA) 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0429] PPD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투

여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.

- [0430] PPD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 MATRICS 합의 인지 배터리(MCCB) 점수 또는 그 구성 점수 중 하나 이상이 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0431] PPD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MCCB 점수 또는 그 구성 점수 중 하나 이상의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MCCB 점수 또는 그 구성 점수 중 하나 이상의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0432] 위에서 언급한 대로, 인지 기능장애는 PPD와 밀접한 관련이 있다. 따라서 인지 기능장애가 개선되면 PPD도 개선될 것이다. 인지 기능장애는 PPD의 다른 측면에도 영향을 미치므로, 발명자들은 인지 기능장애의 개선, 특히 집중력 저하의 감소 또는 제거가 PPD의 전반적인 개선에도 기여할 것이라고 결론지었다.
- [0433] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 PPD의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0434] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 PPD의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 PPD의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0435] 인지 기능장애는 또한 모성 기능에도 영향을 미친다.
- [0436] 예를 들어, 모성 기능은 모성 기능 바킨 지수(Barkin Index of Maternal Functioning, BIMF)를 사용하여 평가할 수 있다. 이 지수는 출산 후 1년 동안의 기능을 측정하기 위해 고안되었다. BIMF는 20개 항목으로 구성된 자기 보고형 기능 측정 도구이다. 각 항목에는 0 내지 6점 사이의 점수가 매겨져 최대 총점은 120점이다. 점수가 높을수록 모성 기능이 더 좋은 것으로 평가된다.
- [0437] BIMF는 산후 기간 동안 어머니의 주요 기능적 영역을 자기 관리, 유아 돌보기, 모자 상호작용, 어머니의 심리적 안녕, 사회적 지원, 관리 및 적응으로 구분한다.
- [0438] BIMF가 95 이하인 경우 모성 기능이 약간 손상된 것으로 간주되고, BIMF가 80점 이하인 경우 모성 기능이 손상된 것으로 간주되며, BIMF가 65점 이하인 경우 모성 기능이 심각하게 손상된 것으로 간주된다.
- [0439] 발명자들은 MADRS 항목인 "집중력 저하" 점수의 증가가 산모 기능(영아와의 상호작용과 관련된 산모의 역량 및 산모의 자기관리)에 부정적인 영향을 미친다는 것을 밝혀냈다.
- [0440] MADRS 항목 "집중력 저하"의 점수가 증가하면 영유아 보육 및 관리가 어려워진다. 반대로, 이 MADRS 항목에 대한 개선은 산모 기능, 특히 BIMF 기능 영역인 유아 보육 및/또는 관리의 개선으로 이어진다.
- [0441] 발명자들은 5-MeO-DMT를 사용하면 PPD 환자의 인지 기능을 개선하고, 특히 집중력 저하를 줄이거나 없앨 수 있다는 결론을 내렸다.
- [0442] 발명자들은 나아가 PPD 환자를 치료하여 집중력 저하를 줄이거나 없애면 MADRS 총점이 감소할 뿐 아니라 BIMF 점수가 증가하여 모성 기능이 향상된다는 결론을 내렸다.
- [0443] BIMF 총점은 10% 이상, 바람직하게는 20% 이상 개선된다.
- [0444] PPD를 앓는 환자에서 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 BIMF 총점이 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0445] PPD를 앓는 환자에서 모성 기능의 개선은 BIMF 총점의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 6일 이내에 발생한다. 모성 기능의 개선은 BIMF 총점의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 14일

동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.

[0446] **지속성 우울증 장애**

[0447] 지속성 우울증 장애는 기분 부전증이라고도 불리며, 만성적인 우울증의 한 형태이다. 우울증이 적어도 2년 이상, 대부분의 날에 하루 종일 나타나면 우울증으로 진단한다. 증상이 없는 기간은 2개월 미만이다.

[0448] 우울증이 있는 경우 다음 중 두 가지 이상이 나타나야 한다: 1. 절망감; 2. 에너지가 낮거나 피로; 3. 자존감이 낮음; 4. 수면이 감소(불면증)하거나 증가(과다수면증); 5. 식욕이 없거나 과식; 6. 결정을 내리는 데 어려움이 있거나 집중력이 떨어짐.

[0449] 지속성 우울증 장애를 앓는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓을 수 있다.

[0450] 인지 기능장애는 지속성 우울증 장애 환자에게 흔히 나타나며 기억, 실행 기능, 주의, 감정 처리를 포함한 여러 인지 영역에 걸쳐 나타난다.

[0451] 실행 기능, 학습 및 기억, 처리 속도, 집중력 및 주의력의 장애는 심리사회적 및 직업적 영역에서 비정상적으로 나쁜 예후와 관련이 있다. 지속성 우울증 장애 환자의 경우, 인지 기능장애는 기능 장애의 주요 매개체이며, 특히 직장에서의 성과에 영향을 미친다. 특히 주의력 장애는 일상 생활에 부정적인 영향을 미치며 임상적 결과도 좋지 않다.

[0452] 인지 기능장애는 지속성 우울증 장애의 진단 기준으로 포함되며, 특히 사고력이나 집중력 저하가 포함된다. 연관된 인지 문제는 실행 기능, 학습 및 기억력, 처리 속도는 물론 집중력과 주의력의 손상을 포함한다. 주의력 장애는 일상 생활에 부정적인 영향을 미치며 임상적 결과도 좋지 않다. 인지 기능장애는 심리사회적, 직업적 영역에서 비정상적으로 나쁜 예후와 관련이 있다.

[0453] 지속성 우울증 장애를 앓는 환자의 인지 기능장애는 브리티시 컬럼비아 인지 불만 목록(British Columbia Cognitive Complaints Inventory, BC-CCI)을 통해 평가되거나 HAM-D 또는 MADRS를 결정하는 일부로 평가될 수 있다. 또한 정신과적 인지 장애 검사(Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry, SCIP), 몬트리올 인지 평가(MoCA), 또는 MATRICS 합의 인지 배터리(MCCB) 점수나 그 구성 점수 중 하나 이상을 사용하여 평가할 수도 있다.

[0454] 지속성 우울증 장애를 앓는 환자의 경우, 처리, 조절, 감정 기억, 반추와 관련된 인지 과정, 집중력 및 생리적 각성에 영향을 미치는 여러 뇌 영역 내부 및/또는 영역 간의 기능적 연결성이 변화된 것으로 관찰된다. DMN, 돌출성 네트워크, 실행 제어 네트워크, 변연계 네트워크 내부 및/또는 이들 네트워크 사이에서 기능 장애가 있는 연결성과 조절이 관찰된다. 기능적 연결성은 건강한 대조군에서 관찰된 것과 상당히 다르다.

[0455] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여, 지속성 우울증 장애 및 연관된 인지 기능장애를 앓는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지 기능장애가 감소하거나 사라지고 지속성 우울증 장애가 개선된다.

[0456] 지속성 우울증 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.

[0457] 지속성 우울증 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.

[0458] 특히 집중력 저하의 지속성 우울증 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 MADRS 항목 집중력 저하 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.

[0459] 특히 집중력 저하의 지속성 우울증 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MADRS 항목 집중력 저하 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 특히 집중력 저하의 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MADRS 항목 집중력 저하 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일

동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.

- [0460] 지속성 우울증 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 HAM-D 항목 지체의 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0461] 지속성 우울증 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 HAM-D 항목 지체 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 HAM-D 항목 지체 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0462] 지속성 우울증 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 정신과적 인지 장애 검사(Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry, SCIP) 점수의 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0463] 지속성 우울증 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 SCIP 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 SCIP 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0464] 지속성 우울증 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 몬트리올 인지 평가(MoCA) 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0465] 지속성 우울증 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0466] 지속성 우울증 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 MATRICS 합의 인지 배터리(MCCB) 점수 또는 그 구성 점수 중 하나 이상이 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0467] 지속성 우울증 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MCCB 점수 또는 그 구성 점수 중 하나 이상의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MCCB 점수 또는 그 구성 점수 중 하나 이상의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0468] 위에서 언급한 대로, 인지 기능장애는 지속성 우울증 장애와 밀접한 관련이 있다. 따라서 인지 기능장애가 개선되면 지속성 우울증 장애도 개선될 것이다. 인지 기능장애는 지속성 우울증 장애의 다른 측면에도 영향을 미치므로, 발명자들은 인지 기능장애의 개선, 특히 집중력 저하의 감소 또는 제거가 지속성 우울증 장애의 전반적인 개선에도 기여할 것이라고 결론지었다.
- [0469] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 지속성 우울증 장애의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0470] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 지속성 우울증 장애의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 지속성 우울증 장애의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바

람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.

- [0471] 계절성 정서 장애는 계절적 패턴을 따르는 기분 장애로, 증상은 종종 가을에 시작되어 봄에 완화된다. 많은 사람들이 슬픔, 절망, 활동에 대한 관심 상실, 피로, 사회적 금단 등의 증상을 경험한다.
- [0472] 계절성 정서 장애를 앓는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓을 수 있다.
- [0473] 계절성 정서 장애와 관련된 인지 기능장애는 집중력, 지각, 주의 또는 기억력에 영향을 미칠 수 있다. 중요한 점은 계절성 정서 장애를 앓는 환자에서, 인지 능력은 겨울뿐만 아니라 여름에도 손상된다는 것이다. 계절성 정서 장애를 앓는 환자들은 대조군에 비해 작업 기억력, 인지 처리 속도, 및 운동 속도를 측정하는 작업에서 계절에 관계없이 상당한 장애를 보였다.
- [0474] 계절성 정서 장애를 앓는 환자의 인지 기능장애는 브리티시 컬럼비아 인지 불만 목록(British Columbia Cognitive Complaints Inventory, BC-CCI)을 통해 평가되거나 HAM-D 또는 MADRS를 결정하는 일부로 평가될 수 있다. 또한 정신과적 인지 장애 검사(Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry, SCIP), 몬트리올 인지 평가(MoCA) 또는 MATRICS 합의 인지 배터리(MCCB) 점수나 그 구성 점수 중 하나 이상을 사용하여 평가할 수도 있다.
- [0475] 계절성 정서 장애가 있는 환자의 경우, 시각, 감각 운동 및 주의 처리와 관련된 휴식 상태 네트워크 내부 및/또는 네트워크 간의 기능적 연결성이 건강한 대조군과 비교하여 변화된 것으로 감지되었다. 예를 들어, 주의력 결핍은 계절성 정서 장애를 앓는 환자에게 흔한 증상이다. Rs-fMRI는 주의 처리와 관련된 뇌 영역의 기능적 연결성의 선택적 변화를 보여준다.
- [0476] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여, 계절성 정서 장애 및 연관된 인지 기능장애를 앓는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지 기능장애가 감소하거나 사라지고 계절성 정서 장애가 개선된다.
- [0477] 계절성 정서 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0478] 계절성 정서 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0479] 특히 집중력 저하의 계절성 정서 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 MADRS 항목 집중력 저하 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0480] 특히 집중력 저하의 계절성 정서 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MADRS 항목 집중력 저하 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 특히 집중력 저하의 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MADRS 항목 집중력 저하 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0481] 계절성 정서 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 HAM-D 항목 지체의 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0482] 계절성 정서 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 HAM-D 항목 지체 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 HAM-D 항목 지체 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.

- [0483] 계절성 정서 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 정신과적 인지 장애 검사(Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry, SCIP) 점수의 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0484] 계절성 정서 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 SCIP 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 SCIP 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0485] 계절성 정서 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 몬트리올 인지 평가(MoCA) 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0486] 계절성 정서 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0487] 계절성 정서 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 MATRICS 합의 인지 배터리(MCCB) 점수 또는 그 구성 점수 중 하나 이상이 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0488] 계절성 정서 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MCCB 점수 또는 그 구성 점수 중 하나 이상의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MCCB 점수 또는 그 구성 점수 중 하나 이상의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0489] 위에서 언급한 대로, 인지 기능장애는 계절성 정서 장애와 밀접한 관련이 있다. 따라서 인지 기능장애가 개선되면 계절성 정서 장애도 개선될 것이다. 인지 기능장애는 계절성 정서 장애의 다른 측면에도 영향을 미치므로, 발명자들은 인지 기능장애의 개선, 특히 집중력 저하의 감소 또는 제거가 계절성 정서 장애의 전반적인 개선에도 기여할 것이라고 결론지었다.
- [0490] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 계절성 정서 장애의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0491] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 계절성 정서 장애의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 계절성 정서 장애의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0492] **양극성 장애(BD)**는 감정적 저조(중증 우울증 에피소드)와 고조(조증 또는 경조증 에피소드)를 포함한 극심한 기분 변화를 특징으로 하는 정신 건강 상태이다. 양극성 장애는 인종이나 사회경제적 지위에 관계없이 전 세계 인구의 1% 이상에게 영향을 미치는 재발성 만성 장애이다.
- [0493] BD는 우울증 에피소드를 동반하거나 동반하지 않고 적어도 한 번의 조증 에피소드가 발생한 경우 I형 양극성 장애로 분류된다. 최소한 한 번의 경조증 에피소드(완전한 조증 에피소드는 없음)와 한 번의 중증 우울증 에피소드가 있는 경우 II형 양극성 장애로 분류된다. 이러한 증상이 약물이나 의학적 문제로 인한 것이라면 양극성 장애로 진단되지 않는다.
- [0494] I형 양극성 장애 및 II형 양극성 장애를 포함하여 BD를 앓는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓을 수 있다.
- [0495] I형 양극성 장애 및 II형 양극성 장애를 포함하는 BD에서 인지 장애는 급성 정서 상태 전반과 안정기에 나타나

는 이러한 상태 사이에도 나타난다.

- [0496] BD의 인지 장애는 여러 영역에 걸쳐 나타나며 특히 언어적 기억과 작업 기억, 주의 및 실행 기능에서 두드러진다.
- [0497] BD를 앓는 환자의 인지 기능장애는 브리티시 컬럼비아 인지 불만 목록(British Columbia Cognitive Complaints Inventory, BC-CCI)을 통해 평가되거나 HAM-D 또는 MADRS를 결정하는 일부로 평가될 수 있다. 또한 정신과적 인지 장애 검사(Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry, SCIP), 몬트리올 인지 평가(MoCA), 또는 MATRICS 합의 인지 배터리(MCCB) 점수나 그 구성 점수 중 하나 이상을 사용하여 평가할 수도 있다.
- [0498] 양극성 우울증 평가 척도(Bipolar Depression Rating Scale, BDRS)는 양극성 우울증의 우울 증상의 심각성을 측정하도록 설계되었다. BDRS는 훈련된 평가자에 의해 임상적 사용이 검증되었다. BDRS 항목은 임상 인터뷰를 바탕으로 환자가 현재와 지난 며칠 동안 표현한 우울 및/또는 혼합 증상의 심각성을 평가한다. 현재 증상과 지난 며칠간의 증상 사이에 불일치가 있는 경우, 평가는 현재 증상을 반영해야 한다. 이 척도는 20개의 질문으로 구성되어 있으며, 최고점은 60점이다. 점수가 높을수록 심각도가 높다는 것을 나타낸다.
- [0499] 이 질문들은 우울한 기분; 수면 장애; 식욕 부진; 사회적 참여 감소; 에너지와 활동 감소; 동기 감소; 집중력과 기억력 저하; 불안; 무쾌감; 정서적 침체; 무가치감; 무력감과 희망 없음; 자살 생각; 죄책감; 정신병적 증상; 과민성; 불안정성; 운동 의욕 증가; 언어 증가; 동요에 대한 내용을 다룬다.
- [0500] 각 측면을 평가하여 0, 1, 2 또는 3점을 받는다.
- [0501] 주의력, 집중력 또는 기억력 저하에 대한 주관적인 보고가 없고, 이로 인해 기능 장애가 있는 경우 집중력 및 기억력 장애는 0점; 주의력, 집중력 또는 기억력이 약간 손상되었지만 기능 장애가 없는 경우 1점(경미함); 주의력, 집중력 또는 건망증이 상당히 손상되었지만 일부 기능 장애가 있는 경우 2점(중간 정도); 집중력 또는 기억력이 현저히 손상되었지만 상당한 기능 장애가 있는 경우, 예를 들어 독서나 TV 시청이 불가능한 경우 3점(심각함);으로 평가한다.
- [0502] 양극성 장애를 앓는 환자는 휴식 상태 네트워크의 특징적인 비정상적인 내재적 조직과 상호 연결성을 보인다.
- [0503] 건강한 대조군과 비교했을 때, 휴식 상태 기능적 자기공명영상 연구에서는 기본 모드 네트워크, 두드러짐 네트워크 및 중앙 실행 네트워크 내부 및/또는 이들 사이의 특정 영역에서 기능적 연결성 변화가 나타났다.
- [0504] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여, BD 및 연관된 인지 기능장애를 앓는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지 기능장애가 감소하거나 사라지고 BD가 개선된다.
- [0505] BD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0506] BD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0507] 특히 집중력 및 기억력 저하의 BD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간; 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 BDRS 항목인 집중력 및 기억력 저하의 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0508] 특히 집중력 및 기억력 저하의 BD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 BDRS 항목인 집중력 및 기억력 저하 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다.
- [0509] 인지 기능장애, 특히 집중력 및 기억력 저하의 감소 또는 제거는 BDRS 항목인 집중력 및 기억력 저하 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0510] 특히 집중력 저하의 BD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일

차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 MADRS 항목 집중력 저하 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.

- [0511] 특히 집중력 저하의 BD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MADRS 항목 집중력 저하 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 특히 집중력 저하의 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MADRS 항목 집중력 저하 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0512] BD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 HAM-D 항목 지체의 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0513] BD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 HAM-D 항목 지체 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 HAM-D 항목 지체 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0514] BD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 정신과적 인지 장애 검사(Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry, SCIP) 점수의 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0515] BD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 SCIP 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 SCIP 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0516] BD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 몬트리올 인지 평가(MoCA) 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0517] BD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0518] BD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 MATRICS 합의 인지 배터리(MCCB) 점수 또는 그 구성 점수 중 하나 이상이 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0519] BD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MCCB 점수 또는 그 구성 점수 중 하나 이상의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MCCB 점수 또는 그 구성 점수 중 하나 이상의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0520] 위에서 언급한 대로, 인지 기능장애는 BD와 밀접한 관련이 있다. 따라서 인지 기능장애가 개선되면 BD도 개선될 것이다. 인지 기능장애는 BD의 다른 측면에도 영향을 미치므로, 발명자들은 인지 기능장애의 개선, 특히 집중력 저하의 감소 또는 제거가 BD의 전반적인 개선에도 기여할 것이라고 결론지었다.
- [0521] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 BD의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.

- [0522] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 BD의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 BD의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0523] **불안 장애**
- [0524] **불안 장애**는 정신 건강 문제의 한 유형이다. 증상으로는 긴장, 공황, 두려움 등의 감정과 더불어 땀이 나고 심박수가 빨라지는 것이 있다. 불안은 예상되는 사건이나 위협적으로 인식되는 상황에 대한 준비와 관련된 복잡한 인지적, 정서적, 생리적, 행동적 반응 체계를 수반한다.
- [0525] 불안 장애를 앓는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓을 수 있다.
- [0526] 불안 상태와 장애 전반에 걸쳐 인지 기능의 여러 영역이 조절 이상을 보이는데, 여기에는 공간 작업 기억, 실행 기능 및 주의 편향이 포함된다.
- [0527] 해밀턴 불안 평가 척도(Hamilton Anxiety Rating Scale, HAM-A)는 다양한 불안 장애(공황, 공포증, 전반적 불안)에서 나타나는 불안 증상의 심각성을 측정하는 데 사용된다. 이 척도는 14개 항목으로 구성되어 있으며, 각 항목은 일련의 증상으로 정의되고, 정신적 불안(정신적 동요와 심리적 고통)과 신체적 불안(불안과 관련된 신체적 불만)을 모두 측정한다. 5번 항목은 '지적'으로, '집중력 저하, 기억력 저하'로 정의된다. 각 항목은 0(없음)에서 4(심각)까지의 척도로 채점되며, 총점 범위는 0~56점이며, 여기서 <17점은 경미한 심각도를 나타내고, 18~24점은 경미에서 중간 심각도를 나타내고, 25~30점은 중간에서 심각한 심각도를 나타낸다.
- [0528] 정신과적 인지 장애 검사(SCIP)나 몬트리올 인지 평가(MoCA)를 사용하여 인지 기능장애를 구체적으로 평가할 수 있다.
- [0529] 불안 장애는 기능적 자기공명영상을 통해 연구된다. 일반적으로 모든 불안 장애는 기본 모드 네트워크(DMN)에 이상을 보인다. 이러한 장애에 의해 영향을 받는 또 다른 네트워크는 현저성 네트워크(SN)와 체성운동 네트워크(SMN)이다. 예를 들어 SMN과 SN과 같은 각 네트워크 내부 및/또는 네트워크 간의 휴식 상태 균형은 DMN과 비교하여 다양한 불안 장애에서 비정상적일 수 있다.
- [0530] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여, 불안 장애 및 연관된 인지 기능장애를 앓는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지 기능장애가 감소하거나 사라지고 불안 장애가 개선된다.
- [0531] 불안 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0532] 불안 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0533] 특히 집중력 저하 및 기억력 저하의 불안 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 HAM-A 항목 '지적'의 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0534] 특히 집중력 저하 및 기억력 저하의 불안 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 HAM-A 항목 '지적' 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 특히 집중력 저하 및 기억력 저하의 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 HAM-A 항목 '지적' 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0535] 불안 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 정신과적 인지 장애 검사(Screen for Cognitive Impairment

in Psychiatry, SCIP) 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.

- [0536] 불안 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 SCIP 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 SCIP 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0537] 불안 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 몬트리올 인지 평가(MoCA) 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0538] 불안 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0539] 위에서 언급한 대로, 인지 기능장애는 불안 장애와 밀접한 관련이 있다. 따라서 인지 기능장애가 개선되면 불안 장애도 개선될 것이다. 인지 기능장애는 불안 장애의 다른 측면에도 영향을 미치므로, 발명자들은 인지 기능장애의 개선, 특히 집중력 저하 및 기억력 저하의 감소 또는 제거가 불안 장애의 전반적인 개선에도 기여할 것이라고 결론지었다.
- [0540] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 불안 장애의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0541] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 불안 장애의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 불안 장애의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0542] **분리 불안 장애**는 집이나 환자가 강한 정서적 애착을 갖고 있는 사람과의 분리나 대면에 대한 과도한 불안을 특징으로 한다.
- [0543] 분리 상황은 환자에게 상당한 고통을 초래하며, 분리 때문에 학교나 직장에 가는 데 어려움을 겪을 수도 있다. 분리 불안 장애를 앓는 환자는 가족 등 자신의 삶에서 중요한 사람들에게 원치 않는 일이 일어날까 봐 지나치게 불안해할 수도 있다.
- [0544] 분리 불안 장애를 앓는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓을 수 있다.
- [0545] 불안 상태와 장애 전반에 걸쳐 인지 기능의 여러 영역이 조절 이상을 보이는데, 여기에는 공간 작업 기억, 실행 기능 및 주의 편향이 포함된다.
- [0546] 인지 기능장애 평가는 해밀턴 불안 평가 척도(HAM-A)의 일부이다. 정신과적 인지 장애 검사(SCIP)나 몬트리올 인지 평가(MoCA)를 사용하여 인지 기능장애를 구체적으로 평가할 수 있다.
- [0547] 분리 불안 장애를 앓는 개인에서 기능적 자기공명영상은 불안에 관련된 휴식 상태 네트워크 내부 및/또는 네트워크 간의 기능적 연결성에 변화가 있음을 보여준다.
- [0548] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여, 분리 불안 장애 및 연관된 인지 기능장애를 앓는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지 기능장애가 감소하거나 사라지고 분리 불안 장애가 개선된다.
- [0549] 분리 불안 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0550] 분리 불안 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는

는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.

- [0551] 특히 집중력 저하 및 기억력 저하의 분리 불안 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 HAM-A 항목 '지적'의 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0552] 특히 집중력 저하 및 기억력 저하의 분리 불안 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 HAM-A 항목 '지적' 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 특히 집중력 저하 및 기억력 저하의 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 HAM-A 항목 '지적' 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0553] 분리 불안 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 정신과적 인지 장애 검사(Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry, SCIP) 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0554] 분리 불안 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 SCIP 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 SCIP 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0555] 분리 불안 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 몬트리올 인지 평가(MoCA) 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0556] 분리 불안 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0557] 위에서 언급한 대로, 인지 기능장애는 분리 불안 장애와 밀접한 관련이 있다. 따라서 인지 기능장애가 개선되면 분리 불안 장애도 개선될 것이다. 인지 기능장애는 분리 불안 장애의 다른 측면에도 영향을 미치므로, 발명자들은 인지 기능장애의 개선, 특히 집중력 저하 및 기억력 저하의 감소 또는 제거가 분리 불안 장애의 전반적인 개선에도 기여할 것이라고 결론지었다.
- [0558] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 분리 불안 장애의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0559] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 분리 불안 장애의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 분리 불안 장애의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0560] **광장공포증**은 공황, 간헐 기분, 무력감 또는 당혹감을 유발할 수 있는 상황이나 장소에 대한 두려움이다.
- [0561] 광장공포증을 앓고 있는 환자는 집 밖으로 나가는 데 어려움을 겪을 수 있다. 집을 나선다는 생각만으로도 상당한 불안감을 느껴 피하고 싶어질 수 있다. 군중, 여행, 엘리베이터, 영화관, 쇼핑몰 등에 대한 두려움은 상당한 어려움을 초래할 수 있다.
- [0562] 광장공포증이 있는 환자는 공황발작이 재발할 수도 있다.
- [0563] 광장공포증을 앓는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓을 수 있다.

- [0564] 불안 상태와 장애 전반에 걸쳐 인지 기능의 여러 영역이 조절 이상을 보이는데, 여기에는 공간 작업 기억, 실행 기능 및 주의 편향이 포함된다.
- [0565] 인지 기능장애 평가는 해밀턴 불안 평가 척도(HAM-A)의 일부이다. 정신과적 인지 장애 검사(SCIP)나 몬트리올 인지 평가(MoCA)를 사용하여 인지 기능장애를 구체적으로 평가할 수 있다.
- [0566] 광장공포증을 앓는 개인에서 기능적 자기공명영상은 불안에 관련된 휴식 상태 네트워크 내부 및/또는 네트워크 간의 기능적 연결성에 변화가 있음을 보여준다.
- [0567] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여, 광장공포증 및 연관된 인지 기능장애를 앓는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지 기능장애가 감소하거나 사라지고 광장공포증이 개선된다.
- [0568] 광장공포증을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0569] 광장공포증을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0570] 특히 집중력 저하 및 기억력 저하의 광장공포증을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 HAM-A 항목 '지적'의 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0571] 특히 집중력 저하 및 기억력 저하의 광장공포증을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 HAM-A 항목 '지적' 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 특히 집중력 저하 및 기억력 저하의 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 HAM-A 항목 '지적' 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0572] 광장공포증을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 정신과적 인지 장애 검사(Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry, SCIP) 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0573] 광장공포증을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 SCIP 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 SCIP 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0574] 광장공포증을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 몬트리올 인지 평가(MoCA) 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0575] 광장공포증을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0576] 위에서 언급한 대로, 인지 기능장애는 광장공포증과 밀접한 관련이 있다. 따라서 인지 기능장애가 개선되면 광장공포증도 개선될 것이다. 인지 기능장애는 광장공포증의 다른 측면에도 영향을 미치므로, 발명자들은 인지 기능장애의 개선, 특히 집중력 저하 및 기억력 저하의 감소 또는 제거가 광장공포증의 전반적인 개선에도 기여할 것이라고 결론지었다.
- [0577] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 광장공포증의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-

DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.

- [0578] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 광장공포증의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 광장공포증의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0579] **전반성 불안 장애(Generalized Anxiety Disorder, GAD)**는 광범위한 상황과 문제에 대해 지속적이고 과도하며 통제하기 어려운 걱정을 특징으로 한다. GAD를 앓는 환자는 재앙을 예상하고 돈, 건강, 가족, 일 또는 기타 문제에 대해 지나치게 걱정할 수 있다.
- [0580] 전반성 불안 장애는 개인이 인식된 위협에 비해 일상의 어려움에 대해 지속적으로 걱정하는 경우 진단된다. GAD 환자는 일반적으로 몇 개월에서 몇 년까지 지속될 수 있는 극심한 두려움을 경험한다.
- [0581] GAD는 사회적, 직업적 또는 기타 중요한 기능 영역을 방해한다.
- [0582] GAD를 앓는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓을 수 있다.
- [0583] GAD를 앓는 환자는 다음 여섯 가지 증상 중 적어도 세 가지를 보고한다: 불안, 피로, 집중력 저하, 과민성, 근육 긴장 및 수면 장애.
- [0584] GAD를 앓는 노인 환자는 불안을 느끼지 않는 노인에 비해 인지 기능이 낮고, 특히 단기 기억력이 낮은 것으로 나타났다.
- [0585] 전반적인 인지 장애, 귀납적 추론 및 억제 능력 저하가 나중 GAD가 발병하는 위험 요인인 것으로 밝혀졌다.
- [0586] 집중력 저하가 걱정의 임상적 심각성을 증가시키는 한 가지 요인으로 여겨진다. 집중력 저하로 인해 심각한 고통과 역할 기능 장애가 발생한다.
- [0587] 인지 기능장애 평가는 DSM5의 전반성 불안 장애 설문지와 해밀턴 불안 평가 척도(HAM-A)의 일부이다. 정신과적 인지 장애 검사(SCIP)나 몬트리올 인지 평가(MoCA)를 사용하여 인지 기능장애를 구체적으로 평가할 수 있다.
- [0588] GAD 환자는 특히 기본 모드 네트워크 내에서 기능적 연결성이 변화된 모습을 보였다.
- [0589] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여, GAD 및 연관된 인지 기능장애를 앓는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지 기능장애가 감소하거나 사라지고 GAD가 개선된다.
- [0590] GAD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0591] GAD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0592] 특히 집중력 저하 및 기억력 저하의 GAD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 HAM-A 항목 '지적'의 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0593] 특히 집중력 저하 및 기억력 저하의 GAD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 HAM-A 항목 '지적' 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 특히 집중력 저하 및 기억력 저하의 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 HAM-A 항목 '지적' 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0594] 특히 집중력 저하 및 기억력 저하의 GAD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마

지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 몬트리올 인지 평가(MoCA)의 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.

- [0595] 특히 집중력 저하 및 기억력 저하의 GAD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 특히 집중력 저하 및 기억력 저하의 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0596] 특히 집중력 저하 및 기억력 저하의 GAD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 정신과적 인지 장애 검사(SCIP)의 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0597] 특히 집중력 저하 및 기억력 저하의 GAD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 SCIP 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 특히 집중력 저하 및 기억력 저하의 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 SCIP 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0598] 위에서 언급한 대로, 인지 기능장애는 GAD와 밀접한 관련이 있다. 따라서 인지 기능장애가 개선되면 GAD도 개선될 것이다. 인지 기능장애는 GAD의 다른 측면에도 영향을 미치므로, 발명자들은 인지 기능장애의 개선, 특히 집중력 저하 및 기억력 저하의 감소 또는 제거가 GAD의 전반적인 개선에도 기여할 것이라고 결론지었다.
- [0599] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 GAD의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0600] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 GAD의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 GAD의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0601] **사회 불안 장애(Social Anxiety Disorder, SAD)**는 사회 공포증이라고도 불리며, 가장 흔한 유형의 불안 중 하나이다.
- [0602] SAD는 사회적 상황이나 성과 상황에서 판단을 받거나, 부정적으로 평가받거나, 거부당하는 것에 대한 극심한 불안이나 두려움을 특징으로 한다. 이로 인해 종종 사회적 상황을 피하게 되고, 학교, 직장 또는 인간관계에서 문제가 생길 수 있다.
- [0603] SAD를 앓는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓을 수 있다.
- [0604] 인지 기능장애는 또한 SAD와 관련이 있는 것으로 나타났다.
- [0605] 불안 상태와 장애 전반에 걸쳐 인지 기능의 여러 영역이 조절 이상을 보이는데, 여기에는 공간 작업 기억, 실행 기능 및 주의 편향이 포함된다.
- [0606] 인지 기능장애 평가는 해밀턴 불안 평가 척도(HAM-A)의 일부이다. 정신과적 인지 장애 검사(SCIP)나 몬트리올 인지 평가(MoCA)를 사용하여 인지 기능장애를 구체적으로 평가할 수 있다.
- [0607] 불안 장애는 기본 모드 네트워크(DMN), 두드러짐 네트워크(SN) 및 체성운동 네트워크(SMN) 내부 및/또는 이들 간에서 이상을 보인다. 사회 불안 장애 환자의 경우, 기능적 연결성의 변화는 주로 DMN과 SN에서 나타난다.
- [0608] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여, SAD 및 연관된 인지 기능장애를 앓는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지 기능장애가 감소하거나 사라지고 SAD가 개선된다.
- [0609] SAD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24

시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.

- [0610] SAD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0611] 특히 집중력 저하 및 기억력 저하의 SAD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 HAM-A 항목 '지적'의 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0612] 특히 집중력 저하 및 기억력 저하의 SAD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 HAM-A 항목 '지적' 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 특히 집중력 저하 및 기억력 저하의 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 HAM-A 항목 '지적' 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0613] 특히 집중력 저하 및 기억력 저하의 SAD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 몬트리올 인지 평가(MoCA)의 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0614] 특히 집중력 저하 및 기억력 저하의 SAD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 특히 집중력 저하 및 기억력 저하의 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0615] 특히 집중력 저하 및 기억력 저하의 SAD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 정신과적 인지 장애 검사(SCIP)의 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0616] 특히 집중력 저하 및 기억력 저하의 SAD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 SCIP 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 특히 집중력 저하 및 기억력 저하의 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 SCIP 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0617] 위에서 언급한 대로, 인지 기능장애는 SAD와 밀접한 관련이 있다. 따라서 인지 기능장애가 개선되면 SAD도 개선될 것이다. 인지 기능장애는 SAD의 다른 측면에도 영향을 미치므로, 발명자들은 인지 기능장애의 개선, 특히 집중력 저하 및 기억력 저하의 감소 또는 제거가 SAD의 전반적인 개선에도 기여할 것이라고 결론지었다.
- [0618] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 SAD의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0619] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 SAD의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 SAD의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0620] **공황 장애**를 앓는 환자는 갑자기 극심한 두려움이나 불편함이 찾아오는 갑작스러운 공황발작을 경험하며, 이는 몇 분 내로 최고조에 달한다.
- [0621] 공황발작은 땀, 떨림, 흔들림, 두통, 심계항진, 호흡곤란, 흉통, 복통, 메스꺼움 등 많은 신체화된 불안 증상을

특징으로 한다.

- [0622] 더욱이 이 장애는 종종 미래에 공황발작이 올 것이라는 불안을 특징으로 할 수 있다. 환자들은 재발하는 발작에 대한 두려움에 크게 사로잡힐 수 있다.
- [0623] 공황 장애를 앓는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓을 수 있다.
- [0624] 불안 상태와 장애 전반에 걸쳐 인지 기능의 여러 영역이 조절 이상을 보이는데, 여기에는 공간 작업 기억, 실행 기능 및 주의 편향이 포함된다. 공황 장애를 앓는 환자들은 자극에 대한 초기 처리에서 이상이 나타나는 것으로 나타났으며, 공황 장애가 없는 사람들에 비해 놀람 반응성이 증가하고 습관성이 감소하는 것으로 나타났다.
- [0625] 공황 장애 환자에게는 기억 기능 저하가 관찰되는 특징이 있다.
- [0626] 인지 기능장애는 불안 증상의 심각도를 측정하기 위해 개발된 최초의 평가 척도 중 하나인 해밀턴 불안 평가 척도(HAM-A)를 통해 직접 평가할 수 있다.
- [0627] 정신과적 인지 장애 검사(SCIP)나 몬트리올 인지 평가(MoCA)를 사용하여 인지 기능장애를 구체적으로 평가할 수 있다.
- [0628] 공황 장애 환자는 기본 모드 네트워크와 체성 운동 네트워크 간 또는 네트워크 내부에서 기능적 연결성이 변화된 모습을 보인다.
- [0629] 불안 장애에 대한 기능적 자기공명영상은 기본 모드 네트워크(DMN), 두드러짐 네트워크(SN), 체성운동/감각운동 네트워크(SMN)의 이상을 보여준다. 예를 들어 SMN과 SN과 같은 각 네트워크 내부 및/또는 네트워크 간의 휴식 상태 균형은 DMN과 비교하여 다양한 불안 장애에서 비정상적일 수 있다.
- [0630] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여, 공황 장애 및 연관된 인지 기능장애를 앓는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지 기능장애가 감소하거나 사라지고 공황 장애가 개선된다.
- [0631] 공황 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0632] 공황 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0633] 특히 집중력 저하 및 기억력 저하의 공황 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 HAM-A 항목 '지적'의 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0634] 특히 집중력 저하 및 기억력 저하의 공황 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 HAM-A 항목 '지적' 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 특히 집중력 저하 및 기억력 저하의 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 HAM-A 항목 '지적' 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0635] 특히 집중력 저하 및 기억력 저하의 공황 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 몬트리올 인지 평가(MoCA)의 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0636] 특히 집중력 저하 및 기억력 저하의 공황 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 특히 집중력 저하 및 기억력 저하의 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.

- [0637] 특히 집중력 저하 및 기억력 저하의 공황 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 정신과적 인지 장애 검사(SCIP)의 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0638] 특히 집중력 저하 및 기억력 저하의 공황 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 SCIP 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 특히 집중력 저하 및 기억력 저하의 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 SCIP 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0639] 위에서 언급한 대로, 인지 기능장애는 공황 장애와 밀접한 관련이 있다. 따라서 인지 기능장애가 개선되면 PD도 개선될 것이다. 인지 기능장애는 공황 장애의 다른 측면에도 영향을 미치므로, 발명자들은 인지 기능장애의 개선, 특히 집중력 저하 및 기억력 저하의 감소 또는 제거가 공황 장애의 전반적인 개선에도 기여할 것이라고 결론지었다.
- [0640] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 공황 장애의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0641] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 공황 장애의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 공황 장애의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0642] **공포증**은 어떤 사물이나 상황에 대해 지속적이고 과도한 두려움을 느끼는 불안 장애이다.
- [0643] 공포증을 앓는 환자는 두려운 자극에 노출될 것을 예상하거나 노출될 때 극심한 불안을 경험한다. 동물형(거미, 뱀, 개) 공포증, 자연환경형(토네이도, 높이, 물, 불) 공포증, 혈액 주입형(바늘, 의료 시술) 공포증, 상황형(비행기 탑승, 밀폐된 공간) 공포증, 기타형 공포증(이전 범주에 속하지 않는 공포증) 등이 있다.
- [0644] 공포증은 일반적으로 두려움이 급격하게 나타나며 보통 6개월 이상 지속된다. 환자들은 두려워하는 자극을 피하기 위해 많은 노력을 기울인다. 두려움과 회피는 심각한 고통 및/또는 직업적, 학업적, 사회적 기능 장애를 초래한다.
- [0645] 공포증을 앓는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓을 수 있다.
- [0646] 공포증으로 인한 인지 기능장애는 해밀턴 불안 평가 척도(HAM-A)를 통해 직접적으로 평가할 수 있다.
- [0647] 정신과적 인지 장애 검사(SCIP)나 몬트리올 인지 평가(MoCA)를 사용하여 인지 기능장애를 구체적으로 평가할 수 있다.
- [0648] 이상 증상은 인지 행동 치료와 같은 성공적인 치료를 통해 정상화되는 경향이 있다.
- [0649] 특정 공포증을 앓는 사람의 경우 편도체, 전대상피질(ACC), 섬피질이 모두 특정 공포증과 관련된 자극에 과민하게 반응하는 것으로 나타났다. 예를 들어, 기능적 신경 영상 연구에서는 두드러짐 네트워크의 일부인 전대상피질(dACC)의 등쪽 부분이 공포증 관련 자극이나 그러한 자극에 대한 예상에 과민하게 반응하는 것으로 확인되었다.
- [0650] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여, 공포증 및 연관된 인지 기능장애를 앓는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지 기능장애가 감소하거나 사라지고 공포증이 개선된다.
- [0651] 공포증을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0652] 공포증을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의

약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.

- [0653] 특히 집중력 저하 및 기억력 저하의 공포증을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 HAM-A 항목 '지적'의 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0654] 특히 집중력 저하 및 기억력 저하의 공포증을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 HAM-A 항목 '지적' 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 특히 집중력 저하 및 기억력 저하의 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 HAM-A 항목 '지적' 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0655] 특히 집중력 저하 및 기억력 저하의 공포증을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 몬트리올 인지 평가(MoCA)의 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0656] 특히 집중력 저하 및 기억력 저하의 공포증을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 특히 집중력 저하 및 기억력 저하의 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0657] 특히 집중력 저하 및 기억력 저하의 공포증을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 정신과적 인지 장애 검사(SCIP)의 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0658] 특히 집중력 저하 및 기억력 저하의 공포증을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 SCIP 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 특히 집중력 저하 및 기억력 저하의 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 SCIP 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0659] 위에서 언급한 대로, 인지 기능장애는 공포증과 밀접한 관련이 있다. 따라서 인지 기능장애가 개선되면 공포증도 개선될 것이다. 인지 기능장애는 공포증의 다른 측면에도 영향을 미치므로, 발명자들은 인지 기능장애의 개선, 특히 집중력 저하 및 기억력 저하의 감소 또는 제거가 공포증의 전반적인 개선에도 기여할 것이라고 결론지었다.
- [0660] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 공포증의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0661] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 공포증의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 공포증의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0662] **물질/약물 유발 불안 장애**는 알코올, 약물 남용 또는 약물을 사용하거나 독소에 노출된 후 불안이나 공황 상태가 발생하는 불안 장애이다. 물질/약물 유발 불안 장애는 공황이나 불안의 뚜렷한 증상으로 이어지며 물질이나 약물을 사용하는 중독이나 금단 단계에서 발생할 수 있다.
- [0663] 이러한 장애로 인해 사회적, 직업적 또는 기타 중요한 기능 영역에서 임상적으로 상당한 고통이나 장애가 발생한다.

- [0664] 물질/약물 유발 불안 장애를 앓는 개인은 물질이나 약물을 복용하는 동안 또는 복용 후 짧은 시간 이내에 긴장과 걱정을 느끼고, 부정적인 사고 증상을 경험하고, 집중이나 기억에 어려움을 겪고, 통제력 상실이나 정신 이상 또는 죽음에 대한 두려움을 느끼고, 위장 문제로 인해 체중이 감소하고, 오한, 열감, 땀, 떨림, 무감각 또는 심장 박동이 쿵쾅거리고, 호흡 곤란, 삼키기 곤란 또는 흉통이 나타날 수 있다.
- [0665] 물질/약물 유발 불안 장애를 앓는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓을 수 있다.
- [0666] 불안 상태와 장애 전반에 걸쳐 인지 기능의 여러 영역이 조절 이상을 보이는데, 여기에는 공간 작업 기억, 실행 기능 및 주의 편향이 포함된다.
- [0667] 인지 기능장애는 불안 증상의 심각도를 측정하기 위해 개발된 최초의 평가 척도 중 하나인 해밀턴 불안 평가 척도(HAM-A)를 통해 직접 평가할 수 있다.
- [0668] 정신과적 인지 장애 검사(SCIP)나 몬트리올 인지 평가(MoCA)를 사용하여 인지 기능장애를 구체적으로 평가할 수 있다.
- [0669] 물질/약물 유발 불안 장애를 앓는 개인에서 기능적 자기공명영상은 불안에 관련된 휴식 상태 네트워크 내부 및/또는 네트워크 간의 기능적 연결성에 변화가 있음을 보여준다.
- [0670] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여, 물질/약물 유발 불안 장애 및 연관된 인지 기능장애를 앓는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지 기능장애가 감소하거나 사라지고 물질/약물 유발 불안 장애가 개선된다.
- [0671] 물질/약물 유발 불안 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0672] 물질/약물 유발 불안 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0673] 특히 집중력 저하 및 기억력 저하의 물질/약물 유발 불안 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 HAM-A 항목 '지적'의 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0674] 특히 집중력 저하 및 기억력 저하의 물질/약물 유발 불안 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 HAM-A 항목 '지적' 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 특히 집중력 저하 및 기억력 저하의 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 HAM-A 항목 '지적' 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0675] 물질/약물 유발 불안 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 정신과적 인지 장애 검사(Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry, SCIP) 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0676] 물질/약물 유발 불안 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 SCIP 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 SCIP 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0677] 물질/약물 유발 불안 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 몬트리올 인지 평가(MoCA) 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.

- [0678] 물질/약물 유발 불안 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0679] 위에서 언급한 대로, 인지 기능장애는 물질/약물 유발 불안 장애와 밀접한 관련이 있다. 따라서 인지 기능장애가 개선되면 물질/약물 유발 불안 장애도 개선될 것이다. 인지 기능장애는 물질/약물 유발 불안 장애의 다른 측면에도 영향을 미치므로, 발명자들은 인지 기능장애의 개선, 특히 집중력 저하 및 기억력 저하의 감소 또는 제거가 물질/약물 유발 불안 장애의 전반적인 개선에도 기여할 것이라고 결론지었다.
- [0680] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 물질/약물 유발 불안 장애의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0681] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 물질/약물 유발 불안 장애의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 물질/약물 유발 불안 장애의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0682] **신체 증상 장애**
- [0683] 신체 증상 장애는 통증, 쇠약 또는 호흡 곤란과 같은 신체적 증상이 심한 수준으로 나타나 심각한 고통 및/또는 기능 장애 및/또는 일상 생활 방해로 초래할 때 진단되는 정신 장애이다. 질병과 관련된 감정이나 행동이 과도하거나 비례하지 않는다.
- [0684] 건강과 관련된 삶의 질은 신체적, 정신적으로 모두 저하되는 경우가 많다. 심각한 신체 증상 장애의 경우, 손상이 현저하며, 지속되면 이 장애가 무력증으로 이어질 수 있다.
- [0685] 신체 증상 장애(SSD)에서 인지 기능장애는 신체 감각을 지나치게 증폭시키는 지각 왜곡과 관련이 있다. 주의가 신체 증상에 집중되고, 정상적인 신체 감각을 신체적 질병에 기인한다고 여기며(아마도 치명적인 해석을 받을 수 있음), 질병에 대한 걱정과 신체 활동이 신체에 손상을 줄 수 있다는 두려움이 생긴다. 연관된 행동적 특징에는 비정상적인 부분을 반복적으로 신체적으로 확인하고, 반복적으로 의학적 도움과 안심을 구하고, 신체 활동을 피하는 것이 포함될 수 있다.
- [0686] 신체 증상 장애는 DSM-5 2단계 - 성인 신체 증상 측정을 통해 평가할 수 있다. 이 측정은 15가지 신체증상으로 구성되어 있다. 응답자는 지난 7일 동안 개인의 신체 증상의 심각성을 평가하도록 요청받았다. 점수 범위는 "0"("전혀 신경 쓰지 않음"), "1"("약간 신경 쓰임")에서 "2"("매우 신경 쓰임")까지이다. 총점의 범위는 0 내지 30점이며, 점수가 높을수록 신체 증상이 더 심각하다는 것을 의미한다. 5, 10, 및 15의 임계값은 각각 낮음, 보통, 높음을 나타낸다.
- [0687] 또한 신체 증상 장애-B 기준 척도(SSD-12)를 사용할 수도 있다. 인지적, 정서적, 행동적 기준은 12개 항목으로 측정되며, 각 항목의 점수는 0 내지 4점(0 = 전혀 없음, 1 = 거의 없음, 2 = 가끔 있음, 3 = 자주 있음, 4 = 매우 자주)이다. 평점을 합산하여 간단한 합계 점수를 산출하는데, 합계 점수는 0점에서 48점 사이이다. 주의의 변화는 "신체적 문제로 인해 다른 것에 집중력이 떨어진다" 또는 "신체적 문제가 하루 종일 나를 사로잡는다"는 항목으로 표현된다.
- [0688] 게다가, SSD를 앓는 개인에서 인지 기능장애는 간이 정신 상태 검사(MMSE)와 몬트리올 인지 평가(MoCA)를 사용하여 평가할 수 있다.
- [0689] 뇌 기능 연결성 분석을 통해 신체 증상 장애 환자의 휴식 상태 네트워크 내부 및/또는 네트워크 간에서 변화가 나타났으며, 이는 건강한 대조군과 비교한 결과이다. 변화는 기본 모드 네트워크(DMN), 두드러짐 네트워크, 등쪽 주의 네트워크(DAN) 및 감각운동 네트워크 내부 및/또는 이들 네트워크 사이에서 확인된다. 신체 증상 장애는 정서적 처리에 영향을 받는 신체 증상의 감각 차별 처리 변화와 관련될 수 있다.
- [0690] 신체 증상 장애 및 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료

하면 인지 기능장애가 감소하거나 사라지고 신체 증상 장애가 개선된다.

- [0691] 신체 증상 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0692] 신체 증상 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 신체 증상 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0693] 신체 증상 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 몬트리올 인지 평가(MoCA) 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0694] 신체 증상 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0695] 신체 증상 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 간이-정신 상태 검사(Mini-Mental State Examination, MMSE) 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0696] 신체 증상 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MMSE 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MMSE 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0697] 위에서 언급한 것처럼 인지 기능장애와 신체 증상 장애는 밀접한 관련이 있다. 따라서 인지 기능장애가 개선되면 신체 증상 장애도 개선될 것이다. 인지 기능장애는 신체 증상 장애의 다른 측면에도 영향을 미치기 때문에, 발명자들은 인지 기능의 개선이 신체 증상 장애의 전반적인 개선에도 기여할 것이라고 결론지었다.
- [0698] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 신체 증상 장애의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0699] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 신체 증상 장애의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 신체 증상 장애의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0700] **강박증 및 관련 장애**
- [0701] **강박 장애 (OCD)**는 원치 않는 생각이나 감각(강박관념)을 반복적으로 느끼거나 무언가를 계속 반복하고 싶은 충동(강박행동)을 느끼는 정신 질환이다. 환자는 강박관념과 강박행동을 모두 겪을 수 있다.
- [0702] OCD를 앓는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓을 수 있다.
- [0703] OCD 환자는 기억, 주의, 실행 기능, 언어 등 여러 인지 영역에 걸쳐 광범위한 기능 장애를 나타낸다. 강박적인 생각에 인지적 자원이 소모되어 작업 수행 중에 인지적 유연성이 떨어질 수 있다.
- [0704] 인지 기능장애는 OCD에서 인지적 어려움을 탐구하기 위해 독특하게 개발된 13개 항목으로 구성된 강박관념과 강박행동에 대한 인지 평가 도구 (13-item Cognitive Assessment Instrument of Obsessions and Compulsions, CAIOC-13)를 통해 평가될 수 있다. 이 척도는 신경인지 관련 기능적 이상을 측정하는 데 사용할 수 있으며, OCD가 일상 생활에 미치는 영향을 측정하는 데 사용할 수 있다.

- [0705] CAIOC-13은 OCD의 심리사회적 장애와 관련된 13개의 인지 기능 영역을 탐구한다: (1) 독서의 어려움, (2) 의심, (3) 나른함, (4) 느림, (5) 우유부단, (6) 완벽주의, (7) 생체 리듬, (8) 불안, (9) 미루기, (10) 유연성, (11) 실행 기능, (12) 미래에 대한 걱정 및 (13) 강박행동.
- [0706] 정신과적 인지 장애 검사(SCIP)나 몬트리올 인지 평가(MoCA)를 사용하여 인지 기능장애를 구체적으로 평가할 수 있다.
- [0707] OCD 환자에서 인지 기능장애는 건강한 연령대의 개인과 비교했을 때 다양한 형태로 나타나는데, 이는 근본적인 신경생물학적 차이에 기인한다. 강박증 환자의 기능적 자기공명영상을 이용한 신경영상 연구에서는 전두두정엽 네트워크, 돌출성 네트워크, 기본 모드 네트워크 간 및/또는 내부적으로 기능적 연결성 변화가 나타났다.
- [0708] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여, OCD 및 연관된 인지 기능장애를 앓는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지 기능장애가 감소하거나 사라지고 OCD가 개선된다.
- [0709] OCD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0710] OCD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0711] OCD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 CAIOC-13 점수의 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0712] 특히 집중력 저하 및 기억력 저하의 OCD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 CAIOC-13 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 특히 집중력 저하 및 기억력 저하의 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 CAIOC-13 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0713] 특히 집중력 저하 및 기억력 저하의 OCD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 몬트리올 인지 평가(MoCA)의 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0714] 특히 집중력 저하 및 기억력 저하의 OCD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 특히 집중력 저하 및 기억력 저하의 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0715] 특히 집중력 저하 및 기억력 저하의 OCD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 정신과적 인지 장애 검사(SCIP)의 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0716] 특히 집중력 저하 및 기억력 저하의 OCD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 SCIP 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 특히 집중력 저하 및 기억력 저하의 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 SCIP 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0717] 위에서 언급한 대로, 인지 기능장애는 OCD와 밀접한 관련이 있다. 따라서 인지 기능장애가 개선되면 OCD도 개선될 것이다. 인지 기능장애는 OCD의 다른 측면에도 영향을 미치기 때문에, 발명자들은 인지 기능장애의 개선이

OCD의 전반적인 개선에도 기여할 것이라고 결론지었다.

- [0718] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 OCD의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0719] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 OCD의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 OCD의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0720] **신체 변형 장애 (Body Dysmorphic Disorder, BDD)**를 앓는 환자들은 자신의 외모에 결함이 있다고 잘못 인식하여 일상생활에 지장을 주고, 불안한 걱정, 의례적 행동, 정서적 고통을 겪는다.
- [0721] BDD를 앓는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓을 수 있다.
- [0722] BDD 환자의 경우 기억력, 의사 결정 능력, 주의 전환 능력 저하, 인지 간섭 및 시공간 탐색 억제 등 다양한 인지 장애가 확인되었다.
- [0723] 인지 재활은 BDD 환자에게서 나타나는 인지적 결함을 해결하는 데 유용할 수 있다.
- [0724] 정신과적 인지 장애 검사(SCIP)나 몬트리올 인지 평가(MoCA)를 사용하여 인지 기능장애를 구체적으로 평가할 수 있다.
- [0725] BDD 장애를 앓는 환자의 기능적 자기공명영상을 통해 기본 모드 네트워크, 등쪽 주의 네트워크 및 두드러짐 네트워크에 위치한 특정 뇌 영역 내부 및/또는 영역 간 변화가 드러났다. 기능적 연결성의 이러한 변화는 부적응적인 자기참조적 사고가 내부적 주의와 외부적 주의 사이의 균형을 조절하지 못하는 데서 기인할 수 있음을 시사한다.
- [0726] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여, BDD 및 연관된 인지 기능장애를 앓는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지 기능장애가 감소하거나 사라지고 BDD가 개선된다.
- [0727] BDD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0728] BDD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0729] BDD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 몬트리올 인지 평가(MoCA) 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0730] BDD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0731] BDD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 정신과적 인지 장애 검사(Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry, SCIP)의 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0732] BDD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 SCIP 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는

SCIP 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.

[0733] 위에서 언급한 대로, 인지 기능장애는 BDD와 밀접한 관련이 있다. 따라서 인지 기능장애가 개선되면 BDD도 개선될 것이다. 인지 기능장애는 BDD의 다른 측면에도 영향을 미치기 때문에, 발명자들은 인지 기능장애의 개선이 BDD의 전반적인 개선에도 기여할 것이라고 결론지었다.

[0734] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 BDD의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.

[0735] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 BDD의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 BDD의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.

[0736] **외상 후 스트레스 장애 (PTSD)**

[0737] **외상 후 스트레스 장애(Post-Traumatic Stress Disorder, PTSD)**는 환자가 경험하거나 목격한 끔찍한 사건으로 인해 발생할 수 있는 정신 건강 문제이다. 증상으로는 플래시백, 악몽, 심한 불안 등이 있으며, 해당 사건에 대한 통제할 수 없는 생각도 있다.

[0738] PTSD를 앓는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓을 수 있다.

[0739] 외상 후 스트레스 장애(PTSD)는 외상적 사건 이후 일상 생활을 방해하는 비정상적인 인지적, 정서적 과정을 특징으로 한다. 기억, 주의, 문제 해결, 계획 수립과 같은 인지 영역의 이상은 PTSD의 특징으로 설명된다.

[0740] PTSD에 대한 인지 이론은 PTSD 증상과 특성의 발달에 감정과 인지 사이의 상호작용이 관련되어 있다고 주장한다. 특히, 위협을 추구하는 인지 과정을 지나치게 강조하는 것이 위협과 관련되지 않은 정보에 할당되는 인지 자원이 줄어드는 이유이며, 이로 인해 주의 편향이 발생하는 것으로 생각된다.

[0741] PTSD 증상의 심각도는 인지 기능 저하, 특히 정신 운동 속도/주의 및 기억력 저하와 상관 관계가 있다.

[0742] PTSD는 DSM-5의 PTSD 진단 기준에 부합하는 PTSD에 대한 구조화된 진단 인터뷰인 CAPS-5(Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5)를 사용하여 평가할 수 있습니다.

[0743] PTSD의 인지 기능장애는 몬트리올 인지 평가(MoCA)를 사용하여 평가할 수 있다.

[0744] PTSD를 앓는 환자의 휴식 상태 기능적 자기공명영상 분석한 결과, 기본 모드 네트워크와 두드러짐 네트워크에 위치한 영역 내부 및/또는 영역 간 변화가 나타났다.

[0745] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여, PTSD 및 연관된 인지 기능장애를 앓는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지 기능장애가 감소하거나 사라지고 PTSD가 개선된다.

[0746] PTSD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.

[0747] PTSD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.

[0748] PTSD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 몬트리올 인지 평가(MoCA) 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.

[0749] PTSD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는

MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.

[0750] 위에서 언급한 대로, 인지 기능장애는 PTSD와 밀접한 관련이 있다. 따라서 인지 기능장애가 개선되면 PTSD도 개선될 것이다. 인지 기능장애는 PTSD의 다른 측면에도 영향을 미치기 때문에, 발명자들은 인지 기능장애의 개선이 PTSD의 전반적인 개선에도 기여할 것이라고 결론지었다.

[0751] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 PTSD의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.

[0752] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 PTSD의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 PTSD의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.

[0753] 통증 장애

[0754] 인지 기능장애는 통증을 앓는 환자에게 발생하며 만성 통증과 관련이 있는 것으로 나타났다.

[0755] **만성 통증**은 지속적 통증이라고도 하며, 부상이나 수술 후와 같이 일반적인 회복 기간을 넘어 약물이나 치료에도 불구하고 오랫동안 지속되는 통증을 말한다. 환자는 부상이나 수술 경험 등 명확한 원인이 없이도 만성 통증을 겪을 수도 있다.

[0756] 만성 통증은 인지 기능의 장애와 관련이 있는데, 이는 인지적 자원에 대한 경쟁 증가에 따른 이차적 결과일 수 있다. 인지 기능장애는 주의력, 기억력, 실행 기능, 처리 속도 저하 영역에서 가장 두드러지게 나타난다. 인지 와 통증 사이에는 양방향 관계가 존재한다.

[0757] 인지 기능은 주관적인 자기 보고 측정법을 통해 평가할 수도 있고, 인지의 하나 이상의 측면에 초점을 맞춘 공식적이고 경험적으로 검증된 신경 심리학적 검사를 통해 객관적으로 평가할 수도 있다.

[0758] 인지 기능장애를 평가하는 데 적합한 테스트로는 몬트리올 인지 평가(MoCA)가 있다.

[0759] 만성 통증 환자는 뇌 기능과 구조에 변화를 보인다. 이러한 변화는 최초의 통증 자극이 사라진 뒤에도 오랫동안 통증이 지속되는 것과 관련이 있다. 통증 처리에 관여하는 많은 뇌 영역과 네트워크는 다른 감각, 특히 인지 작업에도 관여한다. 휴식 상태의 기능적 자기공명영상은 기본 모드 네트워크, 체성운동/감각운동 네트워크, 현재성 네트워크 내부 및/또는 네트워크 간의 특정 영역에서 변화를 보여준다.

[0760] 만성 통증 및 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지 기능장애가 감소하거나 사라지고 만성 통증이 개선된다.

[0761] 만성 통증을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.

[0762] 만성 통증을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.

[0763] 만성 통증을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 몬트리올 인지 평가(MoCA) 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.

[0764] 만성 통증을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막

막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.

- [0765] 위에서 언급한 대로, 인지 기능장애는 만성 통증과 밀접한 관련이 있다. 따라서 인지 기능장애가 개선되면 만성 통증도 개선될 것이다. 인지 기능장애는 만성 통증의 다른 측면에도 영향을 미치기 때문에, 발명자들은 인지 기능장애의 개선이 만성 통증의 전반적인 개선에도 기여할 것이라고 결론지었다.
- [0766] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 만성 통증의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0767] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 만성 통증의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 만성 통증의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0768] **섬유근육통**은 몸 전체 또는 여러 부위에 근골격계 통증이 널리 퍼지는 만성 질환으로, 피로, 수면 장애, 기억력 및 기분 문제가 동반된다. 환자는 또한 근육과 관절이 경직되고, 만지면 아프고, 팔과 다리가 마비되거나 따끔 거리고, 집중력, 명확한 사고, 기억력에 문제가 생기고(때로는 "섬유 안개"라고 함), 빛, 소음, 냄새, 온도에 대한 민감성이 높아지거나, 복부 팽창이나 변비와 같은 소화기 문제가 생길 수 있다.
- [0769] 연구에 따르면 섬유근육통 환자는 통증에 매우 민감하여 다른 사람들이 통증을 느끼지 않더라도 통증을 느낀다고 한다.
- [0770] 섬유근육통을 앓는 환자들은 종종 건망증과 "섬유안개"라고 불리는 인지 기능 저하를 보고한다. "섬유안개"는 섬유근육통과 관련된 주관적으로 경험되는 인지 기능장애이다. 여기에는 정신적 명확성의 상실(정신적 혼미함)과 주의력 및 기억 장애가 포함된다. 통증, 피로, 수면의 질 저하, 및 인지 기능장애가 복합적으로 겹쳐지면 집에서나 직장에서 일상 생활을 영위하는 데 지장을 초래하는 경우가 많다.
- [0771] 섬유근육통의 이전 치료는 증상에 따른 것이다.
- [0772] 섬유근육통 환자의 인지 기능장애는 몬트리올 인지 평가(MoCA)나 간이 정신 상태 검사(MMSE)를 사용하여 평가할 수 있다.
- [0773] 뇌 영상 연구와 기타 연구를 통해 섬유근육통 환자의 통증을 전달하고 수신하는 신경 경로에서 신호 전달이 변화되었다는 증거가 발견되었다. 이러한 변화는 또한 많은 장애가 있는 사람들이 겪는 피로, 수면 장애, 인지 문제의 원인이 될 수 있다.
- [0774] 섬유근육통 환자의 휴식 상태 기능적 자기공명영상은 DMN과 실행 주의 네트워크 사이 및/또는 DMN과 섬피질 사이의 기능적 연결성이 변화된 것을 보여주며, 섬피질은 유발된 통증을 처리하는 것으로 알려진 뇌 영역이다.
- [0775] 섬유근육통 및 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지 기능장애가 감소하거나 사라지고 섬유근육통이 개선된다.
- [0776] 섬유근육통을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0777] 섬유근육통을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0778] 섬유근육통을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 몬트리올 인지 평가(MoCA) 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0779] 섬유근육통을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-

DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.

- [0780] 섬유근육통을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 간이-정신 상태 검사(Mini-Mental State Examination, MMSE) 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0781] 섬유근육통을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MMSE 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MMSE 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0782] 위에서 언급한 대로, 인지 기능장애는 섬유근육통과 밀접한 관련이 있다. 따라서 인지 기능장애가 개선되면 섬유근육통도 개선될 것이다. 인지 기능장애는 섬유근육통의 다른 측면에도 영향을 미치기 때문에, 발명자들은 인지 기능장애의 개선이 섬유근육통의 전반적인 개선에도 기여할 것이라고 결론지었다.
- [0783] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 섬유근육통의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0784] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 섬유근육통의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 섬유근육통의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0785] **편두통**은 심한 욱신거리는 통증이나 맥박이 뛰는 듯한 느낌을 유발하는 두통으로, 주로 머리 한쪽에 나타난다. 편두통은 종종 메스꺼움, 구토, 빛과 소리에 대한 극도의 민감성을 동반한다. 편두통 발작은 몇 시간에서 며칠 동안 지속될 수 있으며, 통증이 너무 심해서 일상 생활을 방해할 수 있다.
- [0786] 일부 환자의 경우, 아우라(aura)라고 알려진 증상이 두통이 시작되기 전이나 두통과 함께 나타난다. 이 증상에는 빛이 번쩍이거나 사각지대가 나타나는 등의 시각적 장애나 얼굴 한쪽이나 팔, 다리가 따끔거리는 느낌, 말하기 어려움 등의 기타 장애가 포함될 수 있다.
- [0787] 편두통 환자는 종종 인지 기능 장애, 특히 정보 처리 속도, 기본 주의, 실행 기능, 언어적 및 비언어적 기억, 언어 능력의 저하를 호소한다.
- [0788] 편두통 발작의 전조기 및 두통기에는 인지 증상이 자주 나타나며 발작이 끝난 후에도 지속될 수 있다. 일부 편두통 환자는 편두통 발작 외에도 인지 증상을 호소한다.
- [0789] 편두통 환자의 인지 기능장애는 간이 정신 상태 검사(MMSE)와 몬트리올 인지 평가(MoCA)를 사용하여 평가할 수 있다.
- [0790] 두통 장애는 통증 처리와 관련된 영역의 비정형적 기능적 연결성은 물론, 두드러짐과 기본 모드 네트워크를 포함한 여러 핵심 휴식 상태 네트워크 내부 및/또는 네트워크 간의 비정형적 기능적 연결성과 관련이 있다.
- [0791] 편두통을 앓고 있는 환자의 경우 휴식상태 네트워크 분석은 건강한 대조군과 차이를 보였다. 편두통 발작 동안의 연구는 통증의 인지적, 주의적, 체성 감각적, 감정적 구성요소를 매개하는 데 관련된 네트워크에 현저한 이상이 있음을 보여준다.
- [0792] 편두통 및 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지 기능장애가 감소하거나 사라지고 편두통이 개선된다.
- [0793] 편두통을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.

- [0794] 편두통을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 편두통을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0795] 편두통을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 몬트리올 인지 평가(MoCA) 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0796] 편두통을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0797] 편두통을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 간이-정신 상태 검사(Mini-Mental State Examination, MMSE) 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0798] 편두통을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MMSE 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MMSE 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0799] 위에서 언급한 것처럼 인지 기능장애와 편두통은 밀접한 관련이 있다. 따라서 인지 기능장애가 개선되면 편두통도 개선될 것이다. 인지 기능장애는 편두통의 다른 측면에도 영향을 미치기 때문에, 발명자들은 인지 기능의 개선이 편두통의 전반적인 개선에도 기여할 것이라고 결론지었다.
- [0800] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 편두통의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0801] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 편두통의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 편두통의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0802] **정신 활성 물질 사용으로 인한 정신 및 행동 장애**
- [0803] **물질 사용 장애(Substance Use Disorder, SUD)**는 사람의 행동에 영향을 미치는 정신 장애로, 합법적이거나 불법적인 약물, 알코올 또는 약물과 같은 물질 사용을 통제할 수 없게 만든다. 증상은 중간에서 중증까지 다양하며, 중독은 SUD의 가장 심각한 형태이다.
- [0804] 비정상적인 인지 기능은 물질 사용 장애의 특징으로 생각할 수 있다. 물질 사용 장애가 있는 환자들은 다른 보상 추구 행동과 유사하게 약물을 추구하는 행동을 유발하는 주의 편향을 보인다는 것이 잘 알려져 있다.
- [0805] 물질 사용 장애가 있는 환자들에게서 영향을 받는 다른 주요 인지 영역으로는 작동 기억, 실행 의사 결정 시스템, 사회적 초인지가 있다.
- [0806] 신경인지 장애는 일반적인 중독 기간과 물질이나 약물의 급성 중단 기간을 넘어 지속된다. 신경인지 장애는 지속적으로 나타날 수도 있고, 수개월에 걸쳐 신경인지 능력이 향상될 수도 있다.
- [0807] 거의 모든 약물의 남용과 다양한 약물로 인해 다양한 인지 능력이 비특이적으로 감소할 수 있지만, 일부 패턴은 특정 약물 계열에서 더 자주 나타난다. 예를 들어, 진정제, 수면제 또는 항불안제는 다른 인지 기능보다 기억력에 더 큰 장애를 일으킨다. 알코올로 인한 인지 기능장애는 종종 실행기능, 기억, 학습 영역의 장애가 복합적으로 나타나는 형태로 나타난다.

- [0808] 일부 물질 사용 장애에서 주의 편향을 표적으로 삼는 치료 접근 방식이 더 나은 결과를 가져왔다.
- [0809] 정신과적 인지 장애 검사(SCIP)나 몬트리올 인지 평가(MoCA)를 사용하여 인지 기능장애를 구체적으로 평가할 수 있다.
- [0810] SUD를 앓는 사람들은 신경계에 결함이 있는 것으로 알려져 있다. 특히, 인지 통제력의 결핍은 기본 모드 네트워크, 두드러짐 네트워크, 중앙 실행 네트워크, 변연계 네트워크, 보상 네트워크와 같은 고차원 인지 네트워크 내부 및/또는 네트워크 간의 연결성 변화와 관련이 있다.
- [0811] SUD 및 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지 기능장애가 감소하거나 사라지고 SUD가 개선된다.
- [0812] SUD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0813] SUD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0814] SUD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 몬트리올 인지 평가(MoCA) 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0815] SUD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0816] SUD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 정신과적 인지 장애 검사(Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry, SCIP) 점수의 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0817] SUD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 SCIP 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 SCIP 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0818] 위에서 언급한 대로, 인지 기능장애는 SUD와 밀접한 관련이 있다. 따라서 인지 기능장애가 개선되면 SUD도 개선될 것이다. 인지 기능장애는 SUD의 다른 측면에도 영향을 미치기 때문에, 발명자들은 인지 기능장애의 개선이 SUD의 전반적인 개선에도 기여할 것이라고 결론지었다.
- [0819] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 SUD의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0820] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 SUD의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 SUD의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0821] **정신병적 장애**
- [0822] **정신병적 장애**는 비정상적인 사고와 인식을 유발하는 심각한 정신 질환이다. 정신병적 장애는 현실 검증 능력의 심각한 손상과 행동의 변화를 특징으로 하며, 이는 지속적인 망상, 지속적인 환각, 비조직적인 사고(전형적으로

비조직적인 말로 나타남), 극도로 비조직적인 행동, 수동성과 통제를 경험하는 것과 같은 긍정적 증상, 둔화되거나 무감각한 감정과 무의지와 같은 부정적 증상, 그리고 정신운동성 장애로 나타난다.

- [0823] 정신병적 장애를 앓는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓을 수 있다.
- [0824] 인지 기능장애는 정신병적 장애를 앓는 환자에게 흔히 나타나며, 환자의 약 80%에게 영향을 미친다.
- [0825] 정신병적 장애 환자는 기억, 실행 기능, 주의, 언어, 감각 및 운동 기능 등 인지의 주요 기본 영역에서 어려움을 겪는다. 여기에는 결핍, 즉 기본적인 지각 및 인지 과정의 감소나 손실과 편향, 즉 지각 및 인지 과정에서 표준으로부터 체계적으로 벗어나는 것이 모두 포함된다.
- [0826] 인지 테스트는 일반적으로 기억, 주의, 추론/문제 해결, 처리 속도 등 핵심적인 인지 영역에 대해 실시된다.
- [0827] 정신과적 인지 장애 검사(SCIP), 몬트리올 인지 평가(MoCA), MATRICS 합의 인지 배터리(MCCB) 또는 그 하위 점수 중 하나 이상을 사용하여 인지 기능장애를 구체적으로 평가할 수 있다.
- [0828] 인지의 결함, 강점, 편견은 임상적으로 관련이 있다. 구체적으로, 이러한 요인은 증상의 진행에 영향을 미치고, 사회적, 직업적, 교육적 기능에 필요한 기술에 영향을 미치며, 독립적으로 생활하고 일할 수 있는 능력 등 일상 생활에서 중요한 결과를 예측한다. DSM-5에 따르면, 정신병적 장애가 있는 많은 개인은 기능적 상태를 예측하는 다양한 인지 영역에서 장애가 있다. 마찬가지로, 인지 장애의 심각도 평가가 ICD-11에 포함되어 기능적 결과에 미치는 인지의 평가와 영향에 더 많은 관심이 주어졌다.
- [0829] 정신병을 앓고 있는 환자의 뇌를 기능적 자기공명영상으로 촬영하여 뇌 휴식 상태 네트워크를 분석한 결과, 중앙 실행 네트워크, 기본 모드 네트워크, 두드러짐 네트워크 내부 및/또는 이들 네트워크 사이의 특정 영역에서 심각한 변화가 나타났다. 정신병 위험이 있는 환자 집단에서도 휴식 상태 네트워크의 변화를 확인할 수 있다.
- [0830] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여, 정신병적 장애 및 연관된 인지 기능장애를 앓는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지 기능장애가 감소하거나 사라지고 정신병적 장애가 개선된다.
- [0831] 정신병적 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0832] 정신병적 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0833] 정신병적 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 몬트리올 인지 평가(MoCA) 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0834] 정신병적 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0835] 정신병적 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 정신과적 인지 장애 검사(Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry, SCIP) 점수의 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0836] 정신병적 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 SCIP 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 SCIP 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0837] 정신병적 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는

염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 MATRICS 합의 인지 배터리(MCCB) 점수 또는 그 구성 점수 중 하나 이상이 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.

[0838] 정신병적 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MCCB 점수 또는 그 구성 점수 중 하나 이상의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MCCB 점수 또는 그 구성 점수 중 하나 이상의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.

[0839] 위에서 언급한 대로, 인지 기능장애는 정신병적 장애와 밀접한 관련이 있다. 따라서 인지 기능장애가 개선되면 정신병적 장애도 개선될 것이다. 인지 기능장애는 정신병적 장애의 다른 측면에도 영향을 미치기 때문에, 발명자들은 인지 기능장애의 개선이 정신병적 장애의 전반적인 개선에도 기여할 것이라고 결론지었다.

[0840] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 정신병적 장애의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.

[0841] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 정신병적 장애의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 정신병적 장애의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.

[0842] **정신분열증**은 지각, 자기경험, 의지, 정서, 행동을 포함한 여러 정신적 양식의 장애를 특징으로 하는 심각한 정신 건강 상태이다. 긴장증을 포함한 정신운동 장애가 나타날 수 있다. 인지 기능장애는 정신분열증의 핵심적인 특징이다.

[0843] 정신분열증을 앓는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓을 수 있다.

[0844] 인지적 결함은 주의, 작업 기억, 언어 학습 및 기억, 실행 기능 등 여러 영역에 걸쳐 중간 정도에서 심각한 수준이다. 정신분열증에서는 기억과 처리 속도의 기능 장애를 암시하는 효과 크기가 언어와 공간 추론의 기능 장애를 암시하는 효과 크기보다 크다. 이러한 결핍은 정신병이 본격적으로 나타나기 전부터 나타나며 대부분 환자의 경우 질병이 진행되는 동안 안정적으로 유지된다.

[0845] 정신분열증 환자의 인지기능 저하가 이 집단의 사회적 기능 저하의 주요 원인 중 하나이다.

[0846] 컴퓨터화된 훈련 방법은 정신분열증 환자의 인지 기능장애를 개선하는 데 성공한 것으로 나타났다. 정신분열증에 대한 인지적 치료는 효과적이며 정신 재활 프로그램과 결합하면 효과 크기가 더 크다.

[0847] 정신분열증을 앓는 환자의 인지 기능을 평가하는 데 사용할 수 있는 다양한 검사 도구가 있다.

[0848] 정신분열증 인지 평가 척도(SCoRS)는 주의력, 기억력, 추론, 문제 해결 능력, 작업 기억력, 언어 생산 및 운동 기술을 포괄하는 20개 항목으로 구성된 인터뷰 기반 평가이다. 환자뿐만 아니라 정보 제공자와 인터뷰 대상자의 의견도 중요하다. 환자가 다양한 인지 기능을 수행하는 데 있어 겪는 어려움의 정도는 4점 척도로 평가되며, 4점이 가장 어렵고 1점이 가장 쉬운 것을 의미한다. 인터뷰어는 환자를 20개 항목 모두에 대해 평가하고, 환자와 정보 제공자의 응답, 그리고 인터뷰어가 환자를 관찰한 내용을 토대로 전반적인 점수를 매긴다.

[0849] 정신과적 인지 장애 검사(SCIP), 몬트리올 인지 평가(MoCA), MATRICS 합의 인지 배터리(MCCB) 또는 그 하위 점수 중 하나 이상을 사용하여 인지 기능장애를 구체적으로 평가할 수 있다.

[0850] 정신분열증의 인지 결함은 기능적 자기공명영상상을 통해 시각화할 수 있다. 변화는 전두두정엽 네트워크, 현저성 네트워크, 기본 모드 네트워크 등 다양한 인지 능력을 뒷받침하는 네트워크 내부 및/또는 네트워크 간에 발견될 수 있다. 이러한 이상 증상은 주의력, 작업 기억력, 실행 기능의 저하와 관련이 있다.

[0851] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여, 정신분열증 및 연관된 인지 기능장애를 앓는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지 기능장애가 감소하거나 사라지고 정신분열증이 개선된다.

[0852] 정신분열증을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의

마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.

[0853] 정신분열증을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.

[0854] 정신분열증을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 몬트리올 인지 평가(MoCA) 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.

[0855] 정신분열증을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.

[0856] 정신분열증을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 정신과적 인지 장애 검사(Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry, SCIP) 점수의 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.

[0857] 정신분열증을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 SCIP 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 SCIP 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.

[0858] 정신분열증을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 MATRICS 합의 인지 배터리(MCCB) 점수 또는 그 구성 점수 중 하나 이상이 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.

[0859] 정신분열증을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MCCB 점수 또는 그 구성 점수 중 하나 이상의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MCCB 점수 또는 그 구성 점수 중 하나 이상의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.

[0860] 위에서 언급한 대로, 인지 기능장애는 정신분열증과 밀접한 관련이 있다. 따라서 인지 기능장애가 개선되면 정신분열증도 개선될 것이다. 인지 기능장애는 정신분열증의 다른 측면에도 영향을 미치기 때문에, 발명자들은 인지 기능장애의 개선이 정신분열증의 전반적인 개선에도 기여할 것이라고 결론지었다.

[0861] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 정신분열증의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.

[0862] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 정신분열증의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 정신분열증의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.

[0863] 헌팅턴병

[0864] 헌팅턴병(Huntington's Disease, HD)은 비자발적인 무도병적 운동을 특징으로 하는 신경퇴행성 상염색체 우성 질환이다. HD는 인지 및 행동 장애와 관련이 있다. 실제로, 진행성 인지 장애는 HD의 핵심 특징으로, 실행 기능(예: 처리 속도, 구성 및 계획)에 초기 변화가 나타난다. 인지적 변화와 이와 관련된 행동적 변화는 전형적인

운동 이상이 나타나기 전에 나타나는 경우가 많다.

- [0865] 질병 초기에는 기억력과 학습 장애, 판단력 저하, 운전, 질문에 답하기, 의사 결정하기 등의 문제로 인지 기능 저하가 나타날 수 있다. 질병이 진전될수록 집중력과 지적인 업무에 대한 주의력이 점점 더 어려워진다.
- [0866] HD를 앓는 환자의 인지 기능장애를 평가하기 위해 몬트리올 인지 평가(MoCA)와 간이 정신 상태 검사(MMSE)가 널리 사용된다.
- [0867] HD에서는 휴식 상태의 기능적 연결 구조가 크게 변화한다. 감각-운동 능력과 인지 기능을 담당하는 휴식 상태 네트워크는 HD의 병태생리학적 메커니즘에 관여한다. HD는 인지 및 질병 부담 점수와 관련된 대규모 인지 네트워크의 조기 및 광범위한 혼란을 보여준다.
- [0868] 기본 모드 네트워크가 영향을 받는다. 예를 들어, 명백한 HD에서는 DMN 주요 뇌 영역(즉, 배측내측 전두엽 피질과 각회)의 기능적 연결성이 변화된 모습이 나타난다.
- [0869] HD 및 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지 기능장애가 감소하거나 사라지고 HD가 개선된다.
- [0870] HD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0871] HD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. HD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0872] HD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 몬트리올 인지 평가(MoCA) 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0873] HD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0874] 대안으로 또는 추가적으로, HD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 간이-정신 상태 검사(Mini-Mental State Examination, MMSE) 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0875] HD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MMSE 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MMSE 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0876] 위에서 언급한 것처럼 인지 기능장애와 HD는 밀접한 관련이 있다. 따라서 인지 기능장애가 개선되면 HD도 개선될 것이다. 인지 기능장애는 HD의 다른 측면에도 영향을 미치기 때문에, 발명자들은 인지 기능의 개선이 HD의 전반적인 개선에도 기여할 것이라고 결론지었다.
- [0877] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 HD의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0878] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 HD의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 HD의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속

된다.

[0879] 파킨슨병 (Parkinson's Disease, PD)

- [0880] 파킨슨병(PD)은 점진적으로 진행되는 운동 문제를 특징으로 하는 질환으로, 가장 흔하게는 움직임이 느려지고, 안정 시 떨림이 나타나며, 넘어질 수 있는 불안정한 보행이 특징이다.
- [0881] 인지 기능장애는 이제 초기 및 심지어 전구기 파킨슨병의 특징으로 인식되고 있다. 초기 파킨슨병에서 가장 흔한 인지 기능장애에는 기억과 실행 기능이 포함된다.
- [0882] 장애 발병은 급속히 그리고 점진적으로 진행된다. PD 과정의 비교적 초기에는 신경인지 장애가 경미하다. 심각한 손상은 대개 늦은 시점에 발생한다. 개인 간에는 상당한 차이가 있지만 대부분의 PD 환자의 인지 기능은 시간이 지남에 따라 저하된다. 질병 지속 기간이 20년이 되면, 최대 80%의 환자가 치매에 걸리고, PD가 발병한 후부터 치매에 걸리기까지 걸리는 평균 시간은 10년이다.
- [0883] 인지 기능 장애와 시간 경과에 따른 변화를 평가하기 위해 몬트리올 인지 평가(MoCA)와 간이 정신 상태 검사(MMSE)를 사용할 수 있다.
- [0884] 신경영상학은 수면 장애가 휴식 상태 네트워크의 기능적 연결성에 변화를 가져온다는 것을 보여준다. PD 환자의 경우, 효율적인 행동 및 인지적 성과를 생성하고 유지하는 데 중요한 휴식 상태 네트워크의 기능적 재조직이 관찰되었다.
- [0885] 기능적 자기공명영상을 사용하여 휴식 상태 네트워크를 분석한 결과, PD 관련 인지적 결함은 기본 모드 네트워크, 등쪽 주의 네트워크 또는 전두두정엽 네트워크와 같은 휴식 상태 기능적 연결 네트워크 내부 및/또는 네트워크 간의 변화된 연결 패턴과 연관되어 있는 것으로 나타났다.
- [0886] 파킨슨 환자의 임상 상태를 개선하는 레보도파는 파킨슨 환자의 휴식 상태 네트워크의 기능적 연결성에 영향을 미칠 수 있는 잠재력이 있다.
- [0887] 따라서 본 발명에 따른 치료법을 PD 환자에게 적용하면 이러한 네트워크에 영향을 미쳐 인지 기능장애가 개선되고, PD 증상도 개선될 것이다.
- [0888] PD 및 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지 기능장애가 감소하거나 사라지고 PD가 개선된다.
- [0889] PD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0890] PD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. PD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0891] PD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 몬트리올 인지 평가(MoCA) 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0892] PD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0893] 대안으로 또는 추가적으로, PD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 간이-정신 상태 검사(Mini-Mental State Examination, MMSE) 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0894] PD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MMSE 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는

이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MMSE 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.

[0895] 위에서 언급한 것처럼 인지 기능장애와 PD는 밀접한 관련이 있다. 따라서 인지 기능장애가 개선되면 PD도 개선될 것이다. 인지 기능장애는 PD의 다른 측면에도 영향을 미치기 때문에, 발명자들은 인지 기능의 개선이 PD의 전반적인 개선에도 기여할 것이라고 결론지었다.

[0896] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 PD의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.

[0897] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 PD의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 알츠하이머 치매의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.

[0898] **치매**

[0899] **치매**는 일반적으로 일상 생활을 방해할 정도로 심각한 기억력, 언어 능력, 문제 해결 능력 및 기타 사고 능력의 상실을 특징으로 한다.

[0900] 치매는 인지 능력의 저하를 유발하고 행동, 감정, 관계에 영향을 미치는 비정상적인 뇌 변화로 인해 발생한다.

[0901] 치매의 경우 인지 기능장애는 신경인지장애의 형태를 취한다.

[0902] 치매를 앓는 환자의 인지 기능장애를 평가하기 위해 몬트리올 인지 평가(MoCA)와 간이 정신 상태 검사(MMSE)가 널리 사용된다. 반복적으로 사용하면 인지 상태의 변화를 측정할 수 있다.

[0903] 치매는 뇌의 다양한 기능적, 구조적 연결 네트워크에 영향을 미치는데, 이는 자기공명영상 검사를 통해 확인할 수 있다. 기본 모드 네트워크(DMN), 두드러짐 네트워크, 중앙 실행 네트워크(CEN) 내부 및/또는 이들 네트워크 간의 변화가 관찰된다.

[0904] 따라서 본 발명에 따른 치료법은 이러한 네트워크에 영향을 미쳐 인지 기능장애가 개선되고, 치매 증상도 개선될 것이다.

[0905] 치매 및 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지 기능장애가 감소하거나 사라지고 치매가 개선된다.

[0906] 치매를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.

[0907] 치매를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 치매를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.

[0908] 치매를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 몬트리올 인지 평가(MoCA) 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.

[0909] 치매를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.

[0910] 치매를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막

막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 간이-정신 상태 검사(Mini-Mental State Examination, MMSE) 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.

- [0911] 치매를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MMSE 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MMSE 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0912] 위에서 언급한 것처럼 인지 기능장애와 치매는 밀접한 관련이 있다. 따라서 인지 기능장애가 개선되면 치매도 개선될 것이다. 인지 기능장애는 치매의 다른 측면에도 영향을 미치기 때문에, 발명자들은 인지 기능의 개선이 치매의 전반적인 개선에도 기여할 것이라고 결론지었다.
- [0913] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 치매의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0914] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 치매의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 치매의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0915] **알츠하이머 치매(Alzheimer's Dementia, AD)**는 잠복적으로 발병하고 인지적 결손이 점진적으로 진행되는 매우 흔한 신경퇴행성 질환이다. 알츠하이머병에 기인하는 신경인지장애의 비율은 환경과 진단 기준에 따라 약 60%에서 90% 이상까지 다양하다. 학습 능력과 기억력의 감퇴는 조기에 나타나며 주된 특징이며, 이러한 감퇴는 점진적으로 진행된다.
- [0916] 인지 기능장애는 주로 전전두엽 피질의 퇴화로 인해 발생한다.
- [0917] 알츠하이머 치매 환자는 인지 장애에 대한 반응으로 특징적인 기분 변화, 과민성, 무관심을 보인다. 지속적 주의력, 시각적 방향 감각 및 기억 장애는 일상 생활의 정상적인 기능을 방해할 수 있다.
- [0918] 인지 기능 장애와 시간 경과에 따른 변화를 평가하기 위해 몬트리올 인지 평가(MoCA)와 간이 정신 상태 검사(MMSE)를 사용할 수 있다.
- [0919] AD는 뇌의 다양한 기능적, 구조적 연결 네트워크에 영향을 미치며, 이는 뇌의 지형, 임상적 표현형, 질병의 심각성과 관련이 있다. 자기공명영상 연구에 따르면 뇌 영역 간의 구조적, 기능적 단절이 계속적으로 나타나는데, 이는 AD가 단절 증후군이라는 가설을 뒷받침한다. 특히, 기본 모드 네트워크(DMN), 두드러짐 네트워크(salience network), 중앙 실행 네트워크(CEN)가 고등 신경 인지 기능을 유지하는 데 특히 중요하기 때문에 가장 많은 주목을 받았다. 이러한 네트워크 내부 및/또는 네트워크 간의 변화는 AD를 앓고 있는 환자와 AD 발병 위험이 높은 개인 모두에서 관찰된다.
- [0920] 따라서 본 발명에 따른 치료법은 이러한 네트워크에 영향을 미쳐 인지 기능장애가 개선되고, AD 증상도 개선될 것이다.
- [0921] AD 및 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지 기능장애가 감소하거나 사라지고 AD가 개선된다.
- [0922] AD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0923] AD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. AD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0924] AD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막

투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24 시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 몬트리올 인지 평가(MoCA) 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.

- [0925] AD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0926] AD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24 시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 간이-정신 상태 검사(Mini-Mental State Examination, MMSE) 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0927] AD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MMSE 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MMSE 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0928] 위에서 언급한 것처럼 인지 기능장애와 AD는 밀접한 관련이 있다. 따라서 인지 기능장애가 개선되면 AD도 개선될 것이다. 인지 기능장애는 AD의 다른 측면에도 영향을 미치기 때문에, 발명자들은 인지 기능의 개선이 AD의 전반적인 개선에도 기여할 것이라고 결론지었다.
- [0929] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 AD의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0930] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 AD의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 알츠하이머 치매의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0931] **파킨슨병 치매(Parkinson's Disease Dementia, PDD)**는 파킨슨병 진단을 받은 환자의 사고방식과 행동의 변화를 특징으로 하며, 파킨슨병은 점진적으로 진행되는 운동 문제를 특징으로 하는 질환으로, 가장 일반적으로는 움직임이 느려지고, 안정 시 떨림이 나타나며, 넘어질 수 있는 불안정한 보행이 특징이다.
- [0932] 대부분의 PD 환자의 인지 기능은 시간이 지남에 따라 저하된다. 질병 지속 기간이 20년이 되면, 최대 80%의 환자가 PDD에 걸리고, PD가 발병한 후부터 치매에 걸리기까지 걸리는 평균 시간은 10년이다.
- [0933] 인지 기능 장애와 시간 경과에 따른 변화를 평가하기 위해 몬트리올 인지 평가(MoCA)와 간이 정신 상태 검사(MMSE)를 사용할 수 있다.
- [0934] 파킨슨병 치매는 인지와 관련된 네트워크, 특히 기본 모드 네트워크의 연결성 감소와 관련이 있다.
- [0935] 따라서 본 발명에 따른 치료법을 PDD 환자에게 적용하면 이러한 네트워크에 영향을 미쳐 인지 기능장애가 개선되고, PDD 증상도 개선될 것이다.
- [0936] PDD 및 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지 기능장애가 감소하거나 사라지고 PDD가 개선된다.
- [0937] PDD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24 시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0938] PDD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. PDD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.

- [0939] PDD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 몬트리올 인지 평가(MoCA) 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0940] PDD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0941] PDD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 간이-정신 상태 검사(Mini-Mental State Examination, MMSE) 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0942] PDD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MMSE 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MMSE 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0943] 위에서 언급한 것처럼 인지 기능장애와 PDD는 밀접한 관련이 있다. 따라서 인지 기능장애가 개선되면 PDD도 개선될 것이다. 인지 기능장애는 PDD의 다른 측면에도 영향을 미치기 때문에, 발명자들은 인지 기능의 개선이 PDD의 전반적인 개선에도 기여할 것이라고 결론지었다.
- [0944] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 PDD의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0945] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 PDD의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 알츠하이머 치매의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0946] **루이소체 치매(Dementia with Lewy Bodies, DLB)**는 수면, 행동, 인지, 운동 및 자동 신체 기능 조절의 변화를 특징으로 하는 치매의 한 유형이다.
- [0947] 인지 기능장애는 중요한 특징이다. DLB는 인지 기능의 점진적인 감소를 수반하며, 인지 및 각성도의 변동, 시각적 환각 및 파킨슨병(운동이 느림, 걷는 데 어려움 또는 경직)이 특징이다.
- [0948] 이 질병은 시간이 지날수록 악화되며 일반적으로 인지 장애로 인해 일상 생활에 지장이 생길 때 진단된다.
- [0949] 알츠하이머 치매와 비교했을 때, DLB의 초기 변화는 학습과 기억보다는 복잡 주의력과 실행 기능에 있다. DLB는 점진적인 인지 장애뿐만 아니라 반복적인 복잡한 시각적 환각, 급속 눈 움직임(REM) 수면 행동 장애(매우 초기 증상일 수 있음)의 동시 증상, 다른 감각 양식의 환각, 우울증, 망상 등을 포함한다. 또 다른 핵심 특징은 인지 저하가 시작된 후에 시작되어야 하는 자연적 파킨슨병이며; 관례에 따르면, 운동 증상이 나타나기 최소 1년 전에 심각한 인지적 결함이 관찰되면 DLB로 진단한다.
- [0950] 인지 기능 장애와 시간 경과에 따른 변화를 평가하기 위해 몬트리올 인지 평가(MoCA)와 간이 정신 상태 검사(MMSE)를 사용할 수 있다.
- [0951] DLB를 앓고 있는 환자의 경우 휴식 상태 네트워크(RSN) 변화가 확인될 수 있다. 기능적 MRI 연구는 기본 모드 네트워크, 두드러짐 네트워크, 실행 네트워크, 기저핵/변연계 네트워크 내부 및/또는 네트워크 간 기능적 연결성에 변화가 있음을 보여준다.
- [0952] 따라서 본 발명에 따른 치료법은 이러한 네트워크에 영향을 미쳐 인지 기능장애가 개선되고, DLB 증상도 개선될 것이다.
- [0953] DLB 및 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지

기능장애가 감소하거나 사라지고 DLB가 개선된다.

- [0954] DLB를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0955] DLB를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. DLB를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0956] DLB를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 몬트리올 인지 평가(MoCA) 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0957] DLB를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0958] DLB를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 간이-정신 상태 검사(Mini-Mental State Examination, MMSE) 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0959] DLB를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MMSE 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MMSE 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0960] 위에서 언급한 것처럼 인지 기능장애와 DLB는 밀접한 관련이 있다. 따라서 인지 기능장애가 개선되면 DLB도 개선될 것이다. 인지 기능장애는 DLB의 다른 측면에도 영향을 미치기 때문에, 발명자들은 인지 기능의 개선이 DLB의 전반적인 개선에도 기여할 것이라고 결론지었다.
- [0961] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 DLB의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0962] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 DLB의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 DLB의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0963] **혈관성 치매**는 추론, 계획, 판단, 기억 및 기타 사고 과정에 문제가 있는 것이 특징인 일반적인 유형의 치매이다. 혈관성 치매는 하나 이상의 뇌혈관 사건(허혈성 또는 출혈성)으로 인해 뇌 실질이 손상되어 발생한다. 혈관 질환의 원인은 매우 다양하며 미세 혈관 질환부터 대혈관 뇌졸중까지 다양하다. 주의력과 실행 기능이 영향을 받는 주요 인지 영역이다.
- [0964] 인지적 결손의 시작은 하나 이상의 실제 뇌혈관 사건과 관련이 있거나 병력상 뇌혈관질환의 존재와 관련이 있다.
- [0965] 따라서 혈관성 치매의 인지 기능장애는 뇌혈관 손상 위치에 따라 영향을 받는 영역이 달라지기 때문에 매우 다양하다. 뇌혈관 손상이 계속되어 환자의 뇌가 손상되면서 인지 기능이 눈에 띄게 단계적으로 악화되는 형태로 나타날 수 있다.
- [0966] 소혈관 손상으로 인한 혈관성 치매에서 가장 흔히 영향을 받는 인지 영역에는 기억, 실행 기능, 주의력이 포함

된다. 대혈관성 혈관성 치매에서는 시각-공간 기능 및 언어 기능 장애가 더 흔히 나타난다.

- [0967] 인지 기능 장애와 시간 경과에 따른 변화를 평가하기 위해 몬트리올 인지 평가(MoCA)와 간이 정신 상태 검사(MMSE)를 사용할 수 있다.
- [0968] 기능적 자기공명영상은 뇌혈관 손상 후 휴식 상태 네트워크의 기능적 연결성이 변화되었음을 보여준다. 중증 또는 경증 혈관성 신경인지장애를 겪는 환자는 DMN과 기타 휴식 상태 네트워크 내에서 비정상적인 기능적 연결성을 보인다.
- [0969] 예를 들어, 뇌졸중 환자의 경우 이 네트워크 내 특정 영역의 DMN 연결성이 감소된 것을 확인할 수 있다. 중요한 점은 뇌졸중 후 3개월이 되면 이러한 뇌 영역의 DMN 연결성이 거의 회복되고, 인지 기능도 회복된다는 것이다.
- [0970] 따라서 본 발명에 따른 치료법은 이러한 네트워크에 영향을 미쳐 인지 기능장애가 개선되고, 혈관성 치매 증상도 개선될 것이다.
- [0971] 혈관성 치매 및 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지 기능장애가 감소하거나 사라지고 혈관성 치매가 개선된다.
- [0972] 혈관성 치매를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0973] 혈관성 치매를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 혈관성 치매를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0974] 혈관성 치매를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 몬트리올 인지 평가(MoCA) 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0975] 혈관성 치매를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0976] 혈관성 치매를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 간이-정신 상태 검사(Mini-Mental State Examination, MMSE) 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0977] 혈관성 치매를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MMSE 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MMSE 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0978] 위에서 언급한 것처럼 인지 기능장애와 혈관성 치매는 밀접한 관련이 있다. 따라서 인지 기능장애가 개선되면 혈관성 치매도 개선될 것이다. 인지 기능장애는 혈관성 치매의 다른 측면에도 영향을 미치기 때문에, 발명자들은 인지 기능의 개선이 혈관성 치매의 전반적인 개선에도 기여할 것이라고 결론지었다.
- [0979] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 혈관성 치매의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0980] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 혈관성 치매의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적

어도 28일 동안 지속된다.

- [0981] 전두엽-측두엽 치매(Fronto-Temporal Dementia, FTD)는 뇌의 전두엽이나 측두엽의 점진적인 신경 세포 소실로 인해 발생하는 신경 퇴행성 질환으로, 젊은 나이에 발병하는 치매의 주요 원인이다.
- [0982] 환자들은 다양한 행동 및 심리적 증상을 보이는데, 그 중에서도 점진적인 사회적 행동 변화, 공감 능력 부족, 무관심, 억제되지 않은 행동, 인지 장애가 자주 관찰된다. 실행 기능과 사회적 기능에 장애가 두드러지지만, 인지적 능력을 평가하는 것은 임상적 진단과 환자 관리에 매우 중요하다.
- [0983] 행동적 변이는 다음과 같은 세 가지 이상의 증상을 특징으로 한다: 억제력 저하; 무관심이나 무기력함으로 인해 활동이 없고 노력이 부족함; 동정심이나 공감의 상실; 끈기 있고 강박적이며 의례적인 행동이나 고정관념; 그리고 사회적 인지 및/또는 실행 능력이 눈에 띄게 감소하는 것과 관련된 과다구두증과 식이 변화.
- [0984] 언어 변이는 언어 능력, 즉 말하기, 단어 찾기, 사물 명명, 문법 또는 단어 이해의 형태로 눈에 띄는 감소로 표현된다.
- [0985] 인지 기능 장애와 시간 경과에 따른 변화를 평가하기 위해 몬트리올 인지 평가(MoCA)와 간이 정신 상태 검사(MMSE)를 사용할 수 있다.
- [0986] FTD를 앓고 있는 사람에 대한 휴식 상태 기능적 자기공명영상(Rs-fMRI) 분석은 전반적인 기능 저하와 네트워크 통합 상실을 보여준다. 변화된 기능적 연결성은 주로 주의 네트워크, 기본 모드 네트워크, 특히 두드러짐 네트워크를 포함한 고차 인지 제어 네트워크 내부 및/또는 네트워크 간에서 확인되었다.
- [0987] 따라서 본 발명에 따른 치료법은 이러한 네트워크에 영향을 미쳐 인지 기능장애가 개선되고, FTD 증상도 개선될 것이다.
- [0988] FTD 및 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지 기능장애가 감소하거나 사라지고 FTD가 개선된다.
- [0989] FTD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0990] FTD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. FTD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0991] FTD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 몬트리올 인지 평가(MoCA) 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0992] FTD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0993] FTD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 간이-정신 상태 검사(Mini-Mental State Examination, MMSE) 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [0994] FTD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MMSE 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MMSE 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [0995] 위에서 언급한 것처럼 인지 기능장애와 FTD는 밀접한 관련이 있다. 따라서 인지 기능장애가 개선되면 FTD도 개

선될 것이다. 인지 기능장애는 FTD의 다른 측면에도 영향을 미치기 때문에, 발명자들은 인지 기능의 개선이 FTD의 전반적인 개선에도 기여할 것이라고 결론지었다.

[0996] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 FTD의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.

[0997] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 FTD의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 FTD의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.

[0998] 섭식 장애

[0999] 섭식 장애는 비정상적인 식습관으로 인해 개인의 신체적 또는 정신적 건강에 부정적인 영향을 미치는 정신 장애이다.

[1000] 섭식 장애를 앓는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓을 수 있다.

[1001] 인지 장애는 섭식 장애의 발병에 영향을 줄 수 있다. 신경인지기능의 결함은 섭식 장애의 발달에 선행하며, 신체적 변화를 수용하는 데 어려움을 겪어 부적응적 식습관을 초래할 수 있다. 연구에 따르면 실행 능력, 시공간 기능, 주의, 학습 및 기억력에 기능 장애가 있는 것으로 나타났다.

[1002] 섭식 장애의 인지 장애는 다양한 기존 인지 평가 도구를 통해 평가할 수 있다. 예를 들어, 임상 장애 평가(CIA)는 섭식 장애 특징으로 인해 나타나는 심리사회적 장애를 측정하는 16개 항목으로 구성된 자가 보고식 측정 도구이다. 환자는 지난 28일 동안 식습관, 운동 또는 식사, 체형 또는 체중에 대한 느낌이 미치는 영향("전혀 없음", "약간", "꽤 많이", "많이")을 표시하도록 요청받는다. 특히 집중력, 업무 수행 능력, 기억력, 결단력에 대한 효과가 평가된다. CIA의 총 점수는 0 내지 48점 범위이다. 점수가 높을수록 섭식 장애와 관련된 정신사회적 손상 수준이 높음을 나타내며, 절단 점수는 16점이다.

[1003] 확립된 인지 평가 도구로는 MATRICS 합의 인지 배터리(MCCB)가 있다.

[1004] 섭식 장애를 앓는 환자 집단에서 휴식 상태의 기능적 연결성 분석을 통해 인지 제어에 관련된 영역에서 네트워크 이상이 드러났다. 섭식 장애의 병태생리학에 이러한 뇌 영역이 연루되어 있음을 나타내는 실행 네트워크, 기본 모드 네트워크, 두드러짐 네트워크에 위치한 영역 내부 및/또는 영역 간에서 휴식 상태 연결성이 손상된 것이 관찰되었다.

[1005] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여, 섭식 장애 및 연관된 인지 기능장애를 앓는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지 기능장애가 감소하거나 사라지고 섭식 장애가 개선된다.

[1006] 섭식 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.

[1007] 섭식 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.

[1008] 섭식 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 MATRICS 합의 인지 배터리(MCCB) 점수 또는 그 구성 점수 중 하나 이상이 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.

[1009] 섭식 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MCCB 점수 또는 그 구성 점수 중 하나 이상의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MCCB 점수 또는 그 구성 점수 중 하나 이상의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14

일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.

- [1010] 위에서 언급한 대로, 인지 기능장애는 섭식 장애와 밀접한 관련이 있다. 따라서 인지 기능장애가 개선되면 섭식 장애도 개선될 것이다. 인지 기능장애는 섭식 장애의 다른 측면에도 영향을 미치기 때문에, 발명자들은 인지 기능장애의 개선이 섭식 장애의 전반적인 개선에도 기여할 것이라고 결론지었다.
- [1011] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 섭식 장애의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1012] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 섭식 장애의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 섭식 장애의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [1013] **주의력결핍 과잉행동장애 (Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD)**
- [1014] **주의력결핍 과잉행동장애(ADHD)**는 환자의 행동에 영향을 미치는 질환이다. 주의력결핍 과잉행동장애(ADHD)는 연령에 맞지 않는 부주의, 과잉행동, 충동성 증상이 특징이다. ADHD를 앓고 있는 환자는 안전부절못하는 듯 보이고, 집중하기 어려울 수 있으며 충동적으로 행동할 수 있다.
- [1015] ADHD 환자는 수면 장애나 불안 장애 등의 추가적인 문제를 겪을 수도 있다.
- [1016] ADHD는 인지적 결함, 특히 실행 기능과 기억력 등의 다른 영역과 관련이 있다.
- [1017] ADHD 환자를 위한 인지 평가(CAB-ADHD)는 ADHD와 관련된 증상의 존재를 평가하는 과제를 사용하는 전문 테스트이다. 이 테스트는 7세 이상 어린이와 청소년, 성인에게 적합하다.
- [1018] 코너스 성인 ADHD 평가 척도(Conners' Adult ADHD Rating Scales, CAARS)는 특별히 성인의 ADHD를 진단하기 위해 만들어졌다.
- [1019] 브라운 실행 기능/주의력 척도는 ADHD 환자의 실행 기능/주의력을 평가하는 상용 도구이다. 다양한 연령대에 맞는 버전이 제공된다. 이 도구는 활성화(조직화, 우선순위 정하기, 작업 시작), 초점(집중, 유지, 작업에 대한 주의 전환), 노력(경계 조절, 노력 유지, 처리 속도), 감정(좌절 관리 및 감정 조절), 기억(작업 기억 활용 및 회상 접근), 행동(행동 모니터링 및 자체 조절)을 평가하는 6개 클러스터로 나뉜다. 평가는 문제의 강도에 따라 결정된다("0 = 문제 없음", "1 = 문제가 거의 없음", "2 = 보통 문제", 및 "3 = 큰 문제").
- [1020] 인지 장애를 평가하는 또 다른 도구는 정신과적 인지 장애 검사(SCIP)이다.
- [1021] ADHD를 앓고 있는 환자의 휴식 상태 네트워크 분석을 통해 여러 뇌 휴식 상태 네트워크에서 연결성이 제대로 작동하지 않는 현상이 드러났으며, 특히 기본 모드 네트워크, 등쪽 주의 네트워크, 두드러짐 네트워크의 여러 영역 내부 및/또는 영역 간의 연결성이 제대로 작동하지 않는 현상이 드러났다.
- [1022] ADHD 및 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지 기능장애가 감소하거나 사라지고 ADHD가 개선된다.
- [1023] ADHD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1024] ADHD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [1025] ADHD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 정신과적 인지 장애 검사(Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry, SCIP) 점수의 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.

- [1026] ADHD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 SCIP 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 SCIP 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [1027] 위에서 언급한 대로, 인지 기능장애는 ADHD와 밀접한 관련이 있다. 따라서 인지 기능장애가 개선되면 ADHD도 개선될 것이다. 인지 기능장애는 ADHD의 다른 측면에도 영향을 미치기 때문에, 발명자들은 인지 기능장애의 개선이 ADHD의 전반적인 개선에도 기여할 것이라고 결론지었다.
- [1028] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 ADHD의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1029] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 ADHD의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 ADHD의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [1030] **성격 장애**
- [1031] **분열형 성격 장애**는 대인관계와 사회적 상호작용에서 극심한 불편함이 지속적으로 나타나는 정신 건강 상태이다. 분열형 성격 장애를 앓는 환자들은 특이한 생각, 말, 행동을 보이며, 이로 인해 관계를 형성하고 유지하는 능력이 저하된다. 이 증상에는 인지적 어려움, 지각 장애, 편집증도 포함된다.
- [1032] 분열형 성격 장애를 앓는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓을 수 있다.
- [1033] 분열형 성격 장애 환자는 정신분열증 환자와 동일한 영역에서 결함을 보이는데, 언어적 및 공간적 일화적 기억, 경계심, 주의, 추상적 추론, 인식 기억, 인지 억제, 언어적 유창성, 언어적 및 공간적 작업 기억 등이 손상되며, 따라서 인지적 기능 장애는 상당히 낮은 기능과 직접적으로 관련이 있다.
- [1034] 분열형 성격 장애를 앓는 환자는 종종 정신분열증에서 보이는 것과 유사하지만 정도가 덜한 인지 장애를 나타낸다.
- [1035] 인지적 교정 치료법과 같은 컴퓨터화된 훈련 방법은 사회 기술 훈련과 결합하여 분열형 성격 장애 환자의 인지 기능 장애를 개선하는 데 성공한 것으로 나타났다.
- [1036] 정신과적 인지 장애 검사(SCIP), 몬트리올 인지 평가(MoCA), MATRICS 합의 인지 배터리(MCCB) 또는 그 하위 점수 중 하나 이상을 사용하여 인지 기능장애를 구체적으로 평가할 수 있다.
- [1037] 분열형 성격 장애 환자의 경우 DMN 기능적 연결성, 특히 인지 또는 감정 조절과 관련된 연결성이 변화한다. fMRI를 이용한 신경 영상 분석은 전두두정엽 네트워크와 등쪽 주의 네트워크 사이의 변화를 더욱 구체적으로 보여준다. 고차적 인지 과정의 실패와 관련된 비정상적인 네트워크 연결은 분열형 성격 장애를 앓는 환자의 부적응적인 일상 행동에 대한 신경생리학적 설명을 제공한다.
- [1038] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여, 분열형 성격 장애 및 연관된 인지 기능장애를 앓는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지 기능장애가 감소하거나 사라지고 분열형 성격 장애가 개선된다.
- [1039] 분열형 성격 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1040] 분열형 성격 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [1041] 분열형 성격 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되

는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 몬트리올 인지 평가(MoCA) 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.

- [1042] 분열형 성격 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [1043] 대안으로 또는 추가적으로, 분열형 성격 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 정신과적 인지 장애 검사(Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry, SCIP) 점수의 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [1044] 분열형 성격 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 SCIP 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 SCIP 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [1045] 대안으로 또는 추가적으로, 분열형 성격 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 MATRICS 합의 인지 배터리(MCCB) 점수 또는 그 구성 점수 중 하나 이상이 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [1046] 분열형 성격 장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MCCB 점수 또는 그 구성 점수 중 하나 이상의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MCCB 점수 또는 그 구성 점수 중 하나 이상의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [1047] 위에서 언급한 대로, 인지 기능장애는 분열형 성격 장애와 밀접한 관련이 있다. 따라서 인지 기능장애가 개선되면 분열형 성격 장애도 개선될 것이다. 인지 기능장애는 분열형 성격 장애의 다른 측면에도 영향을 미치기 때문에, 발명자들은 인지 기능장애의 개선이 분열형 성격 장애의 전반적인 개선에도 기여할 것이라고 결론지었다.
- [1048] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 분열형 성격 장애의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1049] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 분열형 성격 장애의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 분열형 성격 장애의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [1050] 지속적인 기분 불안정, 충동성, 정체성 장애 및 대인 관계 기능 장애는 **경계성 성격 장애 (Borderline Personality Disorder, BPD)**의 특징적인 특성이다.
- [1051] BPD를 앓는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓을 수 있다.
- [1052] BPD 환자의 인지적 결함은 장애의 병인, 증상, 정신사회적 기능에 미치는 역할이 분명해지면서 점점 더 많은 주목을 받고 있다. 이러한 결핍은 장애의 정신병리학적 특성과 관련이 있다.
- [1053] 인지 기능장애는 BPD에서 흔히 나타나며 여러 영역에 걸쳐 나타난다. 실행 기능이 가장 흔하게 손상된다. 실행 기능은 자기 조절 능력을 결정하는 중요한 요인이며, 이 기능 장애는 자살 및 자기 파괴적 행동과 충동성 증가와 관련이 있는 것으로 보인다.
- [1054] BPD를 앓는 환자들은 종종 주의력 결핍 증상을 보이는데, 이는 현재 순간에 대한 인식이 낮은 것과 관련이 있는 것으로 보인다. 기억력 결핍은 정체성 장애 및 해리와 관련이 있다.

- [1055] 인지 능력은 또한 특성과 유사한 정신병리적 특징과 연관이 있는데, 이는 인지와 BPD의 핵심적 임상적 측면 사이의 관련성을 시사하며, 이를 치료적 개입의 표적으로 삼을 수 있음을 시사한다.
- [1056] 인지 기능 평가는 경계성 증상 목록의 단축 버전과 긴 버전(각각 BSL-23, 및 BSL-95)에 따른 BPD 진단의 일부이다. 이 설문지는 세 부분으로 구성되어 있다: 지난주 동안의 정신 상태를 평가하기 위한 5단계 척도(0=전혀 아니다, 4=매우 강하다)로 평가되는 23개 항목 또는 95개 항목, 현재의 전반적인 웰빙을 평가하기 위한 시각적 상사 척도, 현재의 기능 장애 행동의 정도를 기록하기 위한 보충 척도.
- [1057] BPD를 앓는 환자의 인지 장애에 대한 평가는 정신과적 인지 장애 검사(SCIP)를 통해 실시할 수 있다.
- [1058] 뇌의 본질적인 기능 변화가 BPD에 영향을 미치는 것으로 생각된다. 기능적 자기공명영상을 사용하여 뇌 휴식 상태 네트워크의 기능적 연결성을 분석하면 기본 모드 네트워크와 두드러짐 네트워크 등을 포함하여 다양한 네트워크 내부 및/또는 네트워크 간의 변화가 드러난다.
- [1059] 따라서 본 발명에 따른 치료법은 이러한 네트워크에 영향을 미쳐 인지 기능장애가 개선되고, BPD 증상도 개선될 것이다.
- [1060] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여, BPD 및 연관된 인지 기능장애를 앓는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지 기능장애가 감소하거나 사라지고 BPD가 개선된다.
- [1061] BPD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1062] BPD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. BPD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [1063] BPD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 정신과적 인지 장애 검사(Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry, SCIP) 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [1064] BPD를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 정신과적 인지 장애 검사 (SCIP) 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 SCIP 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [1065] 위에서 언급한 것처럼 인지 기능장애와 BPD는 밀접한 관련이 있다. 따라서 인지 기능장애가 개선되면 BPD도 개선될 것이다. 인지 기능장애는 BPD의 다른 측면에도 영향을 미치기 때문에, 발명자들은 인지 기능의 개선이 BPD의 전반적인 개선에도 기여할 것이라고 결론지었다.
- [1066] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 BPD의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1067] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 BPD의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 BPD의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [1068] **만성 피로 증후군**
- [1069] 피로는 지치고 무기력하며 에너지가 감소한 느낌을 말한다. 피로는 신체적, 정신적 자원이 약해지거나 고갈되는 것으로 경험된다. 정신적이든 육체적이든 일정 기간의 노력 후에는 정상적인 것으로 여겨지지만, 그러한 노력의

전혀 없더라도 건강 문제의 증상으로 피로가 발생할 수 있다.

- [1070] 활동으로 인해 악화되는 만성 피로는 만성 피로 증후군의 두드러진 증상이기도 하다. 이 질환에서는 극심한 피로와 함께 신경인지적, 자율신경적, 면역학적 증상이 동반된다.
- [1071] 만성 피로 증후군 진단을 받은 환자의 약 90%가 인지적 이상을 호소한다.
- [1072] 만성 피로 증후군에서 흔히 발견되는 인지 기능장애의 형태로는 주의력 감소, 두뇌 안개/인지 안개, 인지 과부하, 집중력 문제, 혼란, 계산 어려움, 피로 시의 난독증(또는 언어적 역전), 정보 흡수 어려움, 단어와 숫자 순서 지정 어려움, 멀티태스킹 문제, 계획 문제, 작업 기억력 저하, 읽기나 말하기 어려움, 단기 기억 문제, 사고 속도 저하, 공간적 방향 감각 상실, 정보 처리 속도 저하, 단어 찾기 문제 등이 있다.
- [1073] 인지 기능장애 평가는 피로 평가의 통합적인 부분이다.
- [1074] 예를 들어, 14개 항목으로 구성된 도구인 찰더 피로 척도(Chalder Fatigue Scale)는 임상 및 연구 환경에서 신체적, 정신적 증상의 심각성을 측정한다. 정신적 증상으로는 집중력 저하, 명확한 사고 문제, 말할 때 실언, 단어 선택 능력, 기억력 및 흥미 상실 등이 있다. 응답자는 피로와 관련된 질문에 4가지 응답 선택지 중 하나로 답해야 한다: “평소보다 좋다”, “평소보다 별로다”, “평소보다 나쁘다”, “평소보다 훨씬 나쁘다.”
- [1075] 채점 측면에서 이 척도는 두 가지 다른 방법을 수용할 수 있다. 첫 번째는 개인의 응답을 리커트(Likert) 유형 항목으로 가중치를 부여하고 해당 점수를 사용하여 결과를 해석하는 것이다. 두 번째 방법은 응답의 심각성을 무시하고 이중 모드 시스템을 사용하여 각 답변을 문제가 있는 답변과 없는 답변으로 분류하는 것이다.
- [1076] FACES(피로, 무기력, 의식, 활력, 졸음) 평가 척도는 피로, 졸음, 피로를 구별하기 위한 50개 항목으로 구성된 체크리스트이다. 응답자는 지난주나 다른 적절한 회상 기간 동안 각각의 감정이나 에너지 상태를 얼마나 경험했는지를 나타내기 위해 0("전혀 아니다")에서 3("매우 그렇다")까지의 척도를 사용한다. 점수가 높을수록 피로나 권태감이 더 심한 상태를 나타내지만 에너지 하위 척도에 속하는 항목은 예외이다(A. Shahid 0, loc. cit.).
- [1077] 인지 기능 장애와 시간 경과에 따른 변화를 평가하기 위해 몬트리올 인지 평가(MoCA)와 간이 정신 상태 검사(MMSE)를 사용할 수 있다.
- [1078] 만성 피로 증후군을 앓는 환자들은 비정상적인 휴식상태 기능적 연결성을 보이는데, 이는 만성피로의 심각성과 유의미한 상관관계를 보인다.
- [1079] 만성 피로 증후군 및 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지 기능장애가 감소하거나 사라지고 만성 피로 증후군이 개선된다.
- [1080] 만성 피로 증후군을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1081] 만성 피로 증후군을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 만성 피로 증후군을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [1082] 만성 피로 증후군을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 몬트리올 인지 평가(MoCA) 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [1083] 만성 피로 증후군을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [1084] 만성 피로 증후군을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 간이-정신 상태 검사(Mini-Mental State

Examination, MMSE) 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.

- [1085] 만성 피로 증후군을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MMSE 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MMSE 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [1086] 위에서 언급한 것처럼 인지 기능장애와 만성 피로 증후군은 밀접한 관련이 있다. 따라서 인지 기능장애가 개선되면 만성 피로 증후군도 개선될 것이다. 인지 기능장애는 만성 피로 증후군의 다른 측면에도 영향을 미치기 때문에, 발명자들은 인지 기능장애의 개선이 만성 피로 증후군의 전반적인 개선에도 기여할 것이라고 결론지었다.
- [1087] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 만성 피로 증후군의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1088] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 만성 피로 증후군의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 만성 피로 증후군의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [1089] **정신 또는 신경계 질환과 관련된 의학적 건강 상태**
- [1090] 인지 기능장애는 정신 또는 신경계 질환과 관련된 의학적 건강 상태를 겪는 환자에게 발생할 수 있다.
- [1091] **외상성 뇌 손상 환자의 인지 기능장애**
- [1092] 외상성 뇌 손상(traumatic brain injury, TBI)은 외부의 힘에 의해 뇌가 손상되는 것이다.
- [1093] 외상성 뇌 손상은 1차 뇌 손상 또는 2차 뇌 손상으로 구분된다. 1차 뇌 손상은 충격 시 접촉, 가속-감속 및/또는 회전력으로 인해 발생하는 구조적 손상을 말한다. 2차 뇌 손상은 1차 손상(즉, 저산소증 및/또는 두개내압 상승)으로 인해 발생하는 후속적인 세포 과정으로 인해 발생하는 손상을 말한다.
- [1094] 인지 기능장애는 외상성 뇌 손상(TBI)으로 인해 발생할 수 있다. 이 증상은 뇌 손상이 발생한 직후 또는 뇌 손상 후 의식이 회복된 직후에 나타난다. 이것은 급성 부상 후 기간을 지나서도 지속된다.
- [1095] TBI으로 인한 인지 기능장애는 일반적으로 복합 주의력, 실행 능력, 학습 및 기억 분야의 어려움을 수반하며, 정보 처리 속도의 감소와 사회적 인지 장애를 동반한다.
- [1096] 인지 기능장애는 경증 또는 중증 신경인지장애의 형태를 취할 수 있으며 불안, 성격 변화, 수면 장애와 같은 감정 기능 장애와 관련될 수 있다.
- [1097] TBI를 앓는 환자의 인지 기능장애를 평가하기 위해 몬트리올 인지 평가(MoCA)와 간이 정신 상태 검사(MMSE)가 널리 사용된다.
- [1098] 휴식 상태의 기능적 연결성 분석을 통해 이러한 손상이 DMN, 전두두정엽 네트워크, 실행 네트워크, 감각 운동 네트워크 등 휴식 상태 네트워크 내부 및/또는 네트워크 간 전반적인 기능적 연결성의 변화를 통해 나타난다는 것을 알 수 있다. 예를 들어, DMN 내에서 발견되는 높은 연결성의 영역은 외상성 뇌 손상에 따라 기능적 연결성의 변화에 특히 취약하다.
- [1099] TBI 및 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지 기능장애가 감소하거나 사라지고 TBI가 개선된다.
- [1100] TBI를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1101] TBI를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. TBI를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바

람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.

- [1102] TBI를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 몬트리올 인지 평가(MoCA) 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [1103] TBI를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [1104] TBI를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 간이-정신 상태 검사(Mini-Mental State Examination, MMSE) 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [1105] TBI를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MMSE 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MMSE 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [1106] TBI로 인한 인지 기능장애는 TBI의 결과로 나타나는 다른 증상과 관련이 있다. 인지 기능장애가 개선되면 이러한 다른 증상도 개선된다.
- [1107] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 TBI 증상의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1108] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 TBI 증상의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 TBI 증상의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [1109] **HIV 감염 환자의 인지 기능장애**
- [1110] HIV 질병은 인간 면역 결핍 바이러스 1형(HIV-1) 감염으로 인해 발생한다.
- [1111] HIV 환자의 인지 기능장애는 주의력과 작업 기억력, 운동 제어, 시공간 처리, 실행 기능에서 두드러지게 나타난다.
- [1112] 병합 항레트로바이러스 요법에도 불구하고, HIV 감염자의 30-70%는 인지 기능장애를 겪지만 가장 심각한 증상(중요 NCD 진단과 일치)은 급격히 감소했다. HIV 감염으로 인한 인지 기능장애는 개선될 수도 있고, 천천히 악화될 수도 있고, 변동적인 경과를 보일 수도 있다.
- [1113] HIV 감염으로 인한 인지 기능장애를 앓는 환자의 인지 기능장애를 평가하기 위해 몬트리올 인지 평가(MoCA)와 간이 정신 상태 검사(MMSE)가 널리 사용된다.
- [1114] HIV 감염으로 인한 신경인지장애를 앓고 있는 환자의 휴식 상태 기능적 연결성 분석은 기본 모드 네트워크, 두드러짐 네트워크 및 실행 네트워크의 특정 영역 내부 및/또는 영역 간 기능적 연결성이 손상되었음을 보여준다.
- [1115] HIV 감염 및 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지 기능장애가 감소하거나 사라지고 HIV 감염이 개선된다.
- [1116] HIV 감염을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1117] HIV 감염을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의

마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. HIV 감염을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.

- [1118] HIV 감염을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 몬트리올 인지 평가(MoCA) 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [1119] HIV 감염을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [1120] HIV 감염을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 간이-정신 상태 검사(Mini-Mental State Examination, MMSE) 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [1121] HIV 감염을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MMSE 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MMSE 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [1122] HIV 감염으로 인한 인지 기능장애는 심각한 고통의 원인이다. 따라서 발명자들은 인지 기능의 향상이 질병 상태의 전반적인 개선으로 이어질 것이라고 결론지었다.
- [1123] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 HIV 감염의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1124] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 HIV 감염의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 24시간 이내에 발생한다. 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 HIV 감염의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [1125] **COVID 이후 증상의 환자의 인지 기능장애**
- [1126] 코로나바이러스감염증-2019(COVID-19)는 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2(SARS-CoV-2)로 인해 발생하는 전염성 질병이다.
- [1127] COVID 이후 증상(때때로 "장기 COVID"라고도 함)은 SARS-CoV-2 감염 후 종종 심각한 증상이 나타나는 전신적 질환이다. 이는 적어도 10%의 감염에서 발생하는, 종종 심각한 질병이다.
- [1128] 세계보건기구(WHO)는 이러한 질환을 감염 후 3개월 이내에 발생하고, 적어도 2개월 이상 지속되며, 변동될 수 있으며 그리고 대체 진단에 기인하지 않는 설명이 없는 증상 복합체로 정의한다.
- [1129] COVID 이후 증상에는 광범위한 지속적인 건강 문제가 포함될 수 있는데, 이러한 상태는 몇 주, 몇 달 또는 몇 년 동안 지속될 수 있으며 때로는 장애로 이어질 수도 있다.
- [1130] COVID 이후 증상을 겪는 개인은 일반적으로 피로, 호흡 곤란 및 인지 장애, 예컨대 생각이나 집중의 어려움(때로는 "두뇌 안개"라고 함)과 같은 전형적인 증상을 보고한다. 그러나 환자는 호흡기 및 심장 증상, 신경 증상, 예컨대 수면 문제(예: 불면증) 및 소화기 증상을 경험할 수도 있다.
- [1131] COVID 이후 증상 환자는 가벼운 질병을 앓은 후에도 불안 등의 증상이 남아 있는 경우가 많다. COVID 이후 증상에서 불안은 SARS-CoV-2 감염의 직접적인 결과일 수도 있고, 특히 중환자실 입원과 같이 급성 SARS-CoV-2 감염과 관련된 병원 체류로 인해 발생할 수 있다.

- [1132] 신경학적 및 인지적 증상은 감각운동 증상, 기억 상실, 인지 장애, 이상 감각, 현기증 및 균형 문제, 빛과 소음에 대한 민감성, 후각이나 미각 상실(또는 환상) 및 자율신경 기능 장애를 포함하여 COVID 이후 증상의 주요 특징으로, 종종 일상 생활 활동에 영향을 미친다. COVID 이후 증상의 청각전정 증상에는 이명, 청력 상실 및 현기증이 포함된다.
- [1133] COVID 이후 증상에서 인지 장애는 심각할 수 있으며 시간이 지남에 따라 더욱 심해질 수 있다.
- [1134] COVID 이후 증상으로 인한 인지 기능장애를 앓는 환자의 인지 기능장애를 평가하기 위해 몬트리올 인지 평가(MoCA)와 간이 정신 상태 검사(MMSE)가 널리 사용된다.
- [1135] COVID 이후 증상을 겪는 환자의 기능적 자기공명영상을 통해 휴식 상태 네트워크 내부 및/또는 네트워크 간 변화가 드러났다. 가장 흔하게, 기본 모드 네트워크가 영향을 받는다.
- [1136] COVID 이후 증상 및 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지 기능장애가 감소하거나 사라지고 COVID 이후 증상이 개선된다.
- [1137] COVID 이후 증상을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1138] COVID 이후 증상을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. COVID 이후 증상을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [1139] COVID 이후 증상을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 몬트리올 인지 평가(MoCA) 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [1140] COVID 이후 증상을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [1141] COVID 이후 증상을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 간이-정신 상태 검사(Mini-Mental State Examination, MMSE) 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [1142] COVID 이후 증상을 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MMSE 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MMSE 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [1143] COVID 이후 증상으로 인한 인지 기능장애는 심각한 고통의 원인이다. 따라서 발명자들은 인지 기능의 향상이 질병 상태의 전반적인 개선으로 이어질 것이라고 결론지었다.
- [1144] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 COVID 이후 증상의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1145] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 COVID 이후 증상의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 24시간 이내에 발생한다. 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 COVID 이후 증상의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.

- [1146] **불특정 신경인지장애**
- [1147] 불특정 신경인지장애의 경우, 증상이 병인과 관련된 장애의 전체 진단기준에 해당하지 않지만, 사회적, 직업적 또는 기타 중요한 기능 영역에서 임상적으로 상당한 고통이나 손상을 유발하는 신경인지장애의 특징적인 증상이 우세하다.
- [1148] 인지기능장애는 이러한 장애의 특징이다. 인지 관련 문제는 환자의 일상생활에 큰 영향을 미친다. 인지기능 저하로 인해 일상생활의 질이 상대적으로 낮아지고, 우울증이 심해지고, 불안이 심해지고, 스트레스를 더 많이 느끼며, 전반적인 정신 건강이 저하된다.
- [1149] 불특정 신경인지장애를 앓고 있는 환자의 인지 기능장애를 평가하기 위해, 몬트리올 인지 평가(MoCA)와 간이정신상태검사(MMSE)를 사용할 수 있다.
- [1150] 불특정 신경인지장애를 앓고 있는 환자들은 기본 모드 네트워크, 실행 제어 네트워크, 두드러짐 네트워크, 등쪽 주의 네트워크 내부 및/또는 네트워크 간 기능적 연결성이 변형된 모습을 보인다.
- [1151] 불특정 신경인지장애 및 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지 기능장애가 감소하거나 사라지고 불특정 신경인지장애가 개선된다.
- [1152] 불특정 신경인지장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1153] 불특정 신경인지장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 불특정 신경인지장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [1154] 불특정 신경인지장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 몬트리올 인지 평가(MoCA) 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [1155] 불특정 신경인지장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MoCA 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [1156] 불특정 신경인지장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 간이-정신 상태 검사(Mini-Mental State Examination, MMSE) 점수가 최소한 개선되는 것을 통해 반영된다.
- [1157] 불특정 신경인지장애를 앓는 환자에서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MMSE 점수의 개선으로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 MMSE 점수의 개선으로 반영되며, 이는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.
- [1158] 위에서 언급한 대로, 인지 기능장애는 불특정 신경인지장애의 특징이다. 따라서 인지 기능장애가 개선되면 불특정 신경인지장애도 개선될 것이다. 인지 기능장애는 불특정 신경인지장애의 다른 측면에도 영향을 미치기 때문에, 발명자들은 인지 기능의 개선이 불특정 신경인지장애의 전반적인 개선에도 기여할 것이라고 결론지었다.
- [1159] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 불특정 신경인지장애의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1160] 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 불특정 신경인지장애의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 24시간 이내에 발생한다. 관련된 인지 기능장애를 앓는 환자에서 불특정 신경인지장애의 개선은 또한 CGI-S 점수의 감소로 반영되며, 이는 바람직하게는

5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.

[1161] 실시예

[1162] 다음의 실시예는 본 발명에 대한 이해를 돕기 위해 나열된 것일 뿐, 이후의 청구항에 명시된 발명을 어떤 식으로든 제한하려는 의도가 아니며, 그렇게 해석되어서는 안 된다.

[1163] 실시예 1 - 5-MeO-DMT 에어로졸 생성 및 투여

[1164] 단계 1: 100% 에탄올 중의 5-MeO-DMT 유리 염기의 스톱 용액을 메스 플라스크에 제조하여, 자원 봉사자 또는 환자에게 흡입을 통해 투여할 5-MeO-DMT 유리 염기의 목표 복용량이 200 μ l의 용액 용량에 포함되도록 한다. 일반적인 목표 복용량은 5-MeO-DMT 1mg 내지 25mg이다. 예를 들어 5-MeO-DMT의 목표 복용량이 18mg인 경우, 5-MeO-DMT 90mg을 100% 에탄올에 용해하여 최종 용액 용량은 1 ml가 된다. 스톱 용액의 일부를 나중에 사용할 때까지 바이알에 보관할 수 있다.

[1165] 단계 2: 200 μ l의 용액을 드립 패드(Storz & Bickel, 독일)가 들어 있는 투여 캡슐로 옮긴 후, 투여 캡슐의 뚜껑을 닫는다.

[1166] 단계 3: 5-MeO-DMT 에탄올 용액이 채워진 투여 캡슐을 55° C로 설정된 온도로 예열된 첫 번째 Volcano Medic Vaporizer의 충전 챔버로 옮긴다. 그런 다음 기화기의 공기 흐름이 약 12 l/분의 사전 설정된 속도로 60초 동안 켜진다. 가열된 공기가 투여 캡슐을 통과하면서 에탄올이 증발하고, 목표 투여량의 5-MeO-DMT가 스테인리스 스틸 와이어 메시를 덮는 얇은 층으로 캡슐 내에 남게 된다. 정확한 투여 캡슐의 준비는 빈 캡슐의 무게에 비해 캡슐의 최종 무게 증가가 5-MeO-DMT의 목표 투여량과 거의 동일함을 보여줌으로써 확인할 수 있다.

[1167] 단계 4: 준비된 투여 캡슐을 충전 챔버에서 꺼낸다. 그런 다음 210° C로 설정된 온도와 최소 5분 동안 공기 흐름으로 예열된 두 번째 Volcano Medic Vaporizer의 충전 챔버로 옮기고, 그런 다음 옮기기 직전에 끈다. 밸브가 달린 흡입 풍선(Storz & Bickel, 독일)을 충전 챔버의 소켓에 장착하고, 충전 챔버를 단단히 닫은 후 바로 사전 설정된 유량인 약 12 l/min으로 정확히 15초 동안 공기 흐름을 켜 다음 끈다. 이를 통해 5-MeO-DMT의 전체 복용량이 에어로졸화되어 흡입 풍선 속 약 3리터의 공기에 분산될 수 있다. 5-MeO-DMT의 정확한 에어로졸화는 캡슐 무게가 초기 무게로 돌아왔다는 것을 보여줌으로써 확인할 수 있다.

[1168] 단계 5: 그런 다음 풍선을 충전실에서 분리하면 밸브가 자동으로 닫힌다. 마우스피스를 풍선에 부착하면 에어로졸을 자원봉사자나 환자에게 즉시 투여할 준비가 된다.

[1169] 단계 6: 투여를 준비하기 위해, 환자는 먼저 숨을 완전히 내쉬면서 1-2번 깊게 들이마시고, 이 순서를 깊게 내쉬면서 마무리하도록 요청받는다. 그런 다음 마우스피스를 입술에 단단히 대고 흡입 풍선의 전체 부피를 한 번의 흡입으로 흡입하고 10($\pm$ 2.5)초 동안 숨을 멈춘 후 정상적으로 숨을 내쉰다. 흡입 과정을 완료한 후 환자는 누워 있도록 지시받는다.

[1170] 흡입을 통한 5-MeO-DMT 투여에 관한 추가 세부 사항은 WO 2020/169850 A1의 실시예 1에 공개되어 있으며, 그 내용은 본원에 참조로 포함된다.

[1171] 실시예 2 - 고순도 5-MeO-DMT의 제조

[1172] 5-MeO-DMT(2.0 g)를 MTBE(4 mL, 2.0 부피)에 35 내지 40° C에서 용해한 후 30분에 걸쳐 실온으로 냉각했다. 실온에서 50분 동안 교반한 후 결정화가 관찰되지 않았으므로 배치 온도를 30분 동안 7 내지 12° C로 낮추었다. 7 내지 12° C에서 10분간 교반한 후 결정화가 일어났다. 배치는 7 내지 12° C에서 1시간 동안 교반한 후 여과되었다. 7 내지 12° C에서 MTBE(1mL, 0.5볼륨)로 세척한 후, 배치를 진공 상태에서 3.5시간 동안 건조시켜 1.02g(50% 회수)의 옅은 주황색 고체를 얻었다. 분리된 고체는 WO 2020/169850 A1에 기술된 대로 HPLC를 통해 순도를 분석했다. 순도는 99.74%면적으로 나타났다.

[1173] 분석 결과는 개별 불순물 수준이 0.10%면적 미만임을 나타낸다. 샘플의 용매 분석 결과 MTBE 수준이 17 ppm으로 나타났다.

[1174] 실시예 3 - 5-MeO-DMT 하이드로브로마이드 염의 제조

[1175] 5-MeO-DMT HBr은 100mg 규모로 제조되었다.

[1176] 5-MeO-DMT 유리 염기를 아세트산 이소프로필(10 vols)과 합하고, 생성된 5-MeO-DMT 용액을 50° C로 가열했다.

HBr을 단일 알리쿼트에 넣었다(에탄올 중의 1M, 1eq). 혼합물은 3시간 동안 동일한 온도로 유지되고 평형을 유지되었다.

[1177] 1시간 후에 정지 상태가 되었다. 현탁액은 마침내 실온으로 냉각되었고 18시간 동안 평형을 유지했다. 고체를 여과하여 분리한 후 진공 상태에서 40° C에서 18시간 동안 건조했다.

[1178] 흰색의 결정질 물질이 얻어졌다.

[1179] 이 염의 녹는점은 174° C이고 14.5° 2θ±0.2° 2θ; 16.7° 2θ±0.2° 2θ; 17.0° 2θ±0.2° 2θ; 20.6° 2θ±0.2° 2θ; 20.7° 2θ±0.2° 2θ; 21.4° 2θ±0.2° 2θ; 24.2° 2θ±0.2° 2θ; 24.8° 2θ±0.2° 2θ; 25.3° 2θ±0.2° 2θ; 27.4° 2θ±0.2° 2θ에서의 피크를 포함하는 X선 회절 패턴이 특징이며; Cu Kα 방사선을 사용하여 측정되었다.

[1180] **실시예 4 - 사후 인간 뇌막 준비물에서 중앙 5-HT1A 및 5-HT2A 수용체에 대한 저해 상수 결정**

[1181] 이 연구에서는 방사성 리간드 결합 기술을 사용하여 해마와 전두엽 피질에서 채취한 사후 인간 뇌 조직의 5-HT1A와 5-HT2A 수용체에 대한 세 가지 환각제 테스트 화합물(실로신, DMT 및 5-MeO-DMT)의 친화성을 확인했다.

[1182] 인간의 뇌 샘플은 에든버러 급사 뇌은행(Edinburgh Sudden Death Brain Bank)에서 얻었다. 모든 기증자는 혼수 상태나 정신질환 또는 신경질환의 병력이 없고, 사후 검시 간격이 72시간 이하인 65세 미만인 갑작스럽게 사망한 사람들이었다.

[1183] **사후 인간 해마의 5-HT1A 수용체에 결합**

[1184] 해마는 얼음처럼 차가운 0.25 M 수크로스(1:30 w/v)에 모터 구동 테프론 유봉(120rpm에서 12회 스트로크)을 사용하여 균질화했다. 10분 동안 1,000g에서 원심분리하여 미엘린과 세포 파편을 제거했다. 상층액을 얼음에 보관하고 펠릿을 0.25 M 수크로스(1:15 w/v)로 재균질화한 후 750g에서 10분간 원심분리했다. 상층액을 합쳐 얼음처럼 차가운 멤브레인 준비 완충액(1:100 w/v)에 희석한 후 밀폐형 유리/테프론 균질기(12회 스트로크, 800rpm)를 사용하여 20,500g에서 10분간 원심분리했다. 펠릿을 얼음처럼 차가운 막 제조 완충액에 현탁시키고 20,500g에서 10분간 원심분리하기 전에 37° C에서 10분간 배양했다. 펠릿을 다시 현탁시키고 조직을 씻기 위해 마지막으로 원심분리했다(20,500 x g, 10분). 생성된 펠릿을 조직 농도가 3.125mg 조직습중량/ml에 해당하는 얼음처럼 차가운 분석 완충액에 재현탁시켰다. 모든 원심분리는 4° C에서 수행되었다. 멤브레인 제조 완충액은 50 mM 트리스-HCl, pH 7.7, 4 mM CaCl₂ 및 0.1% 아스코르브산으로 구성되었다. 분석 완충액은 50 mM 트리스(pH 7.7), 4 mM CaCl₂, 0.1% 아스코르브산 및 10 μM 파가일린으로 구성되었다.

[1185] 포화 결합 분석을 위해, 해마 막(400 μl; 1.25 mg 조직습중량/튜브에 해당)을 0.075 - 9.6 nM [³H]8-OH-DPAT 50 μl와 분석 완충액 50 μl(전체 결합) 또는 1 μM WAY 100635(비특이적 결합) 50 μl와 함께 25° C에서 30분 동안 배양했다. 세척 완충액은 pH 7.7의 50 mM 트리스로 구성되었다.

[1186] 변위 검정에서, 해마 막(400 μl; 1.25 mg 조직습중량/튜브에 해당)을 0.6 nM [³H]8-OH-DPAT 50 μl와 검정 완충액 50 μl(전체 결합) 또는 1 μM WAY 100635(비특이적 결합) 50 μl 또는 1 내지 10000 nM 사이의 10가지 농도 중 하나인 테스트 화합물 중 하나 50 μl와 함께 25° C에서 30분 동안 배양했다.

[1187] 막 결합 방사능은 Skatron 11731 필터를 사용하여 진공 여과를 통해 회수되었으며, Skatron 세포 수확기를 사용하여 0.5% 폴리에틸렌이민(PEI)에 미리 담가 두었다. 필터를 얼음처럼 차가운 세척 완충액(세척 설정 0,9,9)으로 빠르게 세척하고 액체 섬광 계수(1ml Packard MV Gold 섬광체)를 통해 방사능을 결정했다.

[1188] 특정 결합의 50%를 억제하는 데 필요한 화합물의 농도(IC₅₀)와 힐 슬로프는 비선형 회귀 분석을 사용하여 계산되었다. K_i는 리간드 고갈을 고려한 단일 부위 결합 모델을 사용하여 계산되었다.

[1189] **사후 인간 전두엽 피질의 5-HT2A 수용체에 결합**

[1190] 전두엽 피질은 얼음처럼 차가운 0.25 M 수크로스(1:30 w/v)에 모터 구동 테프론 유봉(120rpm에서 12회 스트로크)을 사용하여 균질화했다. 10분 동안 1,000g에서 원심분리하여 미엘린과 세포 파편을 제거했다. 상층액을 얼음에 보관하고 펠릿을 0.25 M 수크로스(1:15 w/v)로 재균질화한 후 750g에서 10분간 원심분리했다. 상층액을 합쳐 얼음처럼 차가운 50 mM 트리스-HCl 분석 완충액(pH 7.4, 1:100 w/v)에 희석한 다음, 밀폐형 유리/테프론 균질화기(12회 스트로크, 800 rpm)를 사용하여 균질화한 다음 20,500 g에서 10분간 원심 분리했다. 펠릿을

두 번 더 원심분리하여 조직을 세척했다(20,500 x g, 10분). 생성된 펠릿을 pH 7.4에서 조직 농도가 10mg 조직 습중량/ml에 해당하는 얼음처럼 차가운 50 mM 트리스-HCl 분석 완충액에 재현탁시켰다. 모든 원심분리는 4° C에서 수행되었다.

[1191] 포화 결합 분석을 위해, 전두엽 피질 막(400 μ l; 4 mg 조직습중량/튜브에 해당)을 0.00625 - 0.8 nM [^{3} H]MDL-100,907 50 μ l와 분석 완충액 50 μ l 또는 10 μ M 케탄세린(비특이적 결합) 50 μ l과 함께 25° C에서 60분 동안 배양했다. 분석 및 세척 완충액은 50 mM 트리스-HCl 완충액 pH 7.4로 구성되었다.

[1192] 변위 검정에서, 전두엽 피질 막(400 μ l; 4mg 조직습중량/튜브에 해당)을 0.1 nM [3H]MDL-100,907 50 μ l와 검정 완충액(전체 결합) 50 μ l 또는 10 μ M 케탄세린(비특이적 결합) 50 μ l 또는 1 내지 10000 nM 사이의 10가지 농도 중 하나인 테스트 화합물 중 하나 50 μ l와 함께 25° C에서 60분 동안 배양했다.

[1193] 막 결합 방사능은 위와 같이 회수되어 결정되었다. 데이터 분석 역시 위와 같다.

[1194] 결과

[1195] 사후 인간 뇌 조직의 해마 막에 있는 5-HT1A 수용체에 대한 [^{3} H]8-OH-DPAT의 해리 상수(K_d 값)는 세 명의 기증자 각각에 대해 결정되었다. 얻어진 해리상수(K_d 값)는 각각 0.51, 0.28 및 0.52 nM이었다.

[1196] 실로신, DMT 및 5-MeO-DMT에 대한 평균 저해 상수(K_i 값)는 각각 48, 38 및 1.80 nM(평균 n=3)이었다. 모든 화합물은 힐 경사도가 1에 가까워서 단일 지점 결합 모델을 시사한다.

[1197] 사후 인간 뇌 조직의 전두엽 피질 막에 있는 5-HT2A 수용체에 대한 [^{3} H]MDL-100,907의 해리 상수(K_d 값)는 세 기증자 각각에 대해 결정되었다. 얻어진 해리상수(K_d 값)는 각각 0.11, 0.08 및 0.08 nM이었다.

[1198] 실로신, DMT 및 5-MeO-DMT에 대한 평균 저해 상수(K_i 값)는 각각 37, 117 및 122 nM(평균 n=3)이었다. 모든 화합물은 힐 경사도가 1에 가까워서 단일 지점 결합 모델을 시사한다.

[1199] 5-HT1A 수용체에 대한 5-HT2A 수용체에 대한 실로신, DMT 및 5-MeO-DMT의 선택성 비율은 각각 0.78, 3.1 및 68이었다.

[1200] 실시예 5 - 5-MeO-DMT의 독성학 테스트

[1201] 5-MeO-DMT는 살모넬라 티피무리움(*Salmonella typhimurium*)의 4가지 히스티딘 요구 세균 균주(TA98, TA100, TA1535 및 TA1537)와 대장균(*Escherichia coli*)의 1가지 트립토판 요구 세균 균주(WP2 uvrA pKM101)에서 돌연변이를 유도하지 않았다. 이러한 조건에는 쥐 간 대사 활성화 시스템(S-9)이 있는 경우와 없는 경우(현재 규제 지침에 따른 최대 권장 농도) 최대 5000 μ g/플레이트 농도에서의 치료가 포함되었다.

[1202] 실시예 6 - 5-MeO-DMT 및 부포데닌의 약동학 평가

[1203] 5-MeO-DMT의 약동학적 특성을 조사하기 위해 각각 8명으로 구성된 세 그룹을 구성했다. 피험자들에게는 흡입을 통해 5-MeO-DMT 6mg, 12mg 또는 18mg을 단일 용량으로 투여했다. 투여 후 1분, 2분, 4분, 7분, 10분, 15분, 20분, 30분, 45분, 1시간, 1.5시간, 2시간, 3시간, 4시간에 혈액 샘플을 채취했다.

[1204] 5-MeO-DMT 농도는 LC-MS/MS를 사용하여 결정되었다. PK 매개변수는 각 개체의 농도 대 시간 플롯의 대수 분석을 통해 생성되었다. 분석은 Phoenix WinNonlin 6.3 소프트웨어를 사용하여 수행되었다.

[1205] 세 그룹에 대해 얻은 중앙 C_{max} 값은 11.85 ng/ml(6mg 그룹), 22.90 ng/ml(12mg 그룹), 및 38.45 ng/ml(18mg 그룹)이었다.

[1206] 아래의 표 1은 표시된 시간 지점에 대해 결정된 C_{max} 에 대한 중앙값 백분율 혈장 농도를 보여준다.

	C _{max} 에 대한 혈장 농도의 중간 백분율													
시간 (분)	1	2	4	7	10	15	20	30	45	60	90	120	180	240
6 mg	96	98	83	56	40	22	16	10	8	4	2	1	0	N.A.
12 mg	100	79	59	30	22	12	8	5	3	2	0	0	0	0
18 mg	100	79	59	30	22	12	8	5	3	2	0	0	0	0

[1207]

[1208] 또한 상향적정에 의존하는 투여 계획에 대해서도 약동학 측정이 수행되었다. 실질적으로 유사한 결과가 얻어졌다.

[1209] 또한 5-MeO-DMT 대사산물인 부포테닌의 혈중 농도도 측정되었다. 단지 일부 샘플에서만 농도가 정량화 하한 수준(LLoQ)(25 pg/ml)을 넘었다. 15분 이후로 부포테닌 농도는 항상 LLoQ보다 낮았다.

[1210] 상향적정 계획을 받은 피험자를 포함시켰을 때에도 상당히 유사한 관찰이 이루어졌다.

[1211] 실시예 7 - TRD 환자에서의 임상 시험

[1212] 여기에 설명된 대로 흡입을 통해 투여되는 5-MeO-DMT의 1/2상 임상 시험은 치료 저항성 중증 우울 장애(TRD) 환자를 대상으로 완료되었다. 이 실험은 두 부분으로 설계되었다. A 부분은 두 가지 용량 수준(12mg(n=4) 및 18mg(n=4))을 사용한 개방형, 단일군, 단일 투여 1상 시험이었다. B 부분은 5-MeO-DMT를 환자 내에서 점진적으로 투여량을 늘리는 개인별 투여 요법을 적용하는 개방형, 단일군 2상 시험이었다. 환자(n=8)는 하루에 5-MeO-DMT(6mg, 12mg 및 18mg)를 최소 1회에서 최대 3회까지 투여받았으며, 이전에 투여한 용량에서 최고 효과를 얻지 못한 경우에만 더 높은 용량을 투여했다. A 부분의 주요 종료 지점은 TRD 환자에서 5-MeO-DMT의 단일 투여의 안전성과 내약성을 평가하는 것이었다. B 부분의 주요 종료 지점은 우울증의 심각성에 미치는 영향을 평가하는 것이었는데, 이는 투약 후 7일째에 완화된 환자의 비율로 평가하였으며, MADRS 총점이 10점 이하인 것으로 정의했다.

[1213] A 부분에서는 두 그룹(12mg와 18mg)의 환자 4명 중 3명이 적어도 한 가지 이상의 ADR을 경험했는데, 이는 모두 경미했으며 자연적으로 해결되었다. SAE는 보고되지 않았다.

[1214] 12mg 그룹의 환자 4명 중 2명(50%)과 18mg 그룹의 환자 4명 중 1명(25%)은 투여 7일차에 MADRS 완화를 보였고, 18mg 그룹의 환자 1명(25%)은 투여 7일차에 MADRS 임상 반응을 보였다. 7일차 기준선으로부터의 평균 MADRS 변화는 12mg 그룹에서 -21.0(-65%), 18mg 그룹에서 -12.8(-41%)이었다.

[1215] B 부분에서는 8명의 환자 중 7명(87.5%)이 적어도 한 가지 이상의 ADR을 경험했다. 모든 ADR은 자발적으로 해결되었다. SAE는 보고되지 않았다.

[1216] 1차 종료 지점은 8명의 환자 중 7명(87.5%)이 7일차에 MADRS 완화를 달성하여 충족되었다($p<0.0001$). 7일차 기준선 대비 평균 MADRS 변화는 24.4(76%)이었다.

[1217] A 부분과 B 부분 모두에서 안전 실험실 분석, 생체 신호, 정신적 안전성 평가 또는 인지 기능 측정에서 임상적으로 유의미한 변화는 관찰되지 않았다.

[1218] 결과는 아래 표에 요약되어 있다.

척도 항목	척도	기준선 IDR	2 / 3 시간	개선 2 / 3 시간	개선 백분율
집중력 저하	MADRS	30	11	19	63.33%
나른함	MADRS	27	10	17	62.96%
느낄 수 없음	MADRS	36	12	24	66.67%
내면의 긴장	MADRS	26	11	15	57.69%
비관적인 생각	MADRS	28	7	21	75.00%
자살 생각	MADRS	11	3	8	72.72%
죄책감	BPRS	34	14	20	58.82%
긴장	BPRS	16	11	5	31.25%
불안	BPRS	37	19	18	48.65%
감정적 금단	BPRS	13	8	5	38.46%
둔화된 영향	BPRS	15	11	4	26.67%

[1219]

[1220] 표 2-A 일일 개별 투여 요법(IDR)에 배정된 환자의 관련 MADRS 및 BPRS 항목에 대해 기록된 점수. 항목 점수는 IDR 그룹의 모든 환자(n=8)에 대한 개별 환자 점수의 합계를 나타낸다. 마지막 복용량을 투여한 후 2시간(MADRS) 또는 3시간(BPRS) 후에 평가한다.

척도 항목	척도	기준선 IDR	1일차	1일차에서 개선	개선 백분율
수면 감소	MADRS	25	12	13	52.00%
집중력 저하	MADRS	30	1	29	96.67%
나른함	MADRS	27	5	22	81.48%
느낄 수 없음	MADRS	36	2	34	94.44%
내면의 긴장	MADRS	26	6	20	76.92%
비관적인 생각	MADRS	28	4	24	85.71%
자살 생각	MADRS	11	1	10	90.91%
죄책감	BPRS	34	11	23	67.65%
긴장	BPRS	16	11	5	31.25%
불안	BPRS	37	16	21	56.76%
감정적 금단	BPRS	13	8	5	38.46%
둔화된 영향	BPRS	15	8	7	46.67%

[1221]

[1222] 표 2-B 일일 개별 투여 요법(IDR)에 배정된 환자의 관련 MADRS 및 BPRS 항목에 대해 기록된 점수. 항목 점수는 IDR 그룹의 모든 환자(n=8)에 대한 개별 환자 점수의 합계를 나타낸다. 1일차 평가.

척도 항목	척도	기준선 IDR	7일차	7일차에서 개선	개선 백분율
수면 감소	MADRS	25	9	16	64.00%
집중력 저하	MADRS	30	9	21	70.00%
나른함	MADRS	27	3	24	88.89%
느낄 수 없음	MADRS	36	6	30	83.33%
내면의 긴장	MADRS	26	12	14	53.85%
비관적인 생각	MADRS	28	3	25	89.29%
자살 생각	MADRS	11	3	8	72.73%
죄책감	BPRS	34	10	24	70.59%
긴장	BPRS	16	10	6	37.50%
불안	BPRS	37	17	20	54.05%
감정적 금단	BPRS	13	8	5	38.46%
둔화된 영향	BPRS	15	8	7	46.67%

[1223]

[1224] 표 2-C 일일 개별 투여 요법(IDR)에 배정된 환자의 관련 MADRS 및 BPRS 항목에 대해 기록된 점수. 항목 점수는 IDR 그룹의 모든 환자(n=8)에 대한 개별 환자 점수의 합계를 나타낸다. 7일차 평가.

척도 항목	척도	기준선 12mg	2 / 3 시간	2/3시간 후 개 선	개선 백분율
집중력 저하	MADRS	16	7	9	56.25%
나른함	MADRS	16	10	6	37.50%
느낄 수 없음	MADRS	16	9	7	43.75%
내면의 긴장	MADRS	13	2	11	84.62%
비관적인 생각	MADRS	16	8	8	50.00%
자살 생각	MADRS	8	3	5	62.50%
죄책감	BPRS	18	9	9	50.00%
긴장	BPRS	14	9	5	35.71%
불안	BPRS	25	11	14	56.00%
감정적 금단	BPRS	13	11	2	15.38%
둔화된 영향	BPRS	11	8	3	27.27%

[1225]

[1226] 표 3-A 12mg 투여 요법에 배정된 환자의 관련 MADRS 및 BPRS 항목에 대해 기록된 점수. 항목 점수는 12mg 그룹의 모든 환자(n=4)에 대한 개별 환자 점수의 합계를 나타낸다. 복용량을 투여한 후 2시간(MADRS) 또는 3시간(BPRS) 후에 평가한다.

척도 항목	척도	기준선 12mg	1일차	1일차에서 개 선	개선 백분율
수면 감소	MADRS	12	10	2	16.67%
집중력 저하	MADRS	16	2	14	87.50%
나른함	MADRS	16	0	16	100.00%
느낄 수 없음	MADRS	16	1	15	93.75%
내면의 긴장	MADRS	13	3	10	76.92%
비판적인 생각	MADRS	16	7	9	56.25%
자살 생각	MADRS	8	5	3	37.50%
죄책감	BPRS	18	5	13	72.22%
긴장	BPRS	14	6	8	57.14%
불안	BPRS	25	6	19	76.00%
감정적 금단	BPRS	13	8	5	38.46%
둔화된 영향	BPRS	11	6	5	45.45%

[1227]

[1228]

표 3-B 12mg 투여 요법에 배정된 환자의 관련 MADRS 및 BPRS 항목에 대해 기록된 점수. 항목 점수는 12mg 그룹의 모든 환자(n=4)에 대한 개별 환자 점수의 합계를 나타낸다. 1일차 평가.

척도 항목	척도	기준선 12mg	7일차	7일차에서 개 선	개선 백분율
수면 감소	MADRS	12	6	6	50.00%
집중력 저하	MADRS	16	3	13	81.25%
나른함	MADRS	16	3	13	81.25%
느낄 수 없음	MADRS	16	1	15	93.75%
내면의 긴장	MADRS	13	5	8	61.54%
비판적인 생각	MADRS	16	8	8	50.00%
자살 생각	MADRS	8	7	1	12.50%
죄책감	BPRS	18	5	13	72.22%
긴장	BPRS	14	6	8	57.14%
불안	BPRS	25	6	19	76.00%
감정적 금단	BPRS	13	6	7	53.85%
둔화된 영향	BPRS	11	5	6	54.55%

[1229]

[1230]

표 3-C 12mg 투여 요법에 배정된 환자의 관련 MADRS 및 BPRS 항목에 대해 기록된 점수. 항목 점수는 12mg 그룹의 모든 환자(n=4)에 대한 개별 환자 점수의 합계를 나타낸다. 7일차 평가.

[1231]

실시에 8 - 산후 우울증 환자를 대상으로 흡입 투여하는 5-MeO-DMT의 임상 시험

[1232]

단일군, 공개 임상 시험에는 임상적으로 진단된 산후 우울증(PPD)이 있는 성인 여성 환자 15명이 참여한다.

[1233]

환자는 증발 후 흡입을 통해 개별화된 5-MeO-DMT 투여 요법을 하루 동안 받게 된다.

[1234]

특히, 환자는 0일에 최대 3회의 5-MeO-DMT를 투여받게 된다: 6 mg, 12 mg, 및 18 mg.

[1235]

1. 모든 환자는 6mg의 5-MeO-DMT를 초기 용량으로 투여받는다.

[1236]

2. 2차 투여량(12mg)은 다음의 경우에만 투여된다:

[1237]

a. 6mg 복용 후 최고 경험(총점 75)을 달성하지 못했고,

[1238]

b. 연구자에 따르면 6mg 용량이 안전하고 잘 견디는 것으로 나타났고,

[1239]

c. 이전 복용량의 정신 활성 효과(PsE)가 가라앉았으며,

[1240]

d. 연구자에 따르면, 복용 전 생체 지표와 1초간 강제 호기량(FEV1)이 정상 범위에 있거나, 정상 범위를 벗어나더라도 임상적으로 의미가 없다.

[1241]

3. 유사하게, 3차 투여량(18 mg)은 다음의 경우에만 투여된다:

[1242]

a. 12 mg 복용 후 최고 경험(총점 75)을 달성하지 못했고,

[1243]

b. 연구자에 따르면 12 mg 용량이 안전하고 잘 견디는 것으로 나타났고,

[1244]

c. 이전 복용량의 PsE가 가라앉았으며,

- [1245] d. 연구자에 따르면, 복용 전 생체 지표와 1초간 강제 호기량(FEV1)이 정상 범위에 있거나, 정상 범위를 벗어나더라도 임상적으로 의미가 없다.
- [1246] 환자는 투약 후 최고의 환각 경험(환자가 평가한 시각적 상사 척도인 PE 척도에 근거), 진정 및 기타 종료 지점에 대해 평가를 받게 된다. 투약일 1일차와 7일차에 추적 방문을 계획했다.
- [1247] 임상 시험 참여를 고려하는 모든 환자는 다음 기준을 충족해야 한다:
- [1248] 1. 선별 당시 여성이고 연령대가 18세에서 45세(포함) 사이인가.
- [1249] 2. 선별 당시 체질량지수(BMI)가 $18.5 \sim 35 \text{ kg/m}^2$ (포함) 범위에 속하는가.
- [1250] 3. 시험 정신과 의사 또는 등록 심리학자가 평가한 PPD에 대한 시험 기준을 충족하는가:
- [1251] a. 정신병적 특징이 없고, 국제 신경정신과 면접(MINI)을 통해 확인된 중증 우울 장애로 진단하며, 산후 증상이 임신 초기에 시작되어 늦어도 산후 4주 이내에 나타나는 경우.
- [1252] b. 선별 당시 및 투여 전 0일차에 몽고메리-오스버그 우울증 평가 척도(MADRS) 총점이 28점 이상인 경우.
- [1253] 6. 선별 당시 수유를 중단했어야 하거나; 또는 선별 당시 여전히 수유 중이거나 적극적으로 모유수유 중이었을 경우, 연구 약물을 투여하기 직전인 0일차부터 마지막 복용 후 24시간까지 모유수유를 일시적으로 중단하고, 필요에 따라 그 24시간 동안 모유를 모두 펌핑하여 폐기하는 데 동의해야 하고, 그러나 모유수유를 재개하기 전에 마지막 복용 후 2.5시간과 마지막 복용 후 24시간에 펌핑/폐기를 포함해야 한다.
- [1254] 4. 5-MeO-DMT를 투여하기 전 30일 동안, 투여 후 90일 동안 완전한 금욕(이성애적 성관계를 완전히 피함)을 유지하거나 의학적으로 인정된 매우 효과적인(실패율 <1%) 피임법을 사용해야 한다. 환자는 선별 당시 및 검사 전날(-1일차)에 임신 테스트 결과가 음성이어야 한다.
- [1255] 5. 임상 시험이 종료된 지 7일째 이후로 다른 항우울제나 불안 치료제 투여를 연기할 의향이 있으며, 임상 시험 기간 동안 심리 치료를 변경하지 않는 데 동의하는가.
- [1256] 다음의 주요 제외 기준 중 하나라도 충족하는 잠재적 환자는 이 시험 참여에서 제외된다:
- [1257] 1. 병력, 정신과적 평가 및 MINI 평가에 근거하여, 양극성 장애, 조울증 또는 경조증 에피소드, 정신병적 장애, 중증 우울 장애(MDD) 또는 정신병적 특징을 동반한 기타 기분 장애, 강박 장애, 외상 후 스트레스 장애(PTSD), 자폐 스펙트럼 장애, 경계성 성격 장애, 정신 분열증, 망상 장애, 편집증 성격 장애, 분열정동 장애, 임상적으로 중요한 지적 장애, 또는 연구자의 판단에 따라 환자가 시험에 적합하지 않다고 판단하는 기타 정신적 동반 질환의 현재 또는 과거 진단을 받은 경우.
- [1258] 2. 현재 또는 과거에 양극성 장애, 정신병적 장애 또는 정신병적 특징을 동반한 기타 기분 장애(MDD 포함)를 앓고 있는 1촌 또는 2촌 친척이 한 명 이상 있는 경우.
- [1259] 3. 임상 정신과 의사 또는 등록 심리학자의 판단에 따라, 병력, 정신과적 평가, 컬럼비아 자살 심각도 평가 척도(C-SSRS)에 따른 자살 생각 및 자살 행동 평가 등을 토대로 볼 때 상당한 자살 위험이 있는 것으로 간주되는가.
- [1260] 4. 투약 전 14일 이내 또는 반감기의 5배(둘 중 더 긴 쪽) 동안 항우울제를 복용한 경우(예외: 플루옥세틴의 경우 최근 5주 이내)인가.
- [1261] 5. 투여 전 14일 이내 또는 반감기의 5배(둘 중 더 긴 쪽)에 모노아민산화효소 억제제(MAOI) 활성이 있는 다른 약물을 복용한 적이 있는 경우인가.
- [1262] 6. 조사자의 판단에 따라 환각제 또는 환각제(예: 실로시빈, 실로시베속 버섯, 5-MeO-DMT, DMT, 아야와스카, LSD, 메스칼린)에 대해 이전에 심각한 부작용을 경험한 경우인가.
- [1263] 7. 5-MeO-DMT에 대한 알레르기나 과민증 또는 기타 금기 사항이 있는 경우인가.
- [1264] 8. 현재 또는 과거에 임상적으로 유의미한 상태(예: 중증 감염, 폐질환, 조절되지 않는 고혈압, 임신 중 또는 출산 후에 새로 발생한 임신성 고혈압 장애(예: 임신성 고혈압, 자간전증-자간전증, 중첩된 자간전증), 조절되지 않는 당뇨병, 중증 심혈관 질환, 중증 간 또는 신부전, 중증 뇌 장애(발작 장애, 뇌졸중, 급여, 퇴행성 신경 질환, 수막염, 뇌염 및 의식 상실을 동반한 두부 손상 포함)로 인해 연구자의 판단에 따라 환자가 임상시험에

적합하지 않은 경우인가.

- [1265] 9. 연구자의 판단에 따라 환자가 실험에 부적합하다고 판단되는 약물이나 기타 물질을 복용하는 경우.
- [1266] 10. 연구자의 판단에 따라 환자가 시험에 부적합하다고 판단되는 신체 검사, 생체 징후, ECG 또는 임상 검사 매개변수에서 임상적으로 유의미한 이상이 있는 경우인가.
- [1267] 11. 선별 당시 또는 검사 전날(-1일차)에 임신 테스트 결과가 양성인 환자가 현재 임신 중이거나, 시험 기간 중 및 5-MeO-DMT 투여 후 최대 90일 동안 임신할 계획이 있는 환자.
- [1268] 12. 검진을 받기 전 6개월 이내에 DSM-5 약물 또는 알코올 사용 장애가 있는 환자.
- [1269] 이 시험의 1차 목적은 PPD를 앓고 있는 성인 여성 환자에게 5-MeO-DMT 6mg, 12mg, 18mg을 개별화된 단일 복용요법으로 투여했을 때의 항우울 효과의 시작과 7일간 지속 기간을 확인하는 것이다.
- [1270] 2차 목적은 PPD를 앓고 있는 성인 여성 환자에게 5-MeO-DMT 6mg, 12mg 및 18mg을 하루 개별 맞춤 투여한 후 항우울 효과; 항불안 효과; 모성 행동에 미치는 효과; 안전성 및 내약성; 정신 활성화 효과(PsE)의 강도와 지속 시간; 인지 결과에 미치는 영향을 결정하는 것이다.
- [1271] 탐색적 목적은 PPD를 앓고 있는 성인 여성 환자에게 5-MeO-DMT의 하루 IDR 6mg, 12mg 및 18mg을 투여한 후 모유, 혈액, 소변에서 5-MeO-DMT와 대사물인 부포테닌, 5-메톡시인돌-3-아세트산(5-MIAA)의 양을 LC/MS/MS로 측정하여 결정하는 것이다(필요한 경우 대사물 식별 스크리닝을 수행할 수 있음).
- [1272] 이 연구의 1차 종료점은 7일차에 평가한 MADRS의 기준선 변화를 통해 5-MeO-DMT의 항우울 효과를 평가하는 것이다.
- [1273] 2차 종료점에는 다음에 의해 평가된 5-MeO-DMT의 항우울 효과가 포함된다:
- [1274] ● 다음에 의해 평가된 5-MeO-DMT의 항우울 효과:
 - [1275] ○ 0일차, 및 1일차 및 7일차에 최종 연구 약물 투여 후 2시간에서 완화 상태(MADRS $\leq$ 10)에 도달한 환자의 비율;
 - [1276] ○ 0일차와 1일차에 최종 연구 약물 투여 후 2시간에서 평가된 MADRS의 기준선 대비 변화;
 - [1277] ○ 0일차, 1일차 및 7일차에서 최종 연구 약물 투여 후 2시간에서 반응자 비율(MADRS 총점에서 기준선 대비 $\geq$ 50% 감소);
 - [1278] ○ 0일차, 1일차 및 7일차에서 최종 연구 약물 투여 후 2시간 임상 전반적 인상 - 심각도 척도(CGI-S)의 기준선 대비 변화;
- [1279] ● 기준선에서 7일차까지 Barkin 산모기능지수(Barkin Index of Maternal Functioning, BIMF) 총점과 하위 척도 점수의 변화를 통해 평가한 산모 행동에 대한 영향;
- [1280] ● 시험 전 날(-1일차), 마지막 연구 약물 투여 1시간 후, 퇴원 시, 0일차 저녁, 1일차 및 7일차에 모유에서 5-MeO-DMT 및 부포테닌의 노출;
- [1281] ● 시험 전날(-1일차), 마지막 연구 약물 투여 후 1시간, 퇴원 시, 1일차 및 7일차에 채취한 혈액에서 5-MeO-DMT 및 부포테닌의 노출;
- [1282] ● 다음에 의해 평가된 5-MeO-DMT의 안전성 및 내약성:
 - [1283] ○ 치료로 인한 이상 반응(treatment-emergent adverse event, TEAE) 보고;
 - [1284] ○ ECG, 생체 신호, 안전 실험실 평가, 최대 유량 호흡 측정에서 기준선 대비 임상적으로 의미 있는 변화가 있음;
 - [1285] ○ 각 복용 후(PsE가 가라앉고 각 연구 약물 복용 후 60분 후) 및 0일차 퇴원 평가의 일부로 진정 평가(수정된 관찰자 각성 및 진정 평가 척도(Modified Observer's Assessment of Alertness and Sedation scale)[MOAA/S]);
 - [1286] ○ 0일차, 1일차 및 7일차에 퇴원 평가의 일부로 평가된 임상가가 관리하는 해리성 상태 척도(Clinician Administered Dissociative States Scale, CADSS)의 기준선 대비 변화;
 - [1287] ○ 0일차, 1일차 및 7일차에 퇴원 평가의 일부로 평가된 간략한 정신과적 평가 척도(Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS)의 기준선 대비 변화;

- [1288] o 0일차, 1일차 및 7일차에 퇴원 평가의 일부로 평가된 C-SSRS의 기준선 대비 변화;
- [1289] o 0일차, 1일차 및 7일차에 퇴원 평가의 일부로 평가된 YMRS의 기준선 대비 변화;
- [1290] ● PsE가 가라앉았을 때, 각 복용 후 30 내지 60분에 환자가 경험한 것으로 보고된 PsE는 다음과 같다:
- [1291] o 피크 경험(PE) 척도를 사용하여 PE 달성도를 평가하는 PsE 평가(PE 척도 총점 ≥ 75);
- [1292] o 도전 경험 설문조사(Challenging Experience Questionnaire, CEQ);
- [1293] o 신비적 체험 설문지(Mystical Experience Questionnaire, MEQ-30);
- [1294] ● PsE 지속 시간은 연구 약물 투여 후부터 PsE가 가라앉는 시간(연구자 및 환자가 채점)까지의 시간으로 정의되며, 각 투여 후 30 내지 60분에 완료된다.
- [1295] 지금까지 정신과 의사로부터 산후 우울증 진단을 받은 환자 한 명이 임상 시험에 모집되었다. 진단은 정신병적 특징이 없는 중증 우울 장애로, 미니 국제 신경정신과 인터뷰(MINI)(v7.0.2)를 통해 확인되었으며, 산후 증상은 임신 초기부터 늦어도 산후 4주 이내에 나타났다. 이 환자는 세 번째 아이를 낳은 후 산후 우울증 진단을 받았다. 환자는 계획된 방문 일정을 모두 완료했다. 흡입 절차는 환자에 의해 적절하게 수행되었으며 흡입 관련 부작용 없이 잘 견뎌졌다.
- [1296] **결과**
- [1297] 5-MeO-DMT를 투여한 직후 심박수와 혈압이 일시적으로 증가한 것을 제외하면 생체 지표에서 주목할 만한 변화는 나타나지 않았다. ECG 평가(투여 3시간 후), 안전 실험실 분석(7일 후), CADSS(3시간, 1일 및 7일 후) 결과는 특이 사항이 없었다. 보고된 몇 가지 부작용(경련성 좌측 복통 및 두통, 둘 다 0일차)은 경미하고 단기간 지속되었으며 연구가 끝날 무렵 자연적으로 해소되었다.
- [1298] 환각적 경험의 강도와 관련하여, 6mg의 명목 복용량에 노출되었을 때 기록된 PES 점수는 17.3이었다. 이 점수는 개별화된 투여 요법의 설계에 따라 12mg의 더 높은 후속 투여량이 필요함을 나타낸다. 이 복용량으로 달성한 PES 점수는 85.7이었으며, ≥ 75 인 것은 이 환자에게 최고의 환각적 경험이 발생하고 IDR이 완료되었음을 나타낸다.
- [1299] 중요한 점은 환자가 약물 투여 후 가장 빠른 평가 시점인 2시간에 MADRS로 평가한 결과 우울증 증상이 크게 개선되었다고 보고했으며, 그 효과는 시간이 지나도 유지되었다는 것이다(표 4). 환자는 또한 MADRS 반응(기준선에서 최소 50% 개선) 및 MADRS 완화(MADRS 총점이 10점 이하)에 대한 표준 기준을 충족했다.

[1300] 표 4 - MADRS/BPRS 점수표

척도 항목	기준선	2시간(MADRS); 퇴원(BPRS)	1일차	7일차	개선		
					2시간, 퇴원	1일차	7일차
MADRS							
보고된 슬픔	4	0	0	0	4	4	4
겉보기 슬픔	5	0	0	0	5	5	5
내면의 긴장	5	0	0	1	5	5	4
수면 감소	5	5	0	0	0	5	5
식욕 감소	0	0	0	0	0	0	0
집중력 저하	0	0	0	0	0	0	0
나른함	3	0	0	0	3	3	3
느낄 수 없음	3	0	0	0	3	3	3
비관적인 생각	4	0	0	0	4	4	4
자살 생각	0	0	0	0	0	0	0
MADRS 총점	29	5	0	1	24	29	28
BPRS							
신체적 우려	6	1	1	1	5	5	5
불안	7	1	1	1	6	6	6
감정적 금단	5	1	1	1	4	4	4
개념적 무질서	1	1	1	1	0	0	0
죄책감	6	1	1	1	5	5	5
긴장	6	1	1	1	5	5	5
매너리즘 및 자세	1	1	1	1	0	0	0
당당함	1	1	1	1	0	0	0
우울한 기분	6	1	1	1	5	5	5
적개심	1	1	1	1	0	0	0
의심	1	1	1	1	0	0	0
환각 행동	1	1	1	1	0	0	0
운동 지연	1	1	1	1	0	0	0
비협조성	1	1	1	1	0	0	0
특이한 생각 내용	1	1	1	1	0	0	0
둔화된 효과	1	1	1	1	0	0	0
흥분	2	1	1	1	1	1	1
방향 감각 상실	1	1	1	1	0	0	0

- [1301]
- [1302] 특히 몇몇 MADRS 항목에서 상당한 개선이 확인되었다. 항목은 표 4에 요약되어 있다. 일부 항목에 대한 환자의 기준 점수는 증상이 없는 것(식욕 감소, 집중력 저하, 자살 생각)을 반영한 반면, 심각한 증상을 반영하는 점수(예: 수면 감소, 내면의 긴장)를 받은 항목에서는 현저한 개선이 나타났다.
- [1303] 마찬가지로, 신체적 걱정, 불안, 감정적 금단, 죄책감 및 긴장을 포함한 여러 BPRS 항목에서도 개선이 나타났다.
- [1304] 또한, 표 5에 나타난 바와 같이 7일차에 기록된 BIMF 점수의 향상을 통해 모성 기능이 향상되었음을 알 수 있었으며, 총 점수는 92점에서 105점(총 120점 중)으로 14% 향상되었다.
- [1305] 또한 Barkin 등이 정의한 대로 모성 기능의 여러 기능적 영역도 평가되었다. 각 기능 영역의 개선 사항은 표 6에 더 자세히 설명되어 있다.
- [1306] 여기서는 자기 관리, 심리적 웰빙 및 관리 측면에서 주목할 만한 개선이 이루어졌으며, 개선 비율은 18%(관리 측면) 내지 44%(자기 관리)로 나타났다. 이러한 개선은 MADRS에서 평가한 우울 항목의 개선과 산모 기능의 개선 사이의 관계를 강화한.
- [1307] 환자는 치료 전부터 이미 비교적 높은 점수를 받았음이 주목된다. 일부 기능 영역에서는 점수가 최대값이나 그에 가까운 값을 보였으므로(표 6 참조) 치료를 통한 개선 범위가 제한적이었다.

[1308] 표 5 - BIMF 점수표

번호	BIM F 항목	0일차	7일차	Δ (7일차)
1	나는 좋은 엄마이다	6	6	0
2	나는 쉬었다고 느낀다	0	2	2
3	나는 아기에게 수유하는 방식(병수유 또는 모유수유, 또는 둘 다)에 대해 만족한다	6	6	0
4	나와 내 아기는 서로를 이해한다	5	5	0
5	나는 아기와 함께 휴식을 취하고 즐거운 시간을 보낼 수 있다	5	6	1
6	휴식이 필요할 때 내 아기를 돌봐줄 수 있는 사람들이 내 인생에 있다	6	6	0
7	나는 신뢰할 수 있는 친구나 친척이 내 아기를 돌보는 것을 편안하게 받아들인다(아기의 아빠나 파트너를 포함할 수 있음)	6	6	0
8	나는 성인과의 상호작용을 충분히 하고 있다	6	6	0
9	나는 다른 사람으로부터 충분한 격려를 받고 있다	5	6	1
10	나는 내 아기를 돌보는 일에 있어서 내 감정(본능)을 믿는다	5	6	1
11	나는 매주 나 자신을 위해 무언가를 하기 위해 약간의 시간을 갖는다	5	6	1
12	나는 아기의 신체적 요구 사항(수유, 기저귀 갈기, 병원 예약)을 잘 돌보고 있다	6	6	0
13	나는 신체적 필요(식사, 샤워 등)를 잘 돌보고 있다	4	5	1
14	나는 아기의 건강과 웰빙에 대해 좋은 결정을 내린다	6	6	0
15	나와 아기는 일상에 익숙해지고 있다	5	6	1
16	나는 다른 사람들이 나를 (어머니로서) 어떻게 판단하는지 걱정한다	3	5	2
17	나는 내 아기를 돌보고 다른 책임들도 다 할 수 있다	5	5	0
18	불안이나 걱정은 종종 내 모성 능력을 방해한다	2	5	3
19	시간이 지날수록 아기를 돌보는 일이 점점 더 좋아지고 있다	0	1	1
20	나는 새 엄마로서 내가 하는 일에 만족한다	6	5	-1
	합계	92	105	13

[1309]

[1310] 표 6 - BIMF 기능 도메인 점수 표

기능 도메인	관련 BIMF 항목	점수				
		가능한 최대	0일차	7일차	Δ (7일차)	% 개선
자가 관리	2, 11, 13	18	9	13	4	44.44%
유아 돌봄	12, 14	12	12	12	0	0.00%
어머니와 아이의 상호작용	4, 5, 15	18	15	17	2	13.33%
심리적 웰빙	1, 2, 3, 5, 7, 10, 11, 16, 18, 20	60	44	53	9	20.45%
사회적 지원	6, 8, 9	18	17	18	1	5.88%
관리	7, 11, 13, 14, 17, 18	36	28	33	5	17.86%
조정	17, 19	12	5	6	1	20.00%

[1311]

[1312] 요약 및 결론

[1313] A. 6mg 5-MeO-DMT를 개별 투여한 후 흡입을 통해 12mg 5-MeO-DMT를 투여한 결과, 내약성이 우수했으며, 산후 우울증으로 정식 진단받은 환자에게 놀랍고 매우 유의미한 임상 반응이 나타났다.

[1314] B. 5-MeO-DMT 투여 후 2시간 이내에 임상 반응이 빠르게 나타난다. 그렇게 빠르게 나타나는 것은 흔치 않은 현상이며, 삼환계 항우울제, 모노아민 산화효소 억제제, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI), 세로토닌 노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRI) 등을 포함한 기존 항우울제 계열에서는 나타나지 않은 현상이며, 이는 효과가 나타나기까지 일반적으로 4 내지 6주가 걸린다.

[1315] C. IDR에 따르면 환자는 5-MeO-DMT를 투여한 후 2시간 이내에 임상적 완화를 경험했다. 이 약물은 산후 우울증에 대해 승인된 모든 치료법보다 훨씬 우수하며, 이전에 테스트된 모든 환각제보다 우수하다.

[1316] D. 5-MeO-DMT를 단 한 번만 투여했고 이 기간 동안 신체에 효과적으로 존재하지 않았지만, 7일간의 추적 기간 동안 상당한 임상 반응이 유지되었다(위의 실시예 6의 약동학 데이터 참조). 이러한 관찰 결과는 5-MeO-DMT의 우수한 임상적 특성을 뒷받침하며 편리한 투여 간격을 가능하게 한다.

[1317] E. 항우울 효과 외에도 다른 증상(신체적 문제, 정서적 금단, 불안, 죄책감, 긴장 등)을 평가하는 평가 기준에도 긍정적인 영향을 미쳐 다른 정신 질환을 앓고 있는 환자에게 5-MeO-DMT를 사용하는 것을 뒷받침했다.

[1318] F. 항우울 효과 외에도 BIMF를 사용하여 평가한 자기 관리, 심리적 안녕 및 관리와 같은 모성 기능을 평가하는 종료 지점이 긍정적인 영향을 받았다. 이는 5-MeO-DMT가 핵심 우울 증상의 개선을 넘어 PPD를 앓고 있는 환자에게 추가적인 이점을 제공한다는 것을 뒷받침한다.

[1319] 강조된 측면은 5-MeO-DMT가 본 발명에 따라 사용될 때 산후 우울증에 대한 승인된 약리학적 치료법과 이전에 테스트된 모든 환각제에 비해 효능 프로필이 상당히 향상되었음을 보여준다.

[1320] 이러한 데이터는 급성 환각 효과의 짧은 지속 시간과 유리한 안전 프로필을 결합하여 산후 우울증 환자에게 향상된 정신 활성 치료법을 제공하는 기술적 문제가 본 발명에 의해 해결되었음을 보여준다.

[1321] 실시예 9 - II형 양극성 장애 환자를 대상으로 흡입 투여하는 5-MeO-DMT의 임상 시험

[1322] 단일군, 공개 임상 시험에는 II형 양극성 장애와 현재 중증 우울증을 앓고 있는 성인 환자 15명이 참여한다.

[1323] 현재 항우울제를 복용하고 있는 환자는 시간이 지남에 따라 약물 복용을 중단하거나 감량해야 한다.

[1324] 환자는 증발 후 흡입을 통해 개별화된 5-MeO-DMT 투여 요법을 하루 동안 받게 된다.

[1325] 특히, 환자는 투여 당일(0일차)에 최대 3회의 5-MeO-DMT를 투여받게 된다: 6 mg, 12 mg, 및 18 mg.

[1326] 1. 모든 환자는 6mg의 5-MeO-DMT를 초기 용량으로 투여받는다.

- [1327] 2. 2차 투여량(12mg)은 다음의 경우에만 투여된다:
- [1328] a. 6mg 복용 후 최고 경험(PES 총점 ≥ 75)을 달성하지 못했고,
- [1329] b. 6mg 용량은 안전하고 잘 견디는 것으로 나타났다.
- [1330] 3. 유사하게, 3차 투여량(18 mg)은 다음의 경우에만 투여된다:
- [1331] a. 12 mg 복용 후 최고 경험(PES 총점 ≥ 75)을 달성하지 못했고,
- [1332] b. 12 mg 용량은 안전하고 잘 견디는 것으로 나타났다.
- [1333] 환자는 위에 설명한 환자가 평가한 PES, 진정 및 투약 후 다른 평가 기준에 따라 최고의 환자 경험에 대해 평가 받게 된다. 투약일 1일차와 7일차에 추적 방문을 계획했다.
- [1334] 환자 선택은 다음과 같은 주요 포함 기준에 따라 이루어진다:
- [1335] 1. 임상 시험의 특성을 이해하고 임상 시험 관련 절차를 실시하기 전에 현지 규정에 따라 서명과 날씨가 적힌 서면 동의를 제공했다.
- [1336] 2. 선별 당시 남성 또는 여성이고 연령대가 18세에서 64세(포함) 사이인가.
- [1337] 3. II형 양극성 장애에 대한 시험 기준을 충족하고 시험 정신과 의사 또는 등록된 임상 심리학자의 평가에 따라 중증 우울증 에피소드를 경험하고 있다:
- [1338] a. 정신 질환 진단 및 통계 편람(DSM-5)의 II형 양극성 장애 진단 기준을 충족하며, 현재 중증 우울 장애 에피소드가 미니 국제 신경정신과 인터뷰(MINI)에 의해 확인됨;
- [1339] b. 선별 당시 및 0일차 첫 투여 전에 몽고메리-오스버그 우울증 평가 척도(MADRS) 총점이 24점 이상인 경우;
- [1340] 4. 선별 당시 및 0일차 첫 투여 전에 청년 매니아 평가 척도(Young Mania Rating Scale, YMRS) 총점이 8점 이하인 경우;
- [1341] 5. 임상 시험 기간 동안 심리 치료를 변경하지 않고 새로운 정신 활성 약물을 복용하지 않기로 동의한다.
- [1342] 6. 여성 환자는 수술적 불임 상태(자궁적출술, 나팔결찰술 또는 양측 난소적출술(선별 6개월 전))이거나 지난 2년 동안 무월경을 동반한 폐경 후 상태이거나 완전히 금욕(이성애적 성관계를 완전히 피함)하거나 매우 효과적인(실패율 <1%) 의학적으로 허용되는 피임법을 사용해야 하고, 여기에는 양측 나팔결찰술/폐쇄, 배란을 억제하는 호르몬 피임제, 5-MeO-DMT 투여 전 30일과 투여 후 90일 동안 자궁 내 장치(호르몬 방출 자궁 내 장치/시스템 포함)를 포함하되 이에 국한되지 않으며, 선별 당시 혈청 임신 검사 결과가 음성이어야 하고, 검사 전 날(-1일)에 소변 임신 검사 결과가 음성이어야 한다.
- [1343] 7. 남성 환자는 예방적 피임법(살정제가 함유된 콘돔이나 금욕)을 사용해야 하며 5-MeO-DMT 투여 후 30일 동안 정자를 기증해서는 안 된다.
- [1344] 다음의 주요 제외 기준 중 하나라도 충족하는 잠재적 환자는 이 시험 참여에서 제외된다:
- [1345] 1. 병력, 정신과적 평가 및 MINI 평가에 근거하여, I형 양극성 장애, 조울증 에피소드, 정신병적 장애, 중증 우울 장애(MDD) 또는 정신병적 특징을 동반한 기타 기분 장애, 강박 장애, 외상 후 스트레스 장애(PTSD), 자폐 스펙트럼 장애, 경계성 성격 장애, 정신 분열증, 망상 장애, 편집증 성격 장애, 분열정동 장애, 임상적으로 중요한 지적 장애, 또는 연구자의 판단에 따라 환자가 시험에 적합하지 않다고 판단하는 기타 정신적 동반 질환의 현재 또는 과거 진단을 받은 경우.
- [1346] 2. 현재 또는 과거에 정신병적 장애, I형 양극성 장애, 또는 MDD를 앓고 있는 1촌 또는 2촌 친척이 한 명 이상 있는 경우.
- [1347] 3. 다음과 같이 정의된 심각한 자살 위험이 있음: (a) 지난 1년 이내, 선별 기간 동안 또는 기준선에서 C-SSRS의 항목 4 또는 5에 명시된 자살 생각; 또는 (b) 지난 1년 이내의 자살 행동; 또는 (c) 임상 인터뷰 동안의 상당한 자살 위험에 대한 임상적 평가; 또는 (d) 자살하지 않는 자해.
- [1348] 4. 투약 전 7일 이내 또는 반감기의 5배(둘 중 더 긴 쪽) 동안 항우울제를 복용한 경우(예외: 플루옥세틴의 경우 최근 5주 이내)인가.

- [1349] 5. 투여 전 14일 이내 또는 반감기의 5배(둘 중 더 긴 쪽)에 모노아민산화효소 억제제(MAOI) 활성이 있는 약물을 복용한 적이 있는 경우인가.
- [1350] 6. 투여 전 14일(리튬의 경우 28일) 또는 반감기의 5배(둘 중 더 긴 쪽) 이내에 기분 안정제 치료(예: 라모트리진, 발프로산, 비정형 항정신병제)를 복용했거나 선별 당시 기분 안정제 치료를 복용했거나 연구 기간 동안 기분 안정제 치료가 필요할 것으로 예상되는 경우(연구자의 판단에 따라).
- [1351] 7. 조사자의 판단에 따라 환각제 또는 환각제에 대해 이전에 심각한 부작용을 경험한 경우.
- [1352] 8. 5-MeO-DMT에 대한 알레르기나 과민증 또는 기타 금기 사항이 있는 경우인가.
- [1353] 9. 현재 또는 과거에 임상적으로 중요한 상태(예: 심각한 감염, 심각한 폐질환, 조절되지 않는 고혈압, 조절되지 않는 당뇨병, 심각한 심혈관 질환, 심각한 간 또는 신부전, 심각한 뇌 장애(발작 장애, 뇌졸중, 치매, 퇴행성 신경 질환, 수막염, 뇌염 및 의식 상실을 동반한 두부 손상 포함))가 있어 시험 결과 해석에 방해가 되거나 환자의 건강상 위험을 초래하거나 연구자의 판단에 따라 환자가 시험에 적합하지 않은 경우.
- [1354] 10. 연구자의 판단에 따라 환자가 시험에 부적합하다고 판단되는 약물이나 기타 물질을 복용하는 경우.
- [1355] 11. 연구자의 판단에 따라 환자가 시험에 부적합하다고 판단되는 신체 검사, 생체 징후, 심전도(ECG) 또는 임상 검사 매개변수에서 임상적으로 유의미한 이상이 있는 경우인가.
- [1356] 12. 선별 당시 또는 검사 전날(-1일차)에 임신 테스트 결과가 양성인 여성 환자로서, 현재 임신 중이거나 수유 중이거나, 시험 기간 중 및 5-MeO-DMT 투여 후 30일 이내에 임신할 계획이 있는 환자.
- [1357] 13. 검진을 받기 전 6개월 이내에 DSM-5, 알코올 또는 물질 사용 장애(담배나 카페인 사용 장애 제외)가 있는 환자.
- [1358] 이 시험의 1차 목적은 II형 양극성 장애와 현재 중증 우울증 에피소드를 앓고 있는 환자에게 5-MeO-DMT 6mg, 12mg, 18mg을 하루 개별 투여하는 요법의 항우울 효과의 발현과 지속성을 확인하는 것이다. 2차 목표는 II형 양극성 장애와 현재 중증 우울증 에피소드를 앓고 있는 환자에게 5-MeO-DMT 6mg, 12mg 및 18mg을 하루 개별 투여하는 것이 우울증 증상과 전반적인 임상 상태에 미치는 영향; 안전성 및 내약성; 정신 활성 효과(PsE)의 강도와 지속 시간; 수면의 질에 미치는 영향; 인지적 결과에 미치는 영향을 결정하는 것이다.
- [1359] 이 연구의 1차 종료점은 7일차에 평가한 MADRS의 기준선 변화를 통해 5-MeO-DMT의 항우울 효과를 평가하는 것이다.
- [1360] 2차 평가변수는 다음을 포함한다:
- [1361] ● 다음에 의해 평가된 흡입을 통해 투여된 5-MeO-DMT의 항우울 효과:
- [1362] ○ 0일차, 1일차 및 7일차에 최종 연구 약물 투여 후 2시간에서 완화 상태(MADRS ≤ 10)에 도달한 환자의 비율;
- [1363] ○ 0일차와 1일차에 최종 연구 약물 투여 후 2시간에서 평가된 MADRS의 기준선 대비 변화;
- [1364] ○ 0일차, 1일차 및 7일차에서 최종 연구 약물 투여 후 2시간에서 반응자 비율(MADRS 총점에서 기준선 대비 ≥ 50% 감소);
- [1365] ○ 0일차, 1일차 및 7일차에 최종 연구 약물 투여 후 2시간에서 평가된 CGI-S의 기준선 대비 변화;
- [1366] ○ 1일차와 7일차에서 BDRS의 기준선 대비 변화
- [1367] ● 다음에 의해 평가된 흡입을 통해 투여된 5-MeO-DMT의 안전성 및 내약성:
- [1368] ○ 치료로 인한 이상 반응(treatment-emergent adverse event, TEAE) 보고;
- [1369] ○ ECG, 생체 신호, 안전 실험실 평가 및 폐활량 측정 평가에서 기준선 대비 임상적으로 의미 있는 변화가 있음;
- [1370] ○ 각 복용 후(PsE가 가라앉고 각 연구 약물 복용 후 60분 후) 및 0일차 퇴원 평가의 일부로 진정 평가(수정된 관찰자 각성 및 진정 평가 척도(Modified Observer's Assessment of Alertness and Sedation scale)[MOAA/S]);
- [1371] ○ 조울증 또는 경조증의 부작용(AE) 발생률(조울증/경조증에 대한 DSM-5 기준을 사용하여 평가);
- [1372] ○ 0일차, 1일차 및 7일차에 퇴원 평가의 일부로 평가된 YMRS의 기준선 대비 변화;
- [1373] ○ 0일차, 1일차 및 7일차에 퇴원 평가의 일부로 평가된 임상가가 관리하는 해리성 상태 척도(Clinician

Administered Dissociative States Scale, CADSS)의 기준선 대비 변화;

- [1374] o 임상퇴원준비평가(Clinical Assessment of Discharge Readiness, CADR)을 사용하여 0일차 퇴원 시 환자 퇴원 준비 상태 평가;
- [1375] o 0일차, 1일차 및 7일차에 퇴원 평가의 일부로 평가된 간략한 정신과적 평가 척도(Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS)의 기준선 대비 변화;
- [1376] o 컬럼비아 자살 평가 분류 알고리즘(C-CASA)을 기반으로 한 C-SSRS 분류.
- [1377] ● PsE가 가라앉았을 때, 각 복용 후 30 내지 60분에 환자가 경험한 것으로 보고된 PsE는 다음과 같다:
- [1378] o 피크 경험(PE) 척도(PES)를 사용하여 PE 달성도를 평가하는 PsE 평가(PES 총점 ≥ 75);
- [1379] o 도전 경험 설문조사(Challenging Experience Questionnaire, CEQ);
- [1380] o 신비적 체험 설문지(Mystical Experience Questionnaire, MEQ-30).
- [1381] ● PsE 지속 시간은 연구 약물 투여 후부터 PsE가 가라앉는 시간까지의 시간으로 정의되며, 각 투여 후 30 내지 60 0분에 완료된다.
- [1382] ● 피츠버그 수면 질 지수(PSQI)에서 사전 테스트일(-1일차)에서 1일차, 7일차로의 변화를 통해 평가한 수면의 질에 미치는 영향.
- [1383] ● 사전 테스트일(-1일차)에서 퇴원 0일차, 1일차, 7일차까지의 변화에 따라 평가한 인지 결과에 대한 영향:
- [1384] o 빠른 시각 정보 처리(Rapid visual information processing, RVP) 테스트
- [1385] o 언어 인식 기억 (Verbal recognition memory, VRM) 테스트
- [1386] o 공간 작업 기억 (Spatial working memory, SWM) 테스트
- [1387] o 숫자 기호 대체 테스트(Digit symbol substitution test, DSST).