

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-543379
(P2024-543379A)

(43)公表日 令和6年11月21日(2024.11.21)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)			
A 6 1 K	31/4045(2006.01)	A 6 1 K	31/4045	4 C 0 7 6			
A 6 1 P	25/24 (2006.01)	A 6 1 P	25/24	4 C 0 8 6			
A 6 1 K	9/48 (2006.01)	A 6 1 K	9/48				
A 6 1 K	47/36 (2006.01)	A 6 1 K	47/36				
A 6 1 K	47/14 (2017.01)	A 6 1 K	47/14				
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全140頁)		
(21)出願番号	特願2024-527357(P2024-527357)	(71)出願人	520124291	コンパス パスファインダー リミテッド イギリス国 ダブリューエー14 2ディ ーティー チェシャー, オルトリナム, アシュリー ロード 1, 3アールディー フロア			
(86)(22)出願日	令和4年11月2日(2022.11.2)	(74)代理人	100079108				
(85)翻訳文提出日	令和6年6月21日(2024.6.21)	(74)代理人	弁理士 稲葉 良幸				
(86)国際出願番号	PCT/US2022/048713	(74)代理人	100109346				
(87)国際公開番号	WO2023/086252	(74)代理人	弁理士 大貫 敏史	100117189 弁理士 江口 昭彦 100134120 弁理士 内藤 和彦			
(87)国際公開日	令和5年5月19日(2023.5.19)	(74)代理人	100117189				
(31)優先権主張番号	63/277,407	(74)代理人	弁理士 江口 昭彦				
(32)優先日	令和3年11月9日(2021.11.9)	(74)代理人	100134120				
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(72)発明者	ミル, トレバー アンソニー	最終頁に続く			
(31)優先権主張番号	63/284,973	最終頁に続く					
(32)優先日	令和3年12月1日(2021.12.1)						
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)						
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA	最終頁に続く					
最終頁に続く							

(54)【発明の名称】 サイロシビンによる治療抵抗性うつ病の治療

(57)【要約】

本開示は、治療抵抗性うつ病の治療を必要とする対象における治療抵抗性うつ病を治療するための方法であって、当該対象に、2つ以上の用量のサイロシビンを投与することを含む、方法を提供する。本明細書に記載される方法は、第1の用量のサイロシビンに対して応答性及び非応答性の両方の対象を治療するために使用され得る。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

第 1 の用量のサイロシビンに応答しなかった対象における治療抵抗性うつ病をサイロシビンで治療する方法であって、第 2 の用量のサイロシビンを、前記第 1 の用量のサイロシビンの投与の約 3 週間後に投与することを含む、前記方法。

【請求項 2】

治療抵抗性うつ病の治療を必要とする対象における治療抵抗性うつ病を治療する方法であって、

第 1 の用量のサイロシビンを前記対象に投与することと、

前記対象の抑うつ症状を、臨床うつ病評価を使用して、前記第 1 の用量のサイロシビンの投与後に測定することと、

前記対象を前記第 1 の用量のサイロシビンに対する非応答者として特定することと、

第 2 の用量のサイロシビンを前記対象に、前記第 1 の用量の投与の 3 週間後に投与することと、を含む、前記方法。

【請求項 3】

前記対象が、前記第 1 の用量のサイロシビンの投与後にうつ病の症状の低減を示さないか、または実質的に示さない、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記対象を、臨床うつ病評価スケールを使用して、前記第 1 の用量のサイロシビンに対して非応答性として特定することを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記臨床うつ病評価が、Montgomery-Åsberg うつ病評価スケール (MADR S) である、請求項 2 または 4 に記載の方法。

【請求項 6】

非応答性である前記対象が、前記第 1 の用量のサイロシビンの投与後に約 -10 ~ 0 または 50 % 未満の MADR S におけるベースラインの変化を有する、請求項 2 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記対象が、前記第 1 の用量のサイロシビンの投与後に -10、-9、-8、-7、-6、-5、-4、-3、-2、または -1 の前記 MADR S におけるベースラインの変化を有する、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記 MADR S におけるベースラインの前記変化が、前記第 1 の用量のサイロシビンの投与後 2 日目、3 日目、4 日目、5 日目、もしくは 6 日目に、または前記第 1 の用量のサイロシビンの投与の 1 週間後、2 週間後、もしくは 3 週間後に測定される、請求項 6 または 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記対象が、前記第 2 の用量のサイロシビンに対して応答性である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

前記対象が、前記第 2 の用量のサイロシビンの投与後にうつ病の症状の低減を示す、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

前記対象を、臨床うつ病評価スケールを使用して、前記第 2 の用量のサイロシビンに対して応答性として特定することを含む、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

前記臨床うつ病評価スケールが、MADR S であり、前記対象が、前記第 2 の用量のサイロシビンの投与後に -11 ~ -30 の前記 MADR S におけるベースラインの変化を有する、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

前記対象が、前記第 2 の用量のサイロシピンの投与後に - 1 1、- 1 2、- 1 3、- 1 4、- 1 5、- 1 6、- 1 7、- 1 8、- 1 9、- 2 0、- 2 1、- 2 2、- 2 3、- 2 4、または - 2 5 の前記 M A D R S におけるベースラインの変化を有する、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 4】

前記 M A D R S におけるベースラインの前記変化が、前記第 2 の用量のサイロシピンの投与後 2 日目、3 日目、4 日目、5 日目、もしくは 6 日目に、または前記第 2 の用量のサイロシピンの投与の 1 週間後、2 週間後、もしくは 3 週間後に測定される、請求項 1 2 または 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記第 1 の用量が、1 m g のサイロシピンを含み、前記第 2 の用量が、1 m g のサイロシピンを含む、請求項 1 ～ 1 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記第 1 の用量が、1 0 m g のサイロシピンを含み、前記第 2 の用量が、1 0 m g のサイロシピンを含む、請求項 1 ～ 1 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記第 1 の用量が、2 5 m g のサイロシピンを含み、前記第 2 の用量が、2 5 m g のサイロシピンを含む、請求項 1 ～ 1 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記サイロシピンが、薬学的組成物中で前記対象に投与される、請求項 1 ～ 1 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記薬学的組成物が、サイロシピン、アルファ化デンプン、及びフマル酸ステアリルナトリウムを含む、請求項 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記薬学的組成物が、約 1 重量% ～ 1 0 重量% のサイロシピンを含む、請求項 1 8 または 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記薬学的組成物が、約 8 5 ～ 9 9 重量% のアルファ化デンプンを含む、請求項 1 8 ～ 2 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記薬学的組成物が、約 0 . 5 重量% ～ 2 重量% のフマル酸ステアリルナトリウムを含む、請求項 1 8 ～ 2 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記サイロシピンが、 11.5 ± 0.1 、 12.0 ± 0.1 、 14.5 ± 0.1 、 17.5 ± 0.1 、及び 19.7 ± 0.1 ° 2 θ での X R P D ピークを特徴とする結晶性サイロシピンである、請求項 1 ～ 2 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記結晶性サイロシピンが、H P L C 分析によって決定される 9 7 % 超の化学純度を有する、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記結晶性サイロシピンが、2 % 超の単一の不純物を有しない、請求項 2 4 に記載の方法。

【請求項 2 6】

第 1 の用量のサイロシピンに応答した対象における治療抵抗性うつ病を治療する方法であって、第 2 の用量を、前記第 1 の用量の投与の少なくとも約 2 6 週間後に投与することを含む、前記方法。

【請求項 2 7】

前記第 2 の用量が、前記第 1 の用量の 2 6 ～ 2 8 週間後に投与される、請求項 2 6 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 28】

前記第2の用量が、前記第1の用量の少なくとも約26週間後、約27週間後、約28週間後、約30週間後、約35週間後、約40週間後、または約45週間後に投与される、請求項26に記載の方法。

【請求項 29】

前記対象が、前記第1の用量のサイロシビンの投与後にうつ病の症状の低減を経験する、請求項26～28のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 30】

前記対象の抑うつ症状を、臨床うつ病評価スケールを使用して、前記第1の用量のサイロシビンの投与後に測定することをさらに含む、請求項26～29のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 31】

前記臨床うつ病評価スケールが、MADRSである、請求項30に記載の方法。

【請求項 32】

前記対象が、前記第1の用量のサイロシビンの投与後に-10～-30の前記MADRSにおけるベースラインの変化を有する、請求項31に記載の方法。

【請求項 33】

前記対象が、前記第1の用量のサイロシビンの投与後に-11、-12、-13、-14、-15、-16、-17、-18、-19、-20、-21、-22、-23、-24、または-25の前記MADRSにおけるベースラインの変化を有する、請求項32に記載の方法。

20

【請求項 34】

前記MADRSにおけるベースラインの前記変化が、前記第1の用量のサイロシビンの投与後2日目、3日目、4日目、5日目、もしくは6日目に、または前記第1の用量のサイロシビンの投与の1週間後、5週間後、10週間後、12週間後、15週間後、16週間後、20週間後、24週間後、25週間後、もしくは28週間後に、または前記第2の用量を投与する最大1日前に測定される、請求項32または33に記載の方法。

【請求項 35】

前記対象が、前記第2の用量のサイロシビンの投与後に継続してうつ病の症状の増加を経験しないか、または実質的に経験しない、請求項26～34のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 36】

前記対象が、前記第2の用量の投与後に-10～-30の前記MADRSにおけるベースラインの変化を維持する、請求項35に記載の方法。

【請求項 37】

前記対象が、前記第2の用量の投与後に-11、-12、-13、-14、-15、-16、-17、-18、-19、-20、-21、-22、-23、-24、-25、-26、-27、-28、-29、または-30の前記MADRSにおけるベースラインの変化を維持する、請求項36に記載の方法。

【請求項 38】

前記第1の用量が、1mgのサイロシビンを含み、前記第2の用量が、1mgのサイロシビンを含む、請求項26～37のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 39】

前記第1の用量が、10mgのサイロシビンを含み、前記第2の用量が、10mgのサイロシビンを含む、請求項27～37のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 40】

前記第1の用量が、25mgのサイロシビンを含み、前記第2の用量が、25mgのサイロシビンを含む、請求項27～37のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 41】

前記サイロシビンが、薬学的組成物中で前記対象に投与される、請求項26～40のい

50

いずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 2】

前記薬学的組成物が、サイロシビン、アルファ化デンプン、及びフマル酸ステアリルナトリウムを含む、請求項 4 1 に記載の方法。

【請求項 4 3】

前記薬学的組成物が、約 1 重量%～10 重量%のサイロシビンを含む、請求項 4 1 または 4 2 に記載の方法。

【請求項 4 4】

前記薬学的組成物が、約 85～99 重量%のアルファ化デンプンを含む、請求項 4 1～4 3 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 4 5】

前記薬学的組成物が、約 0.5 重量%～2 重量%のフマル酸ステアリルナトリウムを含む、請求項 4 1～4 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 6】

前記サイロシビンが、 11.5 ± 0.1 、 12.0 ± 0.1 、 14.5 ± 0.1 、 17.5 ± 0.1 、及び 19.7 ± 0.1 ° 2 θ での XRPD ピークを特徴とする結晶性サイロシビンである、請求項 2 6～4 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 7】

前記結晶性サイロシビンが、HPLC 分析によって決定される 97% 超の化学純度を有する、請求項 4 6 に記載の方法。

20

【請求項 4 8】

前記結晶性サイロシビンが、2% 超の単一の不純物を有しない、請求項 4 6 または 4 7 に記載の方法。

【請求項 5 0】

前記第 1 の用量が、約 1～25 mg のサイロシビンを含む、請求項 1、2、または 2 6 に記載の方法。

【請求項 5 1】

前記第 2 の用量が、約 1～25 mg のサイロシビンを含む、請求項 1、2、または 2 6 に記載の方法。

【請求項 5 2】

前記対象が、前記第 1 の用量のサイロシビンの投与後少なくとも約 27 週間にわたって抑うつ事象を経験しない、請求項 2 6～5 1 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 5 3】

前記抑うつ事象が、新しい抗うつ剤治療の開始（期間のみにおける初めての新しい抗うつ剤治療）；うつ病／自殺傾向による入院；自殺未遂、切迫した自殺未遂の予防、もしくは自殺既遂；MADRS 項目 10 についての悪化によって測定される増加した自殺傾向；C-SSRS によって測定される積極的な自殺念慮；MADRS 悪化；または有害事象もしくは有効性の欠如のための中止を含む、請求項 5 2 に記載の方法。

【請求項 5 4】

前記対象が、前記第 2 の用量のサイロシビンの投与後少なくとも約 27 週間にわたって抑うつ事象を経験しない、請求項 1～2 5 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 5 5】

前記抑うつ事象が、新しい抗うつ剤治療の開始（期間のみにおける初めての新しい抗うつ剤治療）；うつ病／自殺傾向による入院；自殺未遂、切迫した自殺未遂の予防、もしくは自殺既遂；MADRS 項目 10 についての悪化によって測定される増加した自殺傾向；C-SSRS によって測定される積極的な自殺念慮；MADRS 悪化；または有害事象もしくは有効性の欠如のための中止を含む、請求項 5 4 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

50

関連出願の相互参照

本明細書は、2021年11月9日に出願された米国仮出願63／277,407、及び2021年12月1日に出願された63／284,973の利益を主張し、それらの内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

うつ病は、最も一般的な精神疾患のうちの1つであり、世界中の2億6400万人以上が罹患している。気分の落ち込み、及び活動への興味または喜びの顕著な低下を特徴とする。他の症状としては、著しい体重減少もしくは体重増加、食欲の減少もしくは増加、不眠症もしくは過眠症、精神運動性激越もしくは遅延、疲労もしくはエネルギーの喪失、無価値感もしくは過度もしくは不適切な罪悪感、思考力もしくは集中力の低下もしくは決断力の欠如、繰り返して発生する死についての思考、自殺念慮、または自殺未遂が挙げられる。

10

【0003】

うつ病の現在の治療は、多くの場合、心理療法と、ドーパミン、セロトニン、及びノルエピネフリンなどの神経伝達物質を調節する1つ以上の毎日の薬剤服用との組み合わせからなる。これらの薬剤は、しばしば、その完全な効果を達成するために数週間から数か月かかることがあり、その間、個人は症状に悩まされ続け、自傷行為、ならびに個人的及び職業的生活への危害のリスクにさらされる。

【0004】

抗うつ作用の迅速な発生を数時間または数日以内に提供し、かつ長期にわたって持続する、うつ病のための有効な治療に対する当該技術分野における必要性が依然として存在している。

20

【発明の概要】

【0005】

本開示は、うつ病の治療を必要とする対象におけるうつ病（例えば、治療抵抗性うつ病）をサイロシビンで治療するための方法を提供する。いくつかの実施形態では、方法は、第2の用量のサイロシビンを投与するタイミングに関する。より具体的には、出願人は、第2の用量のサイロシビンのタイミングが、対象が第1の用量のサイロシビンに応答した（「応答者」と称される）か、または第1の用量のサイロシビンに応答しなかった（「非応答者」と称される）かに依存することを見出した。例えば、長期フォローアップ試験（実施例3に記載される）において、出願人は、第1の用量のサイロシビンに応答した対象が、第1の用量のサイロシビンの投与後に約189日（24日、95%CI）の抑うつ事象までの中央時間を経験したことを見出した。いくつかの実施形態では、方法は、抑うつ事象までの中央時間の前に、第2の用量のサイロシビンを投与することを提供する。いくつかの実施形態では、出願人は、第1の用量のサイロシビンに応答しなかった対象が、非応答者として特定された約3週間以下後に第2の用量を投与されるべきであることを見出した。

30

【0006】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、第1の用量のサイロシビンに応答しなかった対象における治療抵抗性うつ病をサイロシビンで治療することを含み、第2の用量のサイロシビンを、第1の用量のサイロシビンの投与の約3週間後に投与することを含む。

40

【0007】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、治療抵抗性うつ病の治療を必要とする対象における治療抵抗性うつ病を治療することを含み、第1の用量のサイロシビンを対象に投与することと、対象の抑うつ症状を、臨床うつ病評価を使用して、第1の用量のサイロシビン後に測定することと、対象を第1の用量のサイロシビンに対する非応答者として特定することと、第2の用量のサイロシビンを対象に第1の用量の投与の3週間後に投与することと、を含む。

50

【0008】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、第1の用量のサイロシビンに
応答した対象における治療抵抗性うつ病を治療することを含み、第2の用量を、第1の用
量の投与の少なくとも約26週間後に投与することを含む。

【図面の簡単な説明】

【0009】

【図1】サイロシビンの番号付けされた構造式である。

【図2A】多形体A（GM764B）のXRPD回折図である。

【図2B】多形体A'（JCCA2160F）のXRPD回折図である。

【図2C】多形体B（JCCA2160-F-TM2）のXRPD回折図である。

10

【図2D】水和物A（JCCA2157E）のXRPD回折図である。

【図2E】エタノール溶媒和物（JCCA2158D）のXRPD回折図である。

【図2F】多形体A'（JCCA2160F）（中央）及び多形体B（JCCA2160-F-TM2）（下）の回折図と比較した、プロセス（CB646-E）（上）の開発中に得られた生成物のXRPD回折図である。

【図3A】多形体A（GM764B）のDSC及びTGAサーモグラフである。

【図3B】多形体A'（JCCA2160F）のDSC及びTGAサーモグラフである。

【図3C】多形体B（GM748A）のDSCサーモグラフである。

【図3D】水和物A（JCCA2157E）のDSC及びTGAサーモグラフである。

【図3E】エタノール溶媒和物（JCCA2158D）のDSC及びTGAサーモグラフである。

20

【図4】水をベースとする系中の形態の相互関係を示す形態相図である。

【図5】サイロシビンの¹H NMR（核磁気共鳴）スペクトルである。

【図6】サイロシビンの¹³C NMRスペクトルである。

【図7】サイロシビンのFT-IRスペクトルである。

【図8】サイロシビンの質量スペクトルである。

【図9A】実施例2において治療抵抗性うつ病におけるサイロシビンを試験する臨床試験の試験設計を示す。

【図9B】実施例2において治療抵抗性うつ病におけるサイロシビンを試験する臨床試験からの患者内訳を示す。

30

【図9C】実施例2に記載される治療抵抗性うつ病試験中に観察されるMontgomery-Åsbergうつ病評価スケール（MADRS）合計スコアにおけるベースラインからの変化を示す。

【図9D】実施例2に記載される治療抵抗性うつ病試験中に観察される95%の信頼区間バーでのMADRS合計スコアにおけるベースラインからの変化を示す。

【図9E】実施例2に記載される治療抵抗性うつ病試験中に観察された来院によるMADRS応答者の数を示す。

【図9F】実施例2に記載される治療抵抗性うつ病試験中に観察された来院によるMADRS寛解者の数を示す。

【図9G】実施例2に記載される治療抵抗性うつ病試験の12週目の持続応答者の数を示す。

40

【発明を実施するための形態】

【0010】

定義

別段定義されない限り、本明細書において使用されるすべての技術用語及び科学用語は、本開示が属する技術分野の当業者によって共通して理解されるものと同じ意味を有する。発明を実施するための形態において使用される専門用語は、特定の実施形態を記述する目的のためだけであり、限定することは意図されない。

【0011】

さらに、本明細書で使用される「約」という用語は、用量、時間、温度などのような測

50

定可能な値を指す場合に、規定された量の $\pm 20\%$ 、 $\pm 10\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 1\%$ 、 $\pm 0.5\%$ 、または場合によっては $\pm 0.1\%$ の当該技術分野において許容される変動を網羅することが意味される。いくつかの実施形態では、「約」は、指定された量の $\pm 10\%$ の変動を包含する。

【0012】

文脈が別段指示しない限り、本明細書において記載される様々な特徴は、任意の組み合わせで使用され得ることが具体的に意図される。

【0013】

本明細書で使用される場合、「低減させる (reduce)」、「減少させる (decrease)」、「低下させる (lessen)」という用語及び同様の用語は、少なくとも約 10% 、約 15% 、約 20% 、約 25% 、約 35% 、約 50% 、約 75% 、約 80% 、約 85% 、約 90% 、約 95% 、約 97% 、またはそれ以上の減少を意味する。

10

【0014】

本明細書で使用される場合、「改善させる (improve)」、「増加させる (increase)」、「増強させる (enhance)」という用語及び同様の用語は、少なくとも約 10% 、約 15% 、約 20% 、約 25% 、約 50% 、約 75% 、約 100% 、約 150% 、約 200% 、約 300% 、約 400% 、約 500% 、またはそれ以上の増加を示す。

【0015】

特定の数値への言及は、文脈上他に明確に指示されない限り、少なくともその特定の値を含む。ある範囲の値が表されるとき、別の実施形態は、1つの特定の値から及び／または他の特定の値までを含む。さらに、範囲において述べる値への言及は、その範囲内の各々及びすべての値を含む。すべての範囲は、包括的であり、組み合わせ可能である。

20

【0016】

本明細書で使用される場合、XRPD回折図ピークに関して「実質的に存在しない」とは、回折図に存在する参照ピークと比較して、ピークが約 5% 未満、約 4% 未満、約 3% 未満、約 2% 未満、または約 1% 未満の参照ピークの強度の相対強度を有するか、またはピークが検出可能ではないことを意味する。

【0017】

XRPD回折図及びXRPDピーク位置は、Cu K α 放射線を使用して取得され得る。

30

【0018】

DSCサーモグラム及びTGAサーモグラムは、 $20^\circ\text{C}/\text{分}$ の加熱速度を使用して取得され得る。

【0019】

本明細書で使用される場合、「拡散テンソルイメージング」または「DTI」という用語は、水が、脳内の白質管に沿って、どのように移動するかを検出する技術を指す。いくつかの実施形態では、DTIは、精神障害（例えば、大うつ病性障害）及び／または精神障害を有する対象における治療に対する応答に関連する微細構造変化を特徴付けるために使用される。

【0020】

本明細書に列挙される全ての疾患及び障害は、米国精神医学会によって公開された精神障害の診断及び統計の手引 (DSM-5)、または世界保健機関によって公開された疾患の国際疾病分類 (ICD) に記載されているように定義される。

40

【0021】

本明細書で使用される場合、「対象」及び「患者」という用語は、同義的に用いられる。

【0022】

本明細書で使用される場合、「治療すること」及び同様の用語は、1つ以上の症状の重症度及び／または頻度を低下させること、1つ以上の症状及び／または当該症状の根本的原因を除去すること、1つ以上の症状及び／またはそれらの根本的原因の頻度または可能

50

性を低下させること、疾患及び／または障害の進行を遅延させること、予防すること、及び／または減速させること、ならびに疾患及び／または障害によって直接的または間接的に引き起こされる損傷を改善または是正することを指す。

【0023】

本明細書で使用される場合、「治療有効用量」とは、対象における疾患または障害の兆候または症状を緩和するなどの意図された治療目的を達成するのに十分な用量を意味する。

【0024】

本明細書で使用される場合、サイロシビンの「前駆体」及び／または「誘導体」には、サイロシビンのプロドラッグ、サイロシビンの活性代謝産物のプロドラッグ、及びサイロシビンの活性代謝産物が含まれるが、これらに限定されない。

10

【0025】

本明細書で使用される場合、「サイロシビン－ナীব」である対象は、これまでにサイロシビンに曝露されていない。

【0026】

本明細書で使用される場合、以下の国際医薬用語集（MedDRA）用語は、本質的に精神異常発現性である有害事象であるとみなされる：気分の変化、意識の変化した状態、自己像幻視、妄想知覚、抑制、解離、解離性同一性障害、夢幻状態、感情障害、多幸気分、異常な感覚、幻覚、聴覚過敏、知覚過敏、感覚鈍麻、錯覚、パラノイア、嗅覚錯誤、光恐怖症、知覚障害、時間知覚の変化、思考障害、共感覚、物質誘発性精神病性苦痛、及び身体的幻覚。

20

【0027】

本明細書で使用される場合、「非応答者」という用語は、サイロシビンの投与後に、治療応答を有しない、実質的に有しないか、またはネガティブな治療応答を有した（例えば、抑うつ症状の低減を有しない）対象または患者集団を指す。非応答者は、サイロシビンの投与後にそのベースラインMontgomery-Åsbergうつ病評価スケール（MADRS）合計スコアにおける50%以下の低減を示す対象または患者集団を含む。

【0028】

本明細書で使用される場合、「応答者」または「持続応答者」という用語は、サイロシビンの投与後にポジティブな治療応答（例えば、抑うつ症状の低減）を有する対象または患者集団を指す。応答者は、サイロシビンの投与後にそのベースラインMADRS合計スコアにおける50%以上の低減を示す対象または患者集団を含む。持続応答者は、サイロシビンの投与後にそのベースラインMADRS合計スコアにおける50%以上の低減を示し、複数の週にわたってそのベースラインMADRS合計スコアにおける50%以上の低減を維持する対象または患者集団を含む。

30

【0029】

うつ病性障害

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される方法は、うつ病性障害を有する対象を治療するために使用される。本明細書で使用される場合、「うつ病性障害」、「うつ障害」、または「うつ病」という用語は、一定期間持続する、人の思考、行動、感情、及び幸福感に影響を及ぼし得る低い気分を特徴とする一群の障害を指す。いくつかの実施形態では、うつ病性障害は、人の身体的及び心理的機能を崩壊させる。いくつかの実施形態では、うつ病性障害は、体重減少、痛みもしくは疼痛、頭痛、けいれん、または消化器系の問題などの身体的症状を引き起こす。いくつかの実施形態では、うつ病性障害は、持続的な悲しみ、不安、絶望及び苛立ちの感情、罪悪感、無価値感、または無力感、趣味及び活動における興味または楽しみの喪失、集中、記憶、または決定の困難などの精神的症状を引き起こす。

40

【0030】

いくつかの実施形態では、うつ病性障害は、大うつ病性障害、非定型うつ病、双極性障害、緊張病性うつ病、医学的状态に起因するうつ病性障害、分娩後うつ病、月経前不快気

50

分障害、または季節性情動障害である。

【0031】

本明細書で使用される場合、「大うつ病性障害」という用語は、ほとんどの状況にわたって存在する低い気分の期間を特徴とする状態を指す。大うつ病性障害は、しばしば、自尊心の低さ、通常楽しめる活動への興味の喪失、エネルギーの低さ、及び明確な原因のない疼痛を伴う。場合によっては、大うつ病性障害（order）は、2週間を特徴とする。場合によっては、個人は、数年隔たったうつ病の期間を経験する。場合によっては、個人は、ほぼ常に存在するうつ病の症状を経験する。大うつ病性障害は、人の個人生活、仕事生活、または学校生活、ならびに睡眠、摂食習慣、及び一般的な健康に悪影響を及ぼし得る。大うつ病性障害を有する成人の約2～7%が自殺し、自殺する人の最大60%が、大うつ病性障害または別の関連する気分障害を有していた。気分変調症は、重篤ではないが長期間続く症状を伴う大うつ病性障害と同じ認知的及び身体的問題からなる大うつ病性障害のサブタイプである。大うつ病性障害の例示的な症状には、悲しみ、涙、空虚感、または絶望感、小さなことに対してでも発生する怒りの暴発、苛立ちまたは挫折感、ほとんどまたはすべての通常の活動における関心または楽しみの喪失、不眠症または過剰な睡眠を含む睡眠障害、疲労及びエネルギー不足、食欲減退、体重減少または増加、不安、動揺または不穏、思考、話す、または身体の動きの遅さ、無価値感または罪悪感、過去の失敗または自責に固執すること、思考、集中、意思決定、及び物事の記憶が困難となること、頻繁な死の思考、自殺の思考、自殺未遂、または自殺、ならびに腰痛または頭痛などの説明不能な身体的問題が含まれるが、これらに限定されない。

10

20

【0032】

本明細書で使用される場合、「非定型うつ病」という用語は、個人が、気分反応性（すなわち、実際のまたは潜在的な正の事象に応答して気分が明るくなる）、著しい体重増加、食欲増加、過眠症、腕もしくは脚における重い、鉛のような感覚、及び／または著しい社会的もしくは職業的障害をもたらす対人拒絶感受性の長年のパターンの兆候を示す状態を指す。非定型うつ病の例示的な症状には、毎日の悲しみまたは抑うつ気分、かつて楽しかったものにおける楽しみの喪失、体重（増加もしくは喪失）または食欲の大きな変化、ほぼ毎日の不眠もしくは過剰な睡眠、他の人にははっきりと分かる身体的な落ち着きのない状態または疲れた状態、毎日の疲労もしくはエネルギーの喪失、絶望、無価値、もしくは過剰な罪悪感、ほぼ毎日の集中もしくは意思決定の問題、死亡もしくは自殺の繰り返しの思考、自殺計画、または自殺未遂が含まれるが、これらに限定されない。

30

【0033】

本明細書で使用される場合、「双極性障害」という用語は、個人に、気分、エネルギー、活性レベル、及び日常的なタスクを実行する能力において異常な変化を経験させる状態を指す。双極性障害を有する個人は、異常に激しい感情、睡眠パターン及び活動レベルの変化、ならびに異常な行動の期間を経験する。これらの明確に異なる期間は、「気分エピソード」と呼ばれる。気分エピソードは、その人の典型的な気分及び行動とは大きく異なる。躁病、過剰な行動の例示的な症状には、異常に陽気な、興奮しやすい、もしくは神経過敏な行動、増加した活動、エネルギー、もしくは動揺、誇張された幸福感及び自信、睡眠の必要性の減少、異常な多弁、急速に湧き起こる思考、気が散らされる性質、及び不良な意思決定、例えば、買いあさり、性的リスクを取る、または愚かな投資をするなどが含まれるが、これらに限定されない。抑うつエピソードまたは低い気分の例示的な症状には、悲しみ、虚無感、絶望感、または涙などの抑うつ気分、すべてまたはほぼすべての活動に興味がない、または喜びを感じない、著しい体重減少、体重増加、または食欲の減少もしくは増加、不眠症または過眠症（過度の睡眠または過度の眠気）、落ち着きのなさまたは行動の鈍さ、疲労またはエネルギーの喪失、無価値感または過度の罪悪感もしくは不適切な罪悪感、思考力もしくは集中力の低下、または決断力の欠如、及び自殺を考えたり、計画したり、試みたりすることなどが含まれるが、これらに限定されない。

40

【0034】

双極性障害には、双極性Ⅰ型障害、双極性Ⅱ型障害、及び気分循環性障害が含まれる

50

。双極性Ⅰ型障害は、少なくとも7日間持続する躁病エピソード、または入院を必要とする重度の躁病症状によって定義される。双極性Ⅰ型障害を有する対象はまた、典型的には、少なくとも2週間持続するうつ病エピソードを経験し得る。混合特徴を有するうつ病、すなわち同時にうつ病症状及び躁病症状のエピソードも可能である。双極性Ⅱ型障害は、うつ病及び軽躁エピソードのパターンを特徴とするが、双極性Ⅰ型障害に典型的な重篤な躁病エピソードではない。気分循環性障害（気分循環症とも称される）は、軽躁症状（高揚した上昇及び多幸感）の期間、ならびに少なくとも2年間持続する抑うつ症状を特徴とする。気分の変動の数、重症度、または持続時間は、軽躁またはうつ病エピソードに対して完全な基準を満たすのに十分ではない。

【0035】

本明細書で使用される場合、「緊張病性うつ病」という用語は、長期間にわたって個人が言葉を発しない、動かない状態が続く状態を指す。緊張病性うつ病の例示的な症状には、毎日起こり得る悲しみの感情、ほとんどの活動に対する興味の喪失、突然の体重増加または減少、食欲の変化、入眠困難、ベッドから起き上がれない、落ち着きのない感情、焦燥感、価値のない感情、罪悪感、疲労感、集中困難、思考困難、意思決定困難、自殺または死亡の思考、及び／または自殺未遂が含まれるが、これらに限定されない。

【0036】

本明細書で使用される場合、「医学的状态に起因するうつ病性障害」という用語は、個人が別の疾患によって引き起こされるうつ病性症状を経験する状態を指す。うつ病性障害を引き起こすことが知られている医学的状态の例としては、HIV／AIDS、糖尿病、関節炎、脳卒中、パーキンソン病、ハンチントン病、多発性硬化症、及びアルツハイマー病などの脳障害、代謝性状態（例えば、ビタミンB12欠乏症）、自己免疫性状態（例えば、狼瘡及びリウマチ性関節炎）、ウイルスまたは他の感染症（肝炎、単核球症、ヘルペス）、腰痛、ならびにある特定のがん（例えば、膵臓癌）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0037】

本明細書で使用される場合、「分娩後うつ病」という用語は、出産及びホルモンの変化、親であることへの心理的適応、及び／または疲労の結果としての状態を指す。分娩後うつ病は、多くの場合、女性と関連しているが、男性もまた、分娩後うつ病に罹患し得る。分娩後うつ病の例示的な症状には、悲しみ、絶望感、空虚感、または圧倒されるような感覚、いつもより頻繁に、または明らかな理由もなく泣くこと、心配事または過度の不安を感じる、不機嫌であったり、イライラしたり、落ち着かなくなったりすること、寝過ぎたり、赤ちゃんが眠っていても眠れなかったりすること、集中力、詳細についての記憶力、及び判断力が低下すること、怒りまたは憤りを感じる、いつもは楽しい活動に興味がなくなること、頻繁な頭痛、胃の不調、及び筋肉痛を含む身体的な痛み及び疼痛に悩まされること、食べる量が少なすぎたり多すぎたりすること、友人及び家族から引きこもったり、友人及び家族を避けたりすること、赤ちゃんとの絆または感情的な結びつきがうまくいかないこと、自分に赤ちゃんの世話をする能力があるのかどうか持続的に疑問に思うこと、及び自らまたは赤ちゃんを傷付けることについて考えることが含まれるが、これらに限定されない。

【0038】

本明細書で使用される場合、「月経前不快気分障害」という用語は、個人が、月経前に繰り返し発生し、その後月経開始前後に寛解する、気分の不安定さ、過敏性、不快感、及び不安症状を示す状態を指す。月経前不快気分障害の例示的な症状には、不安定さ（例えば、気分の変動）、苛立ちまたは怒り、抑うつ気分、不安及び緊張、通常の活動に対する興味の低下、集中力の低下、無気力及びエネルギーの欠如、食欲の変化（例えば、過食または特定の食べ物に対する欲求）、過眠症または不眠症、圧倒された感じまたは制御できない感じ、身体的症状（例えば、乳房の圧痛または腫れ、関節または筋肉の痛み、「膨張」及び体重増加の感覚）、自己嫌悪的な考え、気が重くなったりイライラしたりする感覚、普段の活動（例えば、仕事、学校、友人、趣味）への興味の低下、自覚的な集中力の低

10

20

30

40

50

下、ならびに易疲労性が含まれるが、これらに限定されない。

【0039】

本明細書で使用される場合、「季節性情動障害」という用語は、個人がその年の時期に基づいて気分の変化を経験する状態を指す。場合によっては、個人は、秋及び／または冬の季節中に、低い気分、低いエネルギー、または他の抑うつ症状を経験する。場合によっては、個人は、春及び／または夏の季節中に、低い気分、低いエネルギー、または他の抑うつ症状を経験する。季節性情動障害の例示的な症状には、一日の大部分またはほぼ毎日、抑うつを感じる、かつて楽しかった活動に関心を失うこと、低いエネルギーを有すること、睡眠に問題があること、食欲または体重の変化を経験すること、低調または動揺を感じる、集中が困難であること、絶望を感じる、無価値であること、または罪悪感があること、及び死亡または自殺の頻繁な考えがあることが含まれるが、これらに限定されない。

10

【0040】

いくつかの実施形態では、うつ病性障害は、精神疾患の分類と診断のマニュアル第5版の基準及び分類に基づく医学的診断を含む。いくつかの実施形態では、うつ病性障害は、独立した医学的評価に基づく医学的診断を含む。

【0041】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、治療に対して抵抗性であるうつ病を有する対象に提供される。いくつかの実施形態では、対象は、「治療抵抗性うつ病」と診断されている。「治療抵抗性うつ病」という用語は、適切な用量及び持続時間の少なくとも1つ以上の治療の試みに対して応答しないか、または抵抗性である一種の（例えば、本明細書に記載されるような）うつ病を指す。いくつかの実施形態では、治療抵抗性うつ病を有する対象は、1回の治療の試み、2回の治療の試み、3回の治療の試み、4回の治療の試み、または5回の治療の試みに応答できていない。いくつかの実施形態では、治療抵抗性うつ病を有する対象は、大うつ病性障害と診断され、3回以上の治療の試みに応答することができていない。いくつかの実施形態では、治療抵抗性うつ病を有する対象は、双極性障害と診断され、1回の治療の試みに応答することができていない。

20

【0042】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される方法は、うつ病性障害の少なくとも1つの兆候または症状を低減する。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される方法は、治療前と比較して、うつ病性障害の少なくとも1つの兆候または症状を約5%～約100%、例えば、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または約100%もしくはそれ以上低減する。

30

【0043】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される方法は、大うつ病性障害の少なくとも1つの兆候または症状を低減する。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される方法は、治療前と比較して、大うつ病性障害の少なくとも1つの兆候または症状を約5%～約100%、例えば、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または約100%もしくはそれ以上低減する。

40

【0044】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される方法は、非定型うつ病の少なくとも1つの兆候または症状を低減する。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される方法は、治療前と比較して、非定型うつ病の少なくとも1つの兆候または症状を約5%～約100%、例えば、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または約100%もしくはそれ以上低減する。

50

る。

【0045】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される方法は、双極性障害の少なくとも1つの兆候または症状を低減する。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される方法は、治療前と比較して、双極性障害の少なくとも1つの兆候または症状を約5%～約100%、例えば、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または約100%もしくはそれ以上低減する。

【0046】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される方法は、双極性障害Ⅰ型の少なくとも1つの兆候または症状を低減する。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される方法は、治療前と比較して、双極性障害Ⅰ型の少なくとも1つの兆候または症状を約5%～約100%、例えば、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または約100%もしくはそれ以上低減する。

10

【0047】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される方法は、双極性障害Ⅱ型の少なくとも1つの兆候または症状を低減する。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される方法は、治療前と比較して、双極性障害Ⅱ型の少なくとも1つの兆候または症状を約5%～約100%、例えば、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または約100%もしくはそれ以上低減する。

20

【0048】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される方法は、緊張病性うつ病の少なくとも1つの兆候または症状を低減する。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される方法は、治療前と比較して、緊張病性うつ病の少なくとも1つの兆候または症状を約5%～約100%、例えば、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または約100%もしくはそれ以上低減する。

30

【0049】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される方法は、医学的状态によるうつ病性障害の少なくとも1つの兆候または症状を低減する。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される方法は、治療前と比較して、医学的状态によるうつ病性障害の少なくとも1つの兆候または症状を約5%～約100%、例えば、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または約100%もしくはそれ以上低減する。

40

【0050】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される方法は、分娩後うつ病の少なくとも1つの兆候または症状を低減する。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される方法は、治療前と比較して、分娩後うつ病の少なくとも1つの兆候または症状を約5%～約100%、例えば、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または約100%もしくはそれ以上低減する。

【0051】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される方法は、月経前不快気分障害の少なく

50

とも1つの兆候または症状を低減する。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される方法は、治療前と比較して、月経前不快気分障害の少なくとも1つの兆候または症状を約5%～約100%、例えば、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または約100%もしくはそれ以上低減する。

【0052】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される方法は、季節性情動障害の少なくとも1つの兆候または症状を低減する。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される方法は、治療前と比較して、季節性情動障害の少なくとも1つの兆候または症状を約5%～約100%、例えば、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または約100%もしくはそれ以上低減する。

10

【0053】

いくつかの実施形態では、うつ病の兆候または症状は、対象において、サイロシビンまたはその活性代謝産物の投与後、1時間、2時間、3時間、6時間、12時間、24時間、48時間、3日間、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、または3か月以内に低減または除去する。

【0054】

20

いくつかの実施形態では、うつ病の兆候または症状は、対象において、サイロシビンまたはその活性代謝産物の投与後、1日間、3日間、7日間、10日間、約2週間、約3週間、約4週間、約5週間、約6週間、約7週間、約8週間、約3か月間、約4か月間、約5か月間、約6か月間、約7か月間、約8か月間、約9か月間、約10か月間、約11か月間、約12か月間、約18か月間、約24か月間、または約48か月間低減または除去する。いくつかの実施形態では、うつ病の兆候または症状は、対象（または集団）において、約100日、約110日、約120日、約130日、約140日、約150日、約160日、約170日、約180日、約190日、約200日、約210日、約220日、約230日、約240日、または約250日の期間（または中央期間）にわたって低減または除去する。いくつかの実施形態では、うつ病の兆候または症状は、対象（または集団）において、その中のすべての値及び範囲を含む、約175日、約176日、約177日、約178日、約179日、約180日、約181日、約182日、約183日、約184日、約185日、約186日、約187日、約189日、約190日、約191日、約192日、約193日、約194日、約195日、約196日、約197日、約198日、約199日、約200日、約201日、約202日、約203日、約204日、または約205日の期間（または平均期間）にわたって低減または除去する。いくつかの実施形態では、サイロシビンまたはその活性代謝産物の投与時に、対象におけるうつ病が再発しない。

30

【0055】

いくつかの実施形態では、サイロシビンの投与後、うつ症の兆候または症状を低減するための他の治療は、対象に施されない。

40

【0056】

いくつかの実施形態では、本開示の方法は、対象に、うつ病の兆候または症状を低減するための少なくとも1つの追加の治療剤を投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの追加の療法剤は、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン及びノルエピネフリン再取り込み阻害剤、三環式抗うつ剤、四環式抗うつ剤、ドーパミン再取り込み阻害剤、5-HT_{1A}受容体アンタゴニスト、5-HT₂受容体アンタゴニスト、5-HT₃受容体アンタゴニスト、モノアミン酸化酵素阻害剤、またはノルアドレナリン受容体アンタゴニストである。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの追加の療法剤は、サイロシビンの投与前、サイロシビンの投与と同じ日に、またはサイロシビ

50

ンの投与後に投与される。

【0057】

いくつかの実施形態では、うつ病性障害を有する対象は、追加の併存疾患または障害を有する。いくつかの実施形態では、追加の併存疾患または障害は、不安障害、強迫性障害、アルコール依存症、人格障害、心血管疾患、神経疾患、またはがんである。いくつかの実施形態では、対象は、認知症、アルツハイマー病、またはパーキンソン病を有する。いくつかの実施形態では、本開示の方法を使用して、対象におけるうつ病の少なくとも1つの兆候または症状を低減することは、対象における1つ以上の併存疾患または障害を予防する。

【0058】

サイロシビン

いくつかの実施形態では、治療方法は、本明細書に記載されるように、治療を必要とする対象への、治療有効量のサイロシビン、サイロシビンのプロドラッグ、サイロシビンの活性代謝産物、またはサイロシビンの活性代謝産物のプロドラッグの投与を含む。いくつかの実施形態では、治療方法は、本明細書に記載されるように、治療有効量のサイロシビンの投与を含む。いくつかの実施形態では、治療方法は、本明細書に記載されるように、治療有効量のサイロシンの投与を含む。いくつかの実施形態は、本明細書に記載されるように、適応症の治療に使用するための、サイロシビン、サイロシビンのプロドラッグ、サイロシビンの活性代謝産物、またはサイロシビンの活性代謝産物のプロドラッグを含む。いくつかの実施形態は、本明細書に記載されるように、適応症の治療に使用するためのサイロシビンを含む。いくつかの実施形態は、本明細書に記載されるように、適応症の治療に使用するためのサイロシンを含む。いくつかの実施形態は、本明細書に記載されるように、適応症の治療のための医薬品の製造における、サイロシビン、サイロシビンのプロドラッグ、サイロシビンの活性代謝産物、またはサイロシビンの活性代謝産物のプロドラッグの使用を含む。

【0059】

サイロシビンの番号付けされた構造式を、図1に示す。サイロシビンの新規の多形体及び水和物、ならびにそれらの調製物及び製剤は、米国出願第2019/0119310 A1号に開示されており、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。US2019/0119310は、いくつかの製剤、ならびに例えば、その吸湿性及び乏しい流動特性に起因するサイロシビンの製剤化の課題を開示する。US2019/0119310号はまた、制御された水性結晶化プロセスの重要性も開示する。

【0060】

いくつかの実施形態では、サイロシビンは、本明細書に記載されるように、多形体Aまたは多形体A'の形態の結晶性サイロシビンを含み、結晶性サイロシビンは、X線粉末回折(XRPD)回折図における11.5、12.0、及び14.5°2θ±0.1°2θのピークを示す。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビンは、XRPD回折図における19.7、20.4、22.2、24.3、または25.7°2θ±0.1°2θの少なくとも1つのピークをさらに示す。例示的なXRPD回折図を、図2A及び2Bとして提供する。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビンは、145℃～165℃の第1の開始温度及び205℃～220℃の第2の開始温度を有するDSCサーモグラムにおける吸熱事象を示す。例示的なDSCサーモグラムを、図3A及び3Bとして提供する。

【0061】

多形体A

いくつかの実施形態では、本開示は、以下のうちの1つ以上を特徴とする多形体Aの形態で結晶性サイロシビンを提供する：

- ・XRPD回折図における11.5、12.0、14.5、及び17.5°2θ±0.1°2θのピーク、
- ・XRPD回折図における11.5、12.0、14.5、及び17.5°2θ±0.1°2θのピーク、さらに19.7、20.4、22.2、24.3、または25.7°

2θ ± 0.1° 2θでの少なくとも1つのさらなるピークを特徴とするピーク、

- ・図2Aに実質的に示されるような、XRPD回折図、または

- ・図3Aに実質的に示されるような、145℃～165℃の第1の開始温度及び205℃～220℃の第2の開始温度を有するDSCサーモグラムにおける吸熱事象を有するDSCサーモグラムにおける吸熱事象。

【0062】

いくつかの実施形態では、17.5° 2θ ± 0.1° 2θのピークは、14.5° 2θ ± 0.1° 2θのピークと比較して、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、または少なくとも10%の相対強度を有する。

【0063】

いくつかの実施形態では、本開示は、以下のうちの1つ以上を特徴とする多形体Aの形態で結晶性サイロシピンを提供する：

- ・XRPD回折図における11.5、12.0、14.5、及び17.5° 2θ ± 0.2° 2θのピーク、

- ・11.5、12.0、14.5、及び17.5° 2θ ± 0.2° 2θでのXRPD回折図におけるピークであって、さらに、19.7、20.4、22.2、24.3、または25.7° 2θ ± 0.2° 2θでの少なくとも1つのさらなるピークを特徴とするピーク、

- ・図2Aに実質的に示されるような、XRPD回折図、または

- ・図3Aに実質的に示されるような、145℃～165℃の第1の開始温度及び205℃～220℃の第2の開始温度を有するDSCサーモグラムにおける吸熱事象を有するDSCサーモグラムにおける吸熱事象。

【0064】

いくつかの実施形態では、多形体Aの結晶性サイロシピンは、表Aに列挙される少なくとも3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、11、12、13、14、15、16、もしくは17のピーク、または表Aに列挙されるピークの約±0.1° 2θ以内の等価ピークを有するXRPD回折図を示す。いくつかの実施形態では、多形体Aの結晶性サイロシピンは、表Aに列挙される少なくとも3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、11、12、13、14、15、16、もしくは17のピーク、または表Aに列挙されるピークの約±0.2° 2θ以内の等価ピークを有するXRPD回折図を示す。いくつかの実施形態では、多形体Aは、多形体A'に実質的に存在しない17.5° 2θ ± 0.1° 2θのピークを示す。いくつかの実施形態では、多形体Aは、多形体A'に実質的に存在しない17.5° 2θ ± 0.2° 2θのピークを示す。

10

20

30

40

50

【表 1】

表 A - 多形体 A の XRPD ピーク位置

位置[° 2θ]	相対強度 [%]
5.6	8.42
11.5	13.05
12.0	26.45
14.5	100.00
17.5	10.71
19.7	37.29
20.4	20.06
22.2	17.83
23.2	6.99
24.3	17.93
25.7	16.40
26.8	3.15
27.8	4.54
29.7	9.53
31.2	6.51
32.6	2.45
33.7	1.75

【0065】

いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A は、11.5、12.0、14.5、及び 17.5° 2θ ± 0.1° 2θ の XRPD 回折図ピークを示す。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A は、19.7、20.4、22.2、24.3、または 25.7° 2θ ± 0.1° 2θ で現れる少なくとも 1 つの追加のピークを示す。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A は、19.7、20.4、22.2、24.3、または 25.7° 2θ ± 0.1° 2θ で現れる少なくとも 2 つの追加のピークを示す。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A は、19.7、20.4、22.2、24.3、または 25.7° 2θ ± 0.1° 2θ で現れる少なくとも 3 つの追加のピークを示す。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A は、図 2A に示される XRPD 回折図と実質的に同じ XRPD 回折図を示す。

【0066】

いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A は、14.5 及び 17.5° 2θ ± 0.1° 2θ の XRPD 回折図ピークを特徴とし、17.5° 2θ のピークは、14.5° 2θ の少なくとも約 5%、少なくとも約 6%、少なくとも約 7%、少なくとも約 8%、少なくとも約 9%、または少なくとも約 10% のピークの強度を有する。

【0067】

いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A は、10.1 でのピークを示さない。すなわち、10.1 でのピークは存在しないか、または実質的に存在しない。

【0068】

いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A は、145℃～165℃、例え

ば 145℃～160℃、または例えば 145℃～155℃の第1の開始温度、及び 205℃～220℃、例えば 210℃～220℃、例えば 210℃～218℃、または例えば 210℃～216℃の第2の開始温度を有する DSCサーモグラムにおける吸熱事象を特徴とする。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A は、約 205℃～約 220℃、約 210℃～約 220℃、約 210℃～約 218℃、または約 210℃～約 216℃の開始温度を有する DSCサーモグラムにおける吸熱事象を示す。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A は、約 145℃～約 165℃、約 145℃～約 160℃、または約 145℃～約 155℃の開始温度を有する DSCサーモグラムにおける吸熱事象をさらに示す。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A は、DSCサーモグラムにおいて、約 205℃～約 220℃、約 210℃～約 220℃、約 210℃～約 218℃、または約 210℃～約 216℃の開始温度を有する吸熱事象、及び約 145℃～約 165℃、約 145℃～約 160℃、約 145℃～約 155℃の開始温度を有する吸熱事象を示す。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A' は、図 3A 中の DSCサーモグラムと実質的に同じ DSCサーモグラムを示す。

10

20

30

40

50

【0069】

いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A は、0.5w/w%未満、0.4w/w%未満、0.3w/w%未満、0.2w/w%未満、または0.1w/w%未満の水含有量を示す。結晶性化合物の水含有量は、既知の方法、例えば、カール・フィッシャー滴定によって判定することができる。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A は、周囲温度、例えば約 25℃から 200℃の間の TGAサーモグラムにおいて、0.5w/w%未満、0.4w/w%未満、0.3w/w%未満、0.2w/w%未満、または0.1w/w%未満の減量を示す。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A は、乾燥減量試験、例えば、70℃で行われる乾燥減量試験において、2重量%未満、1重量%未満、または0.5重量%未満減量する。

【0070】

いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A は、高純度結晶性形態の多形体 A であり、例えば、乾燥減量試験において、サイロシビンは、少なくとも90重量%、少なくとも95重量%、少なくとも99重量%、または少なくとも99.5重量%の結晶性サイロシビンの多形体 A を含む。

【0071】

いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A は、白色からオフホワイト色の固体である。

【0072】

いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A は、化学的に純粋であり、例えば、サイロシビンは、HPLCによって97%、98%、または99%超の化学純度を有する。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A は、1%超、0.5%超、0.4%超、0.3%超、または0.2%超の単一の不純物、例えば、³¹P NMRによって測定される不純物リン酸、またはHPLCによって測定される不純物サイロシンを有しない。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A は、HPLCによって97面積%超、98面積%超、または99面積%超の化学純度を有する。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A は、HPLCによって測定される、1面積%超、0.5面積%超、0.4%超、0.3%超、または0.2%超の単一の不純物を有しない。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A は、HPLCによって測定される、1面積%超、0.5面積%超、0.4%超、0.3%超、または0.2%超のレベルのサイロシンを含有しない。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A は、³¹P NMRによって測定される、1重量%超、0.5重量%超、0.4重量%超、0.3重量%、または0.2重量%超のレベルのリン酸を含有しない。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A は、少なくとも95重量%、少なくとも96重量%、または少なくとも98重量%の化学アッセイを有する。

【0073】

結晶性サイロシビン多形体 A を製造する方法

別の実施形態では、本開示は、結晶性サイロシビン多形体 A を生成するために、サイロシビンを、制御乾燥を伴う水結晶化ステップに供することを含むことを特徴とする、サイロシビンの大規模製造のための方法を提供する。

【0074】

別の実施形態では、本開示は、サイロシビンの大規模製造のための方法を提供し、方法は、サイロシビンを、制御乾燥を伴う水結晶化ステップに供して、図 2 A に示される X R P D 回折図と、図 3 a に示される D S C 及び T G A サーモグラフと、を示す、結晶性サイロシビン多形体 A を生成することを含むことを特徴とする。別の実施形態では、本開示は、サイロシビンの大規模製造のための方法を提供し、方法は、サイロシビンを、制御乾燥を伴う水結晶化ステップに供して、図 2 a に示される X R P D 回折図と、図 3 a に示される D S C サーモグラフと、を示す、高純度結晶性サイロシビン多形体 A を生成することを含むことを特徴とする。

10

【0075】

本開示の別の実施形態では、サイロシビンは、約 10 ~ 20 体積の水中で再結晶化され、少なくとも 70 °C の温度まで攪拌加熱され、好適なカットオフ（典型的には、5 µm 未満）でポリッシュ濾過され、約 70 °C の温度で播種され、制御された方法で、2 時間を超える期間にわたって約 5 °C に冷却される。

【0076】

いくつかの実施形態では、サイロシビンの再結晶化は、温度を毎時約 5 °C ~ 15 °C、より好ましくは毎時約 10 °C 低下させる制御された冷却を含む。ある特定の実施形態では、ポリッシュ濾過ステップは、1.2 µm のラインフィルタなどであるが、これに限定されない、適切なサイズのフィルタを通して行われる。

20

【0077】

いくつかの実施形態では、攪拌は、約 400 ~ 500 r p m、典型的には約 450 r p m で攪拌することによって行われる。

【0078】

いくつかの実施形態では、サイロシビンは、90 °C 以下に加熱された水に溶解される。いくつかの実施形態では、サイロシビンは、85 °C 以下に加熱された水に溶解される。いかなる特定の機構にも拘束されることなく、この溶解ステップは、加水分解生成物の形成を最小限に抑えながら、サイロシビンを可溶化することを意図している。

30

【0079】

いくつかの実施形態では、サイロシビン溶液を攪拌して、可溶化を速め、溶液が高温、すなわち 80 °C またはそれより高い温度にある時間を減少させる。

【0080】

いくつかの実施形態では、種は、サイロシビン水和物 A である。一実施形態では、0.1 重量% 以下の種をプロセスに添加する。

【0081】

いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビンのサイロシビンは、真空濾過によって単離される。

40

【0082】

いくつかの実施形態では、単離された結晶は、少なくとも 30 °C、例えば 30 ~ 50 °C、または例えば 40 ~ 50 °C の温度で真空乾燥される。いくつかの実施形態では、単離された結晶は、少なくとも 10 時間、例えば 12 ~ 18 時間、または例えば約 30 時間真空乾燥される。いくつかの実施形態では、単離された結晶は、少なくとも 30 °C、例えば 30 ~ 50 °C、または 40 ~ 50 °C の温度で、少なくとも 10 時間、例えば 12 ~ 18 時間、または例えば約 30 時間真空乾燥される。いくつかの実施形態では、単離された結晶は、単離された結晶が乾燥減量試験において、2 重量% 未満の重量、例えば 0.5 重量% 未満失うまで乾燥される。

【0083】

50

いくつかの実施形態では、単離された結晶は、水中で数回洗浄され、約 50℃で少なくとも 12 時間真空乾燥される。

【0084】

いくつかの実施形態では、得られた結晶は、典型的には、顕微鏡 10 倍の下で見たときに比較的大きい (50~200 ミクロンの範囲) 及び均一である。

【0085】

対照的に、制御された冷却することなく得られた結晶は、顕微鏡 10 倍の下で見たときにサイズがはるかに小さい (典型的には 5~50 ミクロン)。

【0086】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の結晶化方法によって得られたサイロシビンが提供される。

【0087】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の結晶化方法によって得られたサイロシビン多形体 A を含む薬学的製剤が提供される。

【0088】

いくつかの実施形態では、結晶化前に製造されたサイロシビンは、例えば、発酵によって、合成または生物学的方法のうちの 1 つを使用して生成され得るか、またはキノコからの抽出によって得られ得る。いくつかの実施形態では、結晶化前に製造されるサイロシビンは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、米国出願第 2019/0119310 A 1 号に記載される方法のすべてまたは一部に従って製造される。

【0089】

多形体 A'

本開示は、以下のうちの 1 つ以上を特徴とする多形体 A' の形態の結晶性サイロシビンを提供する：

(i) XRPD 回折図における 11.5、12.0、及び 14.5° 2θ ± 0.1° 2θ のピークであるが、17.5° 2θ ± 0.1° 2θ のピークは存在しない、または実質的に存在しない、ピーク、

(ii) XRPD 回折図における 11.5、12.0、及び 14.5° 2θ ± 0.1° 2θ のピークであるが、17.5° 2θ ± 0.1° 2θ のピークが存在しないか、または実質的に存在せず、19.7、20.4、22.2、24.3、または 25.7° 2θ ± 0.1° 2θ の少なくとも 1 つのさらなるピークをさらに特徴とする、ピーク、

(iii) 図 2B に実質的に示されるような、XRPD 回折図、または

(iv) 図 3B に実質的に示されるような、145℃~165℃の第 1 の開始温度及び 205℃~220℃の第 2 の開始温度を有する DSC サーモグラムにおける吸熱事象。

【0090】

いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビンは、結晶性サイロシビン多形体 A' を含む。結晶性サイロシビン多形体 A' は、XRPD 回折図における 11.5、12.0、及び 14.5° 2θ ± 0.1° 2θ のピークを示すが、17.5° 2θ ± 0.1° 2θ のピークは、存在しないか、または実質的に存在しない。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A' は、19.7、20.4、22.2、24.3、または 25.7° 2θ ± 0.1° 2θ から選択される 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、または 5 つのピークをさらに示す。多形体 A' について例示的な XRPD 回折図を、図 2B として提供する。多形体 A' について 205~220℃の開始温度を有する例示的な DSC サーモグラムを、図 3B として提供する。

【0091】

いくつかの実施形態では、サイロシビン多形体 A' は、表 B に要約される XRPD 回折図を示す。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A' は、表 B に列挙される少なくとも 3 つ、4 つ、5 つ、6 つ、7 つ、8 つ、9 つ、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、または 25 のピーク、または約 ± 0.1° 2θ 以内の等価ピークを示し、17.5° 2θ ± 0.1° 2θ の

10

20

30

40

50

ピークは、存在しないか、または実質的に存在しない。

【表 2】

表 B - 多形体 A' の XRPD ピーク位置

位置[° 2θ]	相対強度[%]
5.5	4.89
10.1	4.09
11.5	22.05
12.0	22.77
14.5	100.00
14.9	11.29
17.5	1.08
18.7	2.44
19.4	23.02
19.6	33.70
20.3	17.01
21.1	12.08
21.6	8.51
22.2	15.54
22.6	8.78
23.1	10.11
24.3	21.83
25.1	4.36
25.8	15.40
26.3	4.28
26.8	2.86
27.8	5.96
28.6	1.91
29.7	10.56
31.1	7.35
32.6	3.72
33.8	1.54

10

20

30

40

50

【0092】

いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A' は、11.5、12.0、及び 14.5° 2θ ± 0.1° 2θ の XRPD 回折図ピークを示すが、17.5° 2θ ± 0.1° 2θ のピークは、実質的に存在しない。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A' は、19.7、20.4、22.2、24.3、または 25.7° 2θ ± 0.1° 2θ で現れる少なくとも 1 つの追加のピークをさらに示す。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A' は、19.7、20.4、22.2、24.3、または 25.7° 2θ ± 0.1° 2θ で現れる少なくとも 2 つの追加のピークを示す。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A' は、多形体 A を示し、10.1° 2

$\theta \pm 0.1^\circ$ 2θ で現れるピークの存在によって、多形体 A と区別される。さらに別の実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A' は、図 2 B に示される XRPD 回折図と実質的に同じ XRPD 回折図を示す。

【0093】

いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A' は、 14.5 及び 17.5° $2\theta \pm 0.1^\circ$ 2θ の XRPD 回折図ピークを示し、 17.5° 2θ のピークの強度は、 14.5° 2θ のピークの強度の 5% 未満、4% 未満、3% 未満、2% 未満、または 1% 未満である。

【0094】

いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A' は、 10.1 及び 14.5° $2\theta \pm 0.1^\circ$ 2θ の XRPD 回折図ピークを示し、 10.1° 2θ のピークの強度は、 14.5° 2θ のピークの強度の少なくとも 1%、少なくとも 2%、少なくとも 3%、または少なくとも 4% である。

10

【0095】

いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A' は、 $145^\circ\text{C} \sim 165^\circ\text{C}$ 、例えば $145^\circ\text{C} \sim 160^\circ\text{C}$ 、または例えば $145^\circ\text{C} \sim 155^\circ\text{C}$ の第 1 の開始温度、及び $205^\circ\text{C} \sim 220^\circ\text{C}$ 、例えば $210^\circ\text{C} \sim 220^\circ\text{C}$ 、例えば $210^\circ\text{C} \sim 218^\circ\text{C}$ 、または例えば $210^\circ\text{C} \sim 216^\circ\text{C}$ の第 2 の開始温度を有する DSC サーモグラムにおける吸熱事象を特徴とする。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A' は、約 $205^\circ\text{C} \sim$ 約 220°C 、約 $210^\circ\text{C} \sim$ 約 220°C 、約 $210^\circ\text{C} \sim$ 約 218°C 、または約 $210^\circ\text{C} \sim$ 約 216°C の開始温度を有する DSC サーモグラムにおける吸熱事象を特徴とする。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A' は、約 $145^\circ\text{C} \sim$ 約 165°C 、約 $145^\circ\text{C} \sim$ 約 160°C 、または約 $145^\circ\text{C} \sim$ 約 155°C の開始温度を有する DSC サーモグラムにおける吸熱事象を示す。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A' は、DSC サーモグラムにおいて、約 $205^\circ\text{C} \sim$ 約 220°C 、約 $210^\circ\text{C} \sim$ 約 220°C 、約 $210^\circ\text{C} \sim$ 約 218°C 、または約 $210^\circ\text{C} \sim$ 約 216°C の開始温度を有する吸熱事象、及び約 $145^\circ\text{C} \sim$ 約 165°C 、約 $145^\circ\text{C} \sim$ 約 160°C 、または約 $145^\circ\text{C} \sim$ 約 155°C の開始温度を有する吸熱事象を示す。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A' は、図 3 B 中の DSC サーモグラムと実質的に同じ DSC サーモグラムを示す。

20

【0096】

いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A' は、 $0.5\text{w/w}\%$ 未満、 $0.4\text{w/w}\%$ 未満、 $0.3\text{w/w}\%$ 未満、 $0.2\text{w/w}\%$ 未満、または $0.1\text{w/w}\%$ 未満の水含有量を示す。結晶化合物の水含有量を決定する方法は知られており、例えば、カール・フィッシャー滴定である。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A' は、周囲温度、例えば 25°C から 200°C の間の TGA サーモグラムにおいて、 $0.5\text{w/w}\%$ 未満、 $0.4\text{w/w}\%$ 未満、 $0.3\text{w/w}\%$ 未満、 $0.2\text{w/w}\%$ 未満、または $0.1\text{w/w}\%$ 未満の減量を示す。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A' は、乾燥減量試験において、2 重量% 未満、1 重量% 未満、または 0.5 重量% 未満減量する。いくつかの実施形態では、乾燥減量試験は、 70°C で実施される。

30

【0097】

いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A' は、高純度結晶形態の多形体 A' である。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビンは、少なくとも 90 重量%、95 重量%、99 重量%、または 99.5 重量% の多形体 A' を含む。

40

【0098】

いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A' は、白色からオフホワイト色の固体である。

【0099】

いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A' は、化学的に純粋であり、例えば、サイロシビンは、HPLC によって 97% 超、98% 超、または 99% 超の化学的純度を有する。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A' は、1% 超また

50

は 0.5% 超の単一の不純物、例えば、 ^{31}P NMR によって測定される不純物リン酸または HPLC によって測定される不純物シロシンを有しない。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A' は、HPLC によって 97 面積% 超、98 面積% 超、または 99 面積% 超の化学純度を有する。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A' は、例えば、HPLC によって測定される、1 面積% 超、または 0.5 面積% 超の単一の不純物を有しない。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A' は、HPLC によって測定される、1 面積% 超または 0.5 面積% 超のレベルのサイロシンを含有しない。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A' は、 ^{31}P NMR によって測定される、1 重量% 超または 0.5 重量% 超のレベルのリン酸を含有しない。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A' は、少なくとも 95 重量%、

10

【0100】

いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A' は、化学的に純粋であり、例えば、サイロシビンは、HPLC によって 97%、98%、または 99% 超の化学純度を有する。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A' は、1% 超、0.5% 超、0.4% 超、0.3% 超、または 0.2% 超の単一の不純物、例えば、 ^{31}P NMR によって測定される不純物リン酸、または HPLC によって測定される不純物サイロシンを有しない。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A' は、HPLC によって 97 面積% 超、98 面積% 超、または 99 面積% 超の化学純度を有する。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A' は、HPLC によって測定される、1 面積% 超、0.5 面積% 超、0.4% 超、0.3% 超、または 0.2% 超の単一の不純物を有しない。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A' は、HPLC によって測定される、1 面積% 超、0.5 面積% 超、0.4% 超、0.3% 超、または 0.2% 超のレベルのサイロシンを含有しない。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A' は、 ^{31}P NMR によって測定される、1 重量% 超、0.5 重量% 超、0.4 重量% 超、0.3 重量%、または 0.2 重量% 超のレベルのリン酸を含有しない。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A' は、少なくとも 95 重量%、少なくとも 96 重量%、または少なくとも 98 重量% の化学アッセイを有する。

20

【0101】

高純度結晶性サイロシビン、多形体 A、または多形体 A' の例示的な XRPD 回折図を、図 2 A 及び 2 B に提供する。高純度結晶性サイロシビン、多形体 A、または多形体 A' の例示的な DSC サーモグラフを、図 2 A 及び 2 B に提供する。

30

【0102】

多形体 A (その等構造バリエーション多形体 A' を含む) (図 2 A 及び 2 B) は、多形体 B (図 2 C)、水和物 A (図 2 D)、及びエタノール溶媒和物 (図 2 E: 溶媒和物 A) とは異なり、異なる形態のいくつかの間の関係を図 4 に例示する。

【0103】

いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A または多形体 A' は、白色からオフホワイト色の固体であり、及び/または HPLC によって 97%、98%、または 99% 超の化学純度を有する。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A または多形体 A' は、1% 超、0.5% 超、0.4% 超、0.3% 超、または 0.2% 超の単一の不純物、例えば、 ^{31}P NMR によって測定される不純物リン酸、または HPLC によって測定される不純物サイロシンを有しない。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A または多形体 A' は、HPLC によって 97 面積% 超、98 面積% 超、または 99 面積% 超の化学純度を有する。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A または多形体 A' は、HPLC によって測定される、1 面積% 超、0.5 面積% 超、0.4% 超、0.3% 超、または 0.2% 超の単一の不純物を有しない。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A または多形体 A' は、HPLC によって測定される、1 面積% 超、0.5 面積% 超、0.4% 超、0.3% 超、または 0.2% 超のレベルのサイロシンを含有しない。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A

40

50

または多形体 A' は、 ^{31}P NMR によって測定される、1 重量% 超、0.5 重量% 超、0.4 重量% 超、0.3 重量%、または 0.2 重量% 超のレベルのリン酸を含有しない。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A または多形体 A' は、少なくとも 95 重量%、少なくとも 96 重量%、または少なくとも 98 重量% の化学アッセイを有する。

【0104】

多形体 A または A' の加熱は、多形体 A または多形体 A' の多形体 B への固体固体遷移に対応する約 150 °C の開始温度を有する吸熱事象をもたらす。得られた固体、すなわち、多形体 B の継続的な加熱は、205 ~ 220 °C の開始温度を有する融点に対応する第 2 の吸熱事象をもたらす（図 3 A 及び 3 B を参照されたい）。

10

【0105】

水和物 A

いくつかの実施形態では、本開示は、結晶性形態のサイロシビン水和物 A を提供する。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン水和物 A は、XRPD 回折図において、8.9、12.6、及び 13.8 ° 2θ ± 0.1 ° 2θ のピークを示す。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン水和物 A は、6.5、12.2、19.4、20.4、または 20.8 ° 2θ ± 0.1 ° 2θ の少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、または 5 つのさらなるピークをさらに示す。例示的な XRPD 回折図を、図 2 D として提供する。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン水和物 A は、90 °C ~ 100 °C の第 1 の開始温度、100 °C ~ 120 °C の第 2 の開始温度、及び 210 °C ~ 220 °C の第 3 の開始温度を有する DSC サーモグラムにおける吸熱事象をさらに示す。例示的な DSC サーモグラムを、図 2 D として提供する。

20

【0106】

いくつかの実施形態では、サイロシビン水和物 A は、表 C に列挙される少なくとも 3 つ、4 つ、5 つ、6 つ、7 つ、8 つ、9 つ、または 10 のピーク、または約 ± 0.1 ° 2θ 以内の等価ピークを含む XRPD 回折図を示す。

30

40

50

【表 3】

表 C: 水和物 A の XRPD ピーク位置

位置[° 2 θ]	相対強度[%]
5.6	14.40
6.5	18.84
8.9	100.00
12.2	11.51
12.6	18.65
13.8	44.22
16.2	21.22
18.9	6.62
19.4	38.68
20.4	21.32
20.8	19.73
21.5	20.75
22.3	12.80
22.5	19.38
23.1	47.53
23.5	25.79
24.3	5.62
24.8	14.62
25.4	5.27
26.9	6.53
27.9	7.82
28.4	5.78
29.0	5.09
29.7	4.83
32.1	8.27
32.8	4.81
33.4	3.74
34.2	5.96

【0 1 0 7】

いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン水和物 A は、8.9、12.6、及び 13.8° 2 θ ± 0.1° 2 θ の XRPD 回折図ピークを示す。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン水和物 A は、6.5、12.2、19.4、20.4、または 20.8° 2 θ ± 0.1° 2 θ で現れる少なくとも 1 つのピークを示す。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン水和物 A は、6.5、12.2、19.4、20.4、または 20.8° 2 θ ± 0.1° 2 θ で現れる少なくとも 2 つのピークを示す。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン水和物 A は、図 2 D に示される XRPD 回折図と実質的に同じ XRPD 回折図を示す。

【0108】

ある特定の実施形態では、結晶性サイロシビン水和物Aは、85℃～105℃、例えば90℃～100℃、最も好ましくは約96℃の第1の開始温度、100℃～120℃、例えば105℃～115℃、最も好ましくは約109℃の第2の開始温度、及び205℃～220℃、例えば210℃～220℃、例えば210℃～218℃、または210℃～216℃、または約216℃の第3の開始温度を有するDSCサーモグラムにおける吸熱事象を特徴とする。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン水和物Aは、約205～約220℃、約210～約220℃、約210～約218℃、または約210～約216℃の開始温度を有するDSCサーモグラムにおける吸熱事象を示す。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン水和物Aは、約85℃～約105℃、または約90℃～約100℃の開始温度を有するDSCサーモグラムにおける吸熱事象を示す。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン水和物Aは、DSCサーモグラムにおいて、約205～約220℃、約210～約220℃、約210～約218℃、または約210～約216℃の開始温度を有する吸熱事象、及び約85～約105℃、または約90～約100℃の開始温度を有する吸熱事象を示す。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン水和物Aは、図3DのDSCサーモグラムと実質的に同じDSCサーモグラムを示す。

10

【0109】

いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン水和物Aは、約10～約18%、約12～約16%、または約13%の水含有量を示す。結晶化合物の水含有量を決定する方法は知られており、例えば、カール・フィッシャー滴定である。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン水和物Aは、周囲温度、約25℃から120℃の間のTGAサーモグラムにおいて、約10～約18%、約12～約16%、または約13%の減量を示す。

20

【0110】

いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン水和物Aは、化学的に純粋であり、例えば、サイロシビンは、HPLCによって97%、98%、または99%超の化学純度を有する。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン水和物Aは、1%超、0.5%超、0.4%超、0.3%超、または0.2%超の単一の不純物、例えば、³¹P NMRによって測定される不純物リン酸、またはHPLCによって測定される不純物サイロシンを有しない。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン水和物Aは、HPLCにより97面積%超、98面積%超、または99面積%超の化学純度を有する。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン水和物Aは、HPLCによって測定される、1面積%超、0.5面積%超、0.4%超、0.3%超、または0.2%超の単一の不純物を有しない。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン水和物Aは、HPLCによって測定される、1面積%超、0.5面積%超、0.4%超、0.3%超、または0.2%超のレベルのサイロシンを含有しない。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン水和物Aは、³¹P NMRによって測定される、1重量%超、0.5重量%超、0.4重量%超、0.3重量%、または0.2重量%超のレベルのリン酸を含有しない。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン水和物Aは、少なくとも95重量%、少なくとも96重量%、または少なくとも98重量%の化学アッセイを有する。

30

【0111】

いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン水和物Aは、高純度結晶形態の水和物Aである。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビンは、少なくとも90重量%、少なくとも95重量%、少なくとも99重量%、または少なくとも99.5重量%の水和物Aを含む。

40

【0112】

多形体B

いくつかの実施形態では、本開示は、結晶性形態のサイロシビン多形体Bを提供する。いくつかの実施形態では、結晶形のサイロシビン多形体Bは、XRPD回折図における11.1、11.8、及び14.3° 2θ±0.1° 2θのピークを示す。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体Bは、XRPD回折図における14.9、15.4

50

、19.3、20.0、または20.6°2θ±0.1°2θの少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、または5つのピークを示す。結晶性サイロシビン多形体Bの例示的なXRPD回折図を、図2Cとして提供する。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体Bは、約205～約220℃の開始温度を有するDSCサーモグラムにおける単一の吸熱事象を示す。結晶性サイロシビン多形体Bの例示的なDSCサーモグラムを、図3Cとして提供する。

【0113】

いくつかの実施形態では、サイロシビン多形体Bは、表Dに列挙される少なくとも3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、または10のピーク、または約±0.1°2θ以内の等価ピークを含むXRPD回折図を示す。

【表4】

表D: 多形体BのXRPDピーク位置

位置[° 2θ]	相対強度[%]
5.5	21.33
11.1	36.91
11.8	100.00
12.5	12.73
14.3	70.23
14.9	50.01
15.4	23.67
17.1	51.58
17.4	91.25
18.0	12.61
19.3	39.33
20.0	76.61
20.6	50.26
21.5	20.77
22.3	40.19
23.9	13.32
24.3	16.03
25.3	32.94
28.3	7.60
28.9	17.89
29.3	8.96
31.3	6.57
32.2	6.90
33.8	2.37

【0114】

いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体Bは、11.1、11.8、及び

14.3° 2θ ± 0.1° 2θ の XRPD 回折図ピークを示す。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 B は、14.9、15.4、19.3、20.0、または 20.6° 2θ ± 0.1° 2θ の少なくとも 1 つのピークを示す。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 B は、14.9、15.4、19.3、20.0、または 20.6° 2θ ± 0.1° 2θ で現れる少なくとも 2 つのピークを示す。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 B は、図 2 C に示される XRPD 回折図と実質的に同じ XRPD 回折図を示す。

【0115】

いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 B は、約 205 ~ 約 220 °C、約 210 ~ 約 220 °C、約 210 ~ 約 218 °C、または約 210 ~ 約 216 °C の開始温度を有する DSC サーマグラムにおける単一の吸熱事象を特徴とする。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 B は、図 3 C 中の DSC サーマグラムと実質的に同じ DSC サーマグラムを示す。

10

【0116】

いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 B は、0.5 w/w % 未満、0.4 w/w % 未満、0.3 w/w % 未満、0.2 w/w % 未満、または 0.1 w/w % 未満の水含有量を示す。結晶化合物の水含有量を決定する方法は知られており、例えば、カル・フィッシャー滴定である。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 B は、周囲温度、例えば 25 °C から 200 °C の間の TGA サーマグラムにおいて、0.5 w/w % 未満、0.4 w/w % 未満、0.3 w/w % 未満、0.2 w/w % 未満、または 0.1 w/w % 未満の減量を示す。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 B は、乾燥減量試験において、2 重量% 未満、1 重量% 未満、または 0.5 重量% 未満減量する。いくつかの実施形態では、乾燥減量試験は、70 °C で実施される。

20

【0117】

いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 B は、高純度結晶性形態の多形体 B であり、例えば、サイロシビンは、少なくとも 90 重量%、少なくとも 95 重量%、少なくとも 99 重量%、または少なくとも 99.5 重量% の多形体 B を含む。

【0118】

いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 B は、化学的に純粋であり、例えば、サイロシビンは、HPLC によって 97 %、98 %、または 99 % 超の化学純度を有する。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 B は、1 % 超、0.5 % 超、0.4 % 超、0.3 % 超、または 0.2 % 超の単一の不純物、例えば、³¹P NMR によって測定される不純物リン酸、または HPLC によって測定される不純物サイロシンを有しない。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 B は、HPLC によって 97 面積% 超、98 面積% 超、または 99 面積% 超の化学純度を有する。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 B は、HPLC によって測定される、1 面積% 超、0.5 面積% 超、0.4 % 超、0.3 % 超、または 0.2 % 超の単一の不純物を有しない。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 B は、HPLC によって測定される、1 面積% 超、0.5 面積% 超、0.4 % 超、0.3 % 超、または 0.2 % 超のレベルのサイロシンを含有しない。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 B は、³¹P NMR によって測定される、1 重量% 超、0.5 重量% 超、0.4 重量% 超、0.3 重量%、または 0.2 重量% 超のレベルのリン酸を含有しない。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 B は、少なくとも 95 重量%、少なくとも 96 重量%、または少なくとも 98 重量% の化学アッセイを有する。

30

40

【0119】

いくつかの実施形態では、多形体 A または A' の形態の本開示のサイロシビンは、表 D に示される一般的な特性を有する。

50

【表 5】

表 D

外観:	白色からオフホワイト色の固体
DSC における主な吸熱事象(開始温度)(溶融に対応する):	210-215°C
吸湿性:	サイロシビン [®] は、高湿度で水に添加するときに水和物 A を形成するが、水和の水分は、乾燥すると急速に失われる。それ故に、無水形態が開発されている。
結晶形態:	無水多形体 A 及び/または A'
pKa(計算値):	1.74、6.71、9.75
溶解性	水中約 15mg/ml

10

【0120】

いくつかの実施形態では、サイロシビンは、表 E に示され、図 5 ～ 8 のスペクトルに示されるようなスペクトルに適合する。

20

【表 6】

表 E

技術	結論
プロトン(¹ H)及び炭素(¹³ C)NMR	プロトン(図 5)及び炭素スペクトル(図 6)の割り当ては、サイロシビンと一致する。
FT-赤外線分光法(FT-IR)	FT-IR スペクトル(図 7)の割り当ては、サイロシビンと一致する。
質量分析(MS)	質量スペクトル(図 8)の割り当ては、サイロシビンと一致する。

30

【0121】

あるいは、独立して、結晶性サイロシビンは、水和物 A または多形体 B の形態をとり得る。

【0122】

いくつかの実施形態では、本開示は、医薬に使用するための、多形体 A または多形体 A' の形態の結晶性サイロシビンを提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、医薬に使用するための結晶性サイロシビン多形体 A を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、医薬に使用するための結晶性サイロシビン多形体 A' を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、医薬に使用するための高純度結晶性サイロシビン多形体 A を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、医薬に使用するための高純度の結晶性サイロシビン多形体 A' を提供する。あるいは、独立して、結晶性サイロシビンは、水和物 A または多形体 B の形態をとり得る。

40

【0123】

いくつかの実施形態では、本開示は、治療を必要とする対象の治療に使用するための、多形体 A または多形体 A' の形態の結晶性サイロシビンを提供する。あるいは、独立して、結晶性サイロシビンは、水和物 A または多形体 B の形態をとり得る。

50

【0124】

いくつかの実施形態では、本開示は、治療を必要とする対象の治療に使用するための、結晶性サイロシビン多形体 A または多形体 A' を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、治療を必要とする対象の治療に使用するための、結晶性サイロシビン多形体 A または多形体 A' を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、治療を必要とする対象の治療に使用するための、結晶性サイロシビン多形体 A を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、治療を必要とする対象の治療に使用するための、結晶性サイロシビン多形体 A' を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、治療を必要とする対象の治療に使用するための、高純度結晶性サイロシビン多形体 A を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、治療を必要とする対象の治療に使用するための、高純度結晶性サイロシ

10

【0125】

薬学的組成物及び製剤

いくつかの実施形態では、本開示は、結晶性サイロシビン及び 1 つ以上の薬学的に許容される担体または賦形剤を含む薬学的組成物を提供する。

【0126】

いくつかの実施形態では、本開示は、高純度サイロシビンと、1 つ以上の薬学的に許容される担体または賦形剤と、を含む薬学的製剤を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、結晶性サイロシビン多形体 A と、1 つ以上の薬学的に許容される担体または賦形剤と、を含む薬学的製剤を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、結晶性サイロシビン多形体 A' と、1 つ以上の薬学的に担体または賦形剤と、を含む薬学的製剤を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、高純度結晶性サイロシビン、多形体 A または多形体 A' と、1 つ以上の薬学的に許容される担体または賦形剤と、を含む薬学的製剤を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、高純度結晶性サイロシビン多形体 A と、1 つ以上の薬学的に許容される担体または賦形剤と、を含む薬学的製剤を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、高純度結晶性サイロシビン多形体 A' と、1 つ以上の薬学的に許容される担体または賦形剤と、を含む薬学的製剤を提供する。

20

【0127】

いくつかの実施形態では、経口製剤のための薬学的賦形剤としては、希釈剤、例えば、微結晶セルロース、デンプン（例えば、アルファ化デンプンまたは部分アルファ化デンプン）、マンニトール、無水リン酸水素カルシウム、または二酸化ケイ素、炭酸カルシウム、微結晶セルロース、及びタルクの共混合物；崩壊剤、例えば、デンプングリコール酸ナトリウムまたはクロスカルメロースナトリウム；結合剤、例えば、ポビドン、コポビドン、またはヒドロキシプロピルセルロース；滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウムまたはステアリルフルレート；流動促進剤、例えば、コロイド状二酸化ケイ素；及びフィルムコート、例えば、オパドリー EE 白または PVA ベースの褐色オパドリー EE が挙げられる。

30

【0128】

いくつかの実施形態では、経口剤形はまた、デンプングリコレート、クロスカルメロースナトリウム、及び／またはそれらの混合物などであるが、これらに限定されない、崩壊剤も含む。いくつかの実施形態では、経口剤形は、3 重量% 以下の崩壊剤、3 重量% 未満の崩壊剤、及び 0.001 重量% 超の崩壊剤、約 2.5 重量% 以下の崩壊剤、2 重量% 以下の崩壊剤、1.5 重量% 以下の崩壊剤、1 重量% 以下の崩壊剤、0.7 重量% 以下の崩壊剤、0.5 重量% 以下の崩壊剤、または 0.3 重量% 以下の崩壊剤を含む。

40

【0129】

いくつかの実施形態では、崩壊剤は、デンプングリコール酸ナトリウムである。いくつかの実施形態では、デンプングリコール酸ナトリウムは、3 重量% 未満で存在する。他の実施形態では、デンプングリコール酸ナトリウムは、約 2 重量% 以下、約 2 重量%、約 1 重量% 以下、約 1 重量%、約 0.7 重量% 以下、約 0.7 重量%、約 0.5 重量% 以下、または約 0.5 重量% で存在する。さらに他の実施形態では、デンプングリコール酸ナト

50

リウムは、約 0.5 重量%～1 重量%で存在する。

【0130】

いくつかの実施形態では、経口剤形は、5 mg のサイロシビン、SMCC 50、及び SMCC 90 を含み、SMCC 50 対 SMCC 90 の比率は、1：6.4 であり、デンプングリコール酸ナトリウムは、約 1% である。いくつかの実施形態では、経口剤形は、5 mg のサイロシビン、SMCC 50、及び SMCC 90 を含み、SMCC 50 対 SMCC 90 の比率は、1：6.4 であり、デンプングリコール酸ナトリウムは、約 0.5%～1.0% である。いくつかの実施形態では、経口剤形は、5 mg のサイロシビン、SMCC 50、及び SMCC 90 を含み、SMCC 50 対 SMCC 90 の比率は、1：6.4 であり、デンプングリコール酸ナトリウムは、約 0.5% である。

10

【0131】

いくつかの実施形態では、経口剤形は、10 mg のサイロシビン、SMCC 50、及び SMCC 90 を含み、SMCC 50 対 SMCC 90 の比率は、1：6.4 であり、デンプングリコール酸ナトリウムは、約 1% である。いくつかの実施形態では、経口剤形は、10 mg のサイロシビン、SMCC 50、及び SMCC 90 を含み、SMCC 50 対 SMCC 90 の比率は、1：6.4 であり、デンプングリコール酸ナトリウムは、約 0.5%～1.0% である。いくつかの実施形態では、経口剤形は、10 mg のサイロシビン、SMCC 50、及び SMCC 90 を含み、SMCC 50 対 SMCC 90 の比率は、1：6.4 であり、デンプングリコール酸ナトリウムは、約 0.5% である。

20

【0132】

いくつかの実施形態では、経口剤形は、25 mg のサイロシビン、SMCC 50、及び SMCC 90 を含み、SMCC 50 対 SMCC 90 の比率は、1：6.4 であり、デンプングリコール酸ナトリウムは、約 1% である。いくつかの実施形態では、経口剤形は、25 mg のサイロシビン、SMCC 50、及び SMCC 90 を含み、SMCC 50 対 SMCC 90 の比率は、1：6.4 であり、デンプングリコール酸ナトリウムは、約 0.5%～1.0% である。いくつかの実施形態では、経口剤形は、25 mg のサイロシビン、SMCC 50、及び SMCC 90 を含み、SMCC 50 対 SMCC 90 の比率は、1：6.4 であり、デンプングリコール酸ナトリウムは、約 0.5% である。

30

【0133】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される薬学的組成物または製剤は、サイロシビン、アルファ化デンプン、及びフマル酸ステアрилナトリウムを含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物または製剤は、約 1 重量%～10 重量%のサイロシビンを含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物または製剤は、約 85～99 重量%のアルファ化デンプンを含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物または製剤は、約 0.5 重量%～2 重量%のフマル酸ステアрилナトリウムを含む。

【0134】

実施形態では、本明細書に記載される薬学的組成物または製剤は、(a) 約 1 重量%～10 重量%のサイロシビン、(b) 約 85～99 重量%のアルファ化デンプン、及び (c) 約 0.5 重量%～2 重量%のフマル酸ステアрилナトリウムを含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物または製剤は、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる、WIPO 特許出願公開第 2022/207746 及び 2019/073379 号に記載される 1 つ以上の薬学的組成物または製剤である。

40

【0135】

いくつかの実施形態では、薬学的製剤は、非経口剤形である。いくつかの実施形態では、薬学的製剤は、経口剤形である。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、錠剤を含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、カプセルを含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、乾燥粉末を含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、溶液を含む。いくつかの実施形態では、2 つ以上の剤形が、実質的に同時に対象に投与される

50

。いくつかの実施形態では、対象は、1つの錠剤またはカプセルにおいて治療用量全体を投与され得る。いくつかの実施形態では、治療用量は、複数の錠剤またはカプセル間で分割され得る。例えば、25mgの用量について、対象は、25mgのサイロシピンをそれぞれ含む5つの錠剤またはカプセルを投与され得る。あるいは、10mgの用量について、対象に、5mgのサイロシピンをそれぞれ含む2つの錠剤またはカプセルを投与され得る。

【0136】

いくつかの実施形態では、経口剤形は、機能性充填剤を含む。機能性充填剤は、ケイ化微結晶セルロース（SMCC）などであるが、これに限定されない、ケイ化充填剤であり得る。いくつかの実施形態では、経口剤形は、約45～150ミクロンの粒径範囲を有する高い圧縮性グレードのSMCCを含む。異なる粒径範囲を有する2つの機能性充填剤の混合物が、より大きなサイズの粒子を多くした、2つの重量パーセントで使用され得る。

【0137】

いくつかの実施形態では、ケイ化微結晶性充填剤は、充填剤の最大30重量%、最大20重量%、最大15重量%またはそれ以下の量で約45～80ミクロンの粒径範囲を有する第1の充填剤と、充填剤の最大70重量%、最大80重量%、最大85重量%、またはそれ以上の量で約90～150ミクロンの粒径範囲を有する第2の充填剤とを含み得る。

【0138】

いくつかの実施形態では、経口剤形は、Prosolv 50などの粒径が約45～80ミクロンのケイ化微結晶セルロース（SMCC 50）、Prosolv 90などの粒径が約90～150ミクロンのケイ化微結晶セルロース（SMCC 90）、またはそれらの混合物を含み得る。他の実施形態では、経口剤形は、SMCC 50及びSMCC 90を含み得る。他の実施形態では、経口剤形は、SMCC 50及びSMCC 90を含み得、SMCC 50対SMCC 90の比率は、1：5～1：8重量%である。さらに他の実施形態では、SMCC 50対SMCC 90の比率は、1：5～1：7、1：6～1：7、1：6～1：8、または1.7～1.8である。さらに他の実施形態では、SMCC 50対SMCC 90の比率は、1：6、1：6.1、1：6.2、1：6.3、1：6.4、1：6.5、1：6.6、1.6.7、1：6.8、1.6.9、または1：7である。製剤は、デンプングリコール酸ナトリウムを含むが、これに限定されない崩壊剤、コロイド状二酸化ケイ素を含むが、これに限定されない流動促進剤、及びフマル酸ステアрилナトリウムを含むが、これに限定されない滑沢剤をさらに含み得るか、または本質的にそれらからなり得る。

【0139】

いくつかの実施形態では、経口剤形は、3%未満（重量%）、2%未満、または1%以下でデンプングリコール酸ナトリウムなどの崩壊剤を含み得る。

【0140】

いくつかの実施形態では、経口剤形は、5mgのサイロシピン、SMCC 50、及びSMCC 90を含み、SMCC 50対SMCC 90の比率は、1：6.4であり、デンプングリコール酸ナトリウムは、約1%である。いくつかの実施形態では、経口剤形は、5mgのサイロシピン、SMCC 50、及びSMCC 90を含み、SMCC 50対SMCC 90の比率は、1：6.4であり、デンプングリコール酸ナトリウムは、約0.5%～1.0%である。いくつかの実施形態では、経口剤形は、5mgのサイロシピン、SMCC 50、及びSMCC 90を含み、SMCC 50対SMCC 90の比率は、1：6.4であり、デンプングリコール酸ナトリウムは、約0.5%である。

【0141】

いくつかの実施形態では、経口剤形は、10mgのサイロシピン、SMCC 50、及びSMCC 90を含み、SMCC 50対SMCC 90の比率は、1：6.4であり、デンプングリコール酸ナトリウムは、約1%である。いくつかの実施形態では、経口剤形は、10mgのサイロシピン、SMCC 50、及びSMCC 90を含み、SMCC 50対SMCC 90の比率は、1：6.4であり、デンプングリコール酸ナトリウムは

、約 0.5%～1.0%である。いくつかの実施形態では、経口剤形は、10mg のサイロシビン、SMCC 50、及び SMCC 90 を含み、SMCC 50 対 SMCC 90 の比率は、1:6.4 であり、デンプングリコール酸ナトリウムは、約 0.5%である。

【0142】

いくつかの実施形態では、経口剤形は、25mg のサイロシビン、SMCC 50、及び SMCC 90 を含み、SMCC 50 対 SMCC 90 の比率は、1:6.4 であり、デンプングリコール酸ナトリウムは、約 1%である。いくつかの実施形態では、経口剤形は、25mg のサイロシビン、SMCC 50、及び SMCC 90 を含み、SMCC 50 対 SMCC 90 の比率は、1:6.4 であり、デンプングリコール酸ナトリウムは、約 0.5%～1.0%である。いくつかの実施形態では、経口剤形は、25mg のサイロシビン、SMCC 50、及び SMCC 90 を含み、SMCC 50 対 SMCC 90 の比率は、1:6.4 であり、デンプングリコール酸ナトリウムは、約 0.5%である。

10

【0143】

いくつかの実施形態では、経口剤形は、多形体 A の形態の 5mg の結晶性サイロシビン、12.5mg の SMCC 50、79.5mg の SMCC 90、1mg のデンプングリコール酸ナトリウム、1mg のコロイド状二酸化ケイ素、及び 1mg のフマル酸ステアрилナトリウムを含む。いくつかの実施形態では、錠剤またはカプセルは、多形体 A の形態の 5mg の結晶性サイロシビン、12.5mg の SMCC 50、79.5mg の SMCC 90、1mg のデンプングリコール酸ナトリウム、1mg のコロイド状二酸化ケイ素、及び 1mg のフマル酸ステアрилナトリウムを含む。

20

【0144】

いくつかの実施形態では、経口剤形は、多形体 A の形態の 1mg の結晶性サイロシビン、20.5mg の SMCC 50、75.5mg の SMCC 90、1mg のデンプングリコール酸ナトリウム、1mg のコロイド状二酸化ケイ素、及び 1mg のフマル酸ステアрилナトリウムを含む。いくつかの実施形態では、錠剤またはカプセルは、多形体 A の形態の 1mg の結晶性サイロシビン、20.5mg の SMCC 50、75.5mg の SMCC 90、1mg のデンプングリコール酸ナトリウム、1mg のコロイド状二酸化ケイ素、及び 1mg のフマル酸ステアрилナトリウムを含む。

30

【0145】

いくつかの実施形態では、錠剤またはカプセルは、1つ以上の賦形剤を含む。非限定的な例示的な賦形剤としては、ケイ化微結晶セルロースを含むが、これに限定されない、微結晶セルロース及びデンプンが挙げられる。

【0146】

製剤は、本明細書に開示される多形形態だけではなく、任意の形態のサイロシビンを含み得ることに留意すべきである。

【0147】

本明細書で使用される場合、サイロシビンの経口用量は、「非常に低い用量」（約 0.045mg/kg 以下）、「低い用量」（約 0.115～約 0.125mg/kg）、「中用量」（約 0.115～約 0.260mg/kg）、「及び」「高用量」（約 0.315mg/kg 以上）のように分類される。Studerus et al (2011) J Psychopharmacol 25 (11) 1434-1452 を参照されたい。

40

【0148】

いくつかの実施形態では、サイロシビンの製剤化用量は、約 0.01mg/kg～約 1mg/kg を含む。いくつかの実施形態では、ヒト用量（体重 60～80kg の成人の場合）は、約 0.60mg～約 80mg を含む。

【0149】

いくつかの実施形態では、製剤化用量は、約 2～約 50mg の結晶性サイロシビンを含む。いくつかの実施形態では、製剤化用量は、2～40mg、2～10mg、5～30mg

50

g、5～15mg、または20～30mgの結晶性サイロシビンを含む。いくつかの実施形態では、製剤化用量は、約1mg、約5mg、約10mg、または約25mgの結晶性サイロシビンを含む。

【0150】

いくつかの実施形態では、製剤化用量は、約2mg～約50mgの結晶性サイロシビン多形体Aもしくは多形体A'またはそれらの混合物を含む。いくつかの実施形態では、製剤化用量は、2～40mg、2～10mg、5～30mg、5～15mg、または20～30mgの結晶性サイロシビン多形体Aもしくは多形体A'またはそれらの混合物を含む。いくつかの実施形態では、製剤化用量は、約1mg、約5mg、約10mg、または約25mgの結晶性サイロシビン多形体Aもしくは多形体A'またはそれらの混合物を含む。いくつかの実施形態では、製剤化用量は、約5mgの結晶性サイロシビン多形体Aもしくは多形体A'またはそれらの混合物を含む。

10

【0151】

いくつかの実施形態では、製剤化用量は、約2mg～約50mgの結晶性サイロシビン多形体Aを含む。いくつかの実施形態では、製剤化用量は、2mg～40mg、2mg～10mg、5mg～30mg、5mg～15mg、または20mg～30mgの結晶性サイロシビン多形体Aを含む。いくつかの実施形態では、製剤化用量は、約1mg、約5mg、約10mg、または約25mgの結晶性サイロシビン多形体Aを含む。

【0152】

いくつかの実施形態では、製剤化用量は、約2～約50mgの結晶性サイロシビン多形体A'を含む。いくつかの実施形態では、製剤化用量は、2～40mg、2～10mg、5～30mg、5～15mg、または20～30mgの結晶性サイロシビン多形体A'を含む。いくつかの実施形態では、製剤化用量は、約1mg、約5mg、約10mg、または約25mgの結晶性サイロシビン多形体A'を含む。

20

【0153】

いくつかの実施形態では、製剤化用量は、約2mg～約50mgの結晶性サイロシビン多形体Bを含む。いくつかの実施形態では、製剤化用量は、2mg～40mg、2mg～10mg、5mg～30mg、5mg～15mg、または20mg～30mgの結晶性サイロシビン多形体Bを含む。いくつかの実施形態では、製剤化用量は、約1mg、約5mg、約10mg、または約25mgの結晶性サイロシビン多形体Bを含む。

30

【0154】

いくつかの実施形態では、製剤化用量は、約2mg～約50mgの結晶性サイロシビン水和物Aを含む。いくつかの実施形態では、製剤化用量は、2mg～40mg、2mg～10mg、5mg～30mg、5mg～15mg、または20mg～30mgの結晶性サイロシビン水和物Aを含む。いくつかの実施形態では、製剤化用量は、約1mg、約5mg、約10mg、または約25mgの結晶性サイロシビン水和物Aを含む。

【0155】

投薬量

いくつかの実施形態では、治療有効量のサイロシビンが、対象に投与される。いくつかの実施形態では、対象に投与されるサイロシビンの各用量は、治療有効用量である。

40

【0156】

いくつかの実施形態では、ある用量のサイロシビンは、約1mg～約100mgの範囲内であり得る。例えば、用量は、約1mg、約5mg、約10mg、約15mg、約20mg、約25mg、約30mg、約35mg、約40mg、約45mg、約50mg、約55mg、約60mg、約65mg、約70mg、約75mg、約80mg、約85mg、約90mg、約95mg、または約100mgであってもよい。いくつかの実施形態では、サイロシビンの用量は、約0.1mg～約100mg、約1mg～約50mg、または約5mg～約30mgである。いくつかの実施形態では、サイロシビンの用量は、約1mg、約10mg、または約25mgである。いくつかの実施形態では、サイロシビンの用量は、約0.001mg～約1mgの範囲内である。いくつかの実施形態では、サイロ

50

シビンの用量は、約 100 mg ～ 約 250 mg の範囲内である。いくつかの実施形態では、サイロシビンの用量は、約 25 mg である。いくつかの実施形態では、サイロシビンは、多形体 A の形態である。

【0157】

いくつかの実施形態では、成人の経口用量は、約 1 mg ～ 約 40 mg、約 2 mg ～ 約 30 mg、または約 15 mg ～ 約 30 mg の結晶性サイロシビン、例えば、約 1 mg、約 5 mg、約 10 mg、または約 25 mg の結晶性サイロシビンを含む。いくつかの実施形態では、成人経口用量は、約 25 mg の結晶性サイロシビンを含む。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビンは、多形体 A の形態である。

【0158】

いくつかの実施形態では、「マイクロ用量」のサイロシビンが、対象に投与される。マイクロ用量は、例えば、約 1.0 mg などの約 0.05 mg ～ 約 2.5 mg の結晶性サイロシビンを含み得る。マイクロ投薬の場合、レジームは、例えば、毎日の投与、隔日の投与、または毎週の投与の規則的で連続的なレジームを含み得る。そのような投薬は、心理的支援が不在であり得る。

【0159】

いくつかの実施形態では、1 用量のサイロシビンが、対象に投与される。いくつかの実施形態では、複数回用量のサイロシビンが、対象に投与される。例えば、少なくとも 2 つ、少なくとも 3 つ、少なくとも 4 つ、少なくとも 5 つ、少なくとも 6 つ、少なくとも 7 つ、少なくとも 8 つ、少なくとも 9 つ、少なくとも 10、少なくとも 15、少なくとも 20、少なくとも 25、少なくとも 30、または少なくとも 50 の用量のサイロシビンが、対象に投与され得る。いくつかの実施形態では、同じ用量のサイロシビンが、各投与中に対象に投与される。いくつかの実施形態では、異なる用量のサイロシビンが、各投与中に対象に投与される。いくつかの実施形態では、対象に投与されるサイロシビンの用量は、経時的に増加させる。いくつかの実施形態では、対象に投与されるサイロシビンの用量は、経時的に減少する。

【0160】

いくつかの実施形態では、サイロシビンは、治療上有効な間隔で投与される。いくつかの実施形態では、治療有効間隔は、その中のすべての値及び範囲を含む、約 2 週間、約 3 週間、約 4 週間、約 5 週間、約 6 週間、約 7 週間、約 8 週間、約 9 週間、約 10 週間、約 11 週間、約 12 週間、約 13 週間、約 14 週間、約 15 週間、約 16 週間、約 17 週間、約 18 週間、約 19 週間、約 20 週間、約 21 週間、約 22 週間、約 23 週間、約 24 週間、約 25 週間、約 26 週間、約 27 週間、約 29 週間、または約 30 週間であり得る。いくつかの実施形態では、治療有効間隔は、約 20 週間～約 30 週間、または約 25 ～ 約 30 週間、または約 25 ～ 26 週間、または約 26 週間であり得る。いくつかの実施形態では、治療有効間隔（例えば、サイロシビンの第 1 の用量に応答した患者について）は、約 20 週間～約 30 週間、または約 25 ～ 約 30 週間、または約 25 ～ 26 週間、または約 26 週間であり得る。いくつかの実施形態では、治療有効間隔は、約 1 か月、約 3 か月、約 6 か月、または約 12 か月であり得る。いくつかの実施形態では、サイロシビンは、1 日 1 回投与される。いくつかの実施形態では、サイロシビンは、1 週間に少なくとも 1 回、または 1 週間に少なくとも 2 回投与される。いくつかの実施形態では、サイロシビンは、1 か月に少なくとも 1 回、または 1 か月に少なくとも 2 回投与される。いくつかの実施形態では、サイロシビンは、3 か月毎に少なくとも 1 回、6 か月毎に少なくとも 1 回、または 12 か月毎に少なくとも 1 回投与される。

【0161】

いくつかの実施形態では、第 1 の用量及び第 2 の用量のサイロシビンが、対象に投与される。いくつかの実施形態では、第 1 の用量は、約 1 mg であり、第 2 の用量は、約 1 mg である。いくつかの実施形態では、第 1 の用量は、約 10 mg であり、第 2 の用量は、約 10 mg である。いくつかの実施形態では、第 1 の用量は、約 25 mg であり、第 2 の用量は、約 25 mg である。いくつかの実施形態では、第 1 の用量は、約 10 mg であり

10

20

30

40

50

、第2の用量は、約25mgである。いくつかの実施形態では、第1の用量は、約25mgであり、第2の用量は、約10mgである。いくつかの実施形態では、第1の用量は、約1mgであり、第2の用量は、約10mgである。いくつかの実施形態では、第1の用量は、約1mgであり、第2の用量は、約25mgである。いくつかの実施形態では、第1の用量は、約10mgであり、第2の用量は、約1mgである。いくつかの実施形態では、第1の用量は、約25mgであり、第2の用量は、約1mgである。

【0162】

いくつかの実施形態では、第2の用量のサイロシピンは、第1の用量から約1週間後～約12週間後に投与される。いくつかの実施形態では、第2の用量のサイロシピンは、第1の用量から約1週間後に投与される。いくつかの実施形態では、第2の用量のサイロシピンは、第1の用量から約2週間後に投与される。いくつかの実施形態では、第2の用量のサイロシピンは、第1の用量から約3週間後に投与される。いくつかの実施形態では、第2の用量のサイロシピンは、第1の用量から約4週間後に投与される。いくつかの実施形態では、第2の用量のサイロシピンは、第1の用量から約5週間後に投与される。いくつかの実施形態では、第2の用量のサイロシピンは、第1の用量から約6週間後に投与される。

10

【0163】

投与経路

サイロシピンの投与のための例示的なモードとしては、経口、非経口（例えば、静脈内、皮下、皮内、筋肉内〔骨格筋、横隔膜筋、及び／または心筋への投与を含む〕、皮内、胸膜腔内、大脳内、及び関節内）、局所的に（例えば、気道表面を含む、皮膚及び粘膜表面の両方への、及び経皮投与）、吸入（例えば、エアロゾルを介して）、直腸（例えば、座薬を介して）、経粘膜、鼻腔内、頬側（例えば、舌下）、膣内、髄腔内、眼内、経皮、子宮内（または卵内）、リンパ管内、及び直接組織または器官注射（例えば、肝臓、骨格筋、心筋、横隔膜筋、または脳への）が挙げられる。いくつかの実施形態では、サイロシピンが、対象に経口投与される。

20

【0164】

治療方法

いくつかの実施形態では、本明細書において提供される方法は、治療抵抗性うつ病の治療を必要とする対象における治療抵抗性うつ病を治療することに関する。

30

【0165】

第1の用量のサイロシピンに応答しなかった被験者の再投薬

いくつかの実施形態では、第1の用量のサイロシピンに応答しない対象または患者集団における治療抵抗性うつ病を治療する方法が本明細書に提供される（そのような対象または患者集団は、本明細書では「非応答者」と称され得る）。任意の特定の理論に縛られることなく、第2の用量のサイロシピンを対象または患者集団に投与することは、対象または患者集団において治療応答を誘発することができることが企図される。第2の用量または「再投薬」は、対象が、第1の用量のサイロシピンに対する非応答者として特定された後、例えば、第1の用量の投与の1日後～約3週間後に行われ得る。いくつかの実施形態では、第2の用量のサイロシピンは、第1の用量の投与から約3週間後に投与される。

40

【0166】

いくつかの実施形態では、第2の用量のサイロシピンは、第1の用量のサイロシピンの投与後2日目、3日目、4日目、5日目、6日目、7日目、8日目、9日目、10日目、11日目、12日目、13日目、14日目、15日目、16日目、17日目、18日目、19日目、20日目、または21日目に投与される。いくつかの実施形態では、第2の用量のサイロシピンは、第1の用量のサイロシピンの投与の約1週間後、約1.5週間後、約2週間後、約2.5週間後、約3週間後、約3.5週間後、約4週間後、約4.5週間後、約5週間後、約5.5週間後、または約6週間後に投与される。本明細書で使用される場合、「2日目」などの語句は、本開示の方法による第1の用量のサイロシピンの投与後の日数を指す。すなわち、0日目は、第1の用量のサイロシピンが投与される日である

50

。1日目は、第1の用量のサイロシピンを受けた後の第1の日である。2日目は、第2の日、などである。第1の用量のサイロシピンを投与することは、サイロシピンを投与されなかったことがないサイロシピンナীব患者、または過去にサイロシピンを投与された可能性があるが、再導入を必要とするのに十分な期間にわたってサイロシピンによる治療を中止した患者に対する第1の投与を指すことができる。

【0167】

いくつかの実施形態では、対象は、第1の用量のサイロシピンの投与後、うつ病の症状の低減を示さないか、または実質的に示さない。例えば、対象は、これらに限定されないが、大うつ病性障害の例示的な症状には、悲しみ、涙、空虚感、または絶望感、小さなことに対してでも発生する怒りの暴発、苛立ちまたは挫折感、ほとんどまたはすべての通常の活動における関心または楽しみの喪失、不眠症または過剰な睡眠を含む睡眠障害、疲労及びエネルギー不足、食欲減退、体重減少または増加、不安、動揺または不穏、思考、話す、または身体の動きの遅さ、無価値感または罪悪感、過去の失敗または自責に固執すること、思考、集中、意思決定、及び物事の記憶が困難となること、頻繁な死の思考、自殺の思考、自殺未遂、または自殺、ならびに腰痛または頭痛などの説明不能な身体的問題における低減を経験しないか、または実質的に経験しない。

【0168】

いくつかの実施形態では、方法は、（本明細書に記載されるように）臨床うつ病評価を使用して、対象の抑うつ症状を測定することを含む。いくつかの実施形態では、臨床うつ病評価は、評価スケール（例えば、Montgomery-Åsbergうつ病評価スケール（MADRS））を含む。いくつかの実施形態では、臨床うつ病評価は、患者が抑うつ症状を示すかどうかを評価するために観察試験（本明細書に記載）を使用することを含む。

【0169】

いくつかの実施形態では、対象は、ベースラインで（すなわち、第1の用量のサイロシピンの投与前に）7～34のMADRSを有する。いくつかの実施形態では、対象は、ベースラインで7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、または34のMADRSスコアを有する。いくつかの実施形態では、対象は、ベースラインで34超のMADRSスコアを有する。いくつかの実施形態では、対象は、ベースラインで及び／またはサイロシピンの第1の用量後に軽度うつ病（7～19のMADRS）を有する。いくつかの実施形態では、対象は、ベースラインで及び／またはサイロシピンの第1の用量後に中等度うつ病（20～34のMADRS）を有する。いくつかの実施形態では、対象は、ベースラインで及び／またはサイロシピンの第1の用量後に重度うつ病（34超のMADRS）を有する。

【0170】

いくつかの実施形態では、非応答性である対象は、第1の用量のサイロシピンの投与後に7～34のMADRSを有する。いくつかの実施形態では、対象は、第1の用量のサイロシピンの投与後に7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、または34のMADRSを有する。いくつかの実施形態では、対象は、第1の用量のサイロシピンの投与後に34超のMADRSを有する。

【0171】

いくつかの実施形態では、非応答性である対象は、第1の用量のサイロシピンの投与後、約-10～0のMADRSにおけるベースラインの変化を有する。いくつかの実施形態では、対象は、第1の用量のサイロシピンの投与後、-10、-9、-8、-7、-6、-5、-4、-3、-3、-1、または0のMADRSにおけるベースラインの変化（またはうつ病の悪化を示す、MADRS増加）を有する。いくつかの実施形態では、非応答性である対象は、第1の用量のサイロシピンの投与後、50%未満のMADRSにおけるベースラインの変化を有する。いくつかの実施形態では、非応答性である対象は、第1の

用量のサイロシビンの投与後、45%、40%、35%、30%、25%、20%、15%、10%、5%以下のMARDSにおけるベースラインの変化を有する。

【0172】

いくつかの実施形態では、方法は、第1の用量のサイロシビンの投与後、1日目、2日目、3日目、4日目、5日目、または6日目にMARDSにおけるベースラインの変化を決定することを含む。いくつかの実施形態では、MARDSにおけるベースラインの変化は、1日目に決定される。いくつかの実施形態では、方法は、第1の用量のサイロシビンの投与後、2日目にMARDSを決定することを含む。いくつかの実施形態では、第1の用量のサイロシビンの投与後、3日目にMARDSを決定することを含む。いくつかの実施形態では、第1の用量のサイロシビンの投与後、4日目にMARDSを決定することを含む。いくつかの実施形態では、第1の用量のサイロシビンの投与後、5日目にMARDSを決定することを含む。いくつかの実施形態では、第1の用量のサイロシビンの投与後、6日目にMARDSを決定することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、第1の用量のサイロシビンの投与後、2日目、3日目、4日目、5日目、または6日目にMARDSにおけるベースラインの変化を決定することを含む。

10

【0173】

いくつかの実施形態では、方法は、第1の用量のサイロシビンの投与の1週間後、2週間後、または3週間後にMARDSにおけるベースラインの変化を決定することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、第1の用量のサイロシビンの投与の1週間後にMARDSにおけるベースラインの変化を決定することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、第1の用量のサイロシビンの投与の2週間後にMARDSにおけるベースラインの変化を決定することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、第1の用量のサイロシビンの投与の3週間後にMARDSにおけるベースラインの変化を決定することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、第1の用量のサイロシビンの投与の1週間後、2週間後、及び3週間後にMARDSにおけるベースラインの変化を決定することを含む。

20

【0174】

いくつかの実施形態では、第1の用量のサイロシビンに応答しなかった対象は、第2の用量のサイロシビンに応答性である。いくつかの実施形態では、第1の用量のサイロシビンに応答しなかった対象は、第2の用量のサイロシビンの投与後、うつ病の症状の低減を示す。いくつかの実施形態では、方法は、対象を、本明細書に記載される臨床うつ病評価、例えば、臨床評価スケールを使用して、第2の用量のサイロシビンに対して応答性として特定することを含む。いくつかの実施形態では、臨床評価スケールは、MARDSである。いくつかの実施形態では、第1の用量のサイロシビンに応答しなかった対象は、第2の用量のサイロシビンの投与後、-11~-30のMARDSにおけるベースラインの変化を有する。いくつかの実施形態では、対象は、第2の用量のサイロシビンの投与後、-11、-12、-13、-14、-15、-16、-17、-18、-19、-20、-21、-22、-23、-24、-25、-26、-27、-28、-29、または-30のMARDSにおけるベースラインの変化を有する。いくつかの実施形態では、第1の用量のサイロシビンに非応答性である対象は、第2の用量のサイロシビンの投与後、50%超のMARDSにおけるベースラインの変化を有する。いくつかの実施形態では、第1の用量のサイロシビンに非応答性である対象は、第1の用量のサイロシビンの投与後、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、または100%のMARDSにおけるベースラインの変化を有する。

30

40

【0175】

いくつかの実施形態では、方法は、非応答者のための第2の用量のサイロシビンの投与後、1日目、2日目、3日目、4日目、5日目、または6日目にMARDSにおけるベースラインの変化を決定することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、第2の用量のサイロシビンの投与後1日目にMARDSにおけるベースラインの変化を決定することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、第2の用量のサイロシビンの投与後2日目にMARDSにおけるベースラインの変化を決定することを含む。いくつかの実施形態では、

50

方法は、第2の用量のサイロシビンの投与後3日目にMADRSにおけるベースラインの変化を決定することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、第2の用量のサイロシビンの投与後4日目にMADRSにおけるベースラインの変化を決定することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、第2の用量のサイロシビンの投与後5日目にMADRSにおけるベースラインの変化を決定することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、第2の用量のサイロシビンの投与後6日目にMADRSにおけるベースラインの変化を決定することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、第2の用量のサイロシビンの投与後2日目、3日目、4日目、5日目、または6日目にMADRSにおけるベースラインの変化を決定することを含む。

【0176】

いくつかの実施形態では、方法は、非応答者において第2の用量のサイロシビンの投与の1週間後、2週間後、または3週間後にMADRSにおけるベースラインの変化を決定することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、第2の用量のサイロシビンの投与の1週間後にMADRSにおけるベースラインの変化を決定することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、第2の用量のサイロシビンの投与の2週間後にMADRSにおけるベースラインの変化を決定することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、第3の用量のサイロシビンの投与の2週間後にMADRSにおけるベースラインの変化を決定することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、第2の用量のサイロシビンの投与の1週間後、2週間後、及び3週間後にMADRSにおけるベースラインの変化を決定することを含む。

【0177】

いくつかの実施形態では、対象は、第2の用量のサイロシビン（例えば、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10）の投与後に0～10のMADRSを有する。いくつかの実施形態では、対象は、第2の用量のサイロシビンの投与後に0～6のMADRSを有する。いくつかの実施形態では、対象は、第2の用量のサイロシビンの投与後に0、1、2、3、4、5、または6のMADRSを有する。

【0178】

いくつかの実施形態では、対象は、第2の用量のサイロシビンの投与後にうつ病の症状を有しない（MADRS 0～6を有する）。いくつかの実施形態では、非応答者は、ベースラインで及び／または第1の用量のサイロシビン後に重度うつ病を有し、次いで第2の用量のサイロシビン後、対象は、中等度、軽度うつ病を有するか、またはうつ病を有しない。いくつかの実施形態では、対象は、ベースラインで及び／または第1の用量のサイロシビン後に中等度うつ病を有し、次いで第2の用量のサイロシビン後、対象は、軽度うつ病を有するか、またはうつ病を有しない。いくつかの実施形態では、対象は、ベースラインで及び／または第1の用量のサイロシビン後に軽度うつ病を有し、次いで、第2の用量のサイロシビン後、対象は、うつ病を有しない。

【0179】

いくつかの実施形態では、方法は、治療を必要とする対象における治療抵抗性うつ病を治療することを含み、少なくとも2用量のサイロシビンを対象に投与することを含み、対象は、第1の用量のサイロシビンに应答せず、第2の用量のサイロシビンは、第1の用量の投与の約3週間後に投与される。

【0180】

いくつかの実施形態では、方法は、治療を必要とする対象における治療抵抗性うつ病を治療することを含み、少なくとも2用量のサイロシビンを対象に投与することを含み、対象は、第1の用量のサイロシビンに应答せず、第2の用量のサイロシビンは、第1の用量の投与の約3週間後に投与され、第1の用量は、25mgのサイロシビンを含み、第2の用量は、25mgのサイロシビンを含む。

【0181】

いくつかの実施形態では、方法は、第1の用量のサイロシビンに应答しなかった対象における治療抵抗性うつ病を治療することを含み、第2の用量のサイロシビンを、第1の用

10

20

30

40

50

量の投与の3週間後に投与することを含む。

【0182】

いくつかの実施形態では、方法は、第1の用量のサイロシビンに応答しなかった対象における治療抵抗性うつ病をサイロシビンで治療することを含み、第2の用量のサイロシビンを、第1の用量の投与の3週間後に投与することを含み、第1の用量は、25mgのサイロシビンを含み、第2の用量は、25mgのサイロシビンを含む。

【0183】

いくつかの実施形態では、方法は、治療を必要とする対象における治療抵抗性うつ病を治療することを含み、第1の用量のサイロシビンを対象に投与することと、対象のうつ病症状を、臨床うつ病評価を使用して、第1の用量のサイロシビン後に測定することと、対象を第1の用量のサイロシビンに対する非応答者として特定することと、次いで第2の用量のサイロシビンを対象に第1の用量の投与の3週間後に投与することと、を含む。

【0184】

いくつかの実施形態では、方法は、治療を必要とする対象における治療抵抗性うつ病を治療することを含み、第1の用量のサイロシビンを対象に投与することと、対象のうつ病症状を、臨床うつ病評価を使用して、第1の用量のサイロシビン後に測定することと、対象を第1の用量のサイロシビンに対する非応答者として特定することと、第2の用量のサイロシビンを対象に第1の用量の投与の3週間後に投与することと、を含み、第1の用量は、25mgのサイロシビンを含み、第2の用量は、25mgのサイロシビンを含む。

【0185】

いくつかの実施形態では、方法は、治療を必要とする対象における治療抵抗性うつ病を治療することを含み、第1の用量のサイロシビンを対象に投与することと、対象のうつ病症状を、MADRSを使用して、第1の用量のサイロシビン後に測定することと、対象を第1の用量のサイロシビンに対する非応答者として特定することと、第2の用量のサイロシビンを対象に、第1の用量の投与の3週間後に投与することと、を含む。

【0186】

いくつかの実施形態では、方法は、治療を必要とする対象における治療抵抗性うつ病を治療することを含み、第1の用量のサイロシビンを対象に投与することと、対象のうつ病症状を、MADRSを使用して、第1の用量のサイロシビン後に測定することと、対象を第1の用量のサイロシビンに対する非応答者として特定することと、第2の用量のサイロシビンを対象に第1の用量の投与の3週間後に投与することと、を含み、第1の用量は、25mgのサイロシビンを含み、第2の用量は、25mgのサイロシビンを含む。

【0187】

第1の用量のサイロシビンに応答した被験者の再投薬

第1の用量のサイロシビンに応答する対象または患者集団（「応答者」）において治療抵抗性うつ病を治療する方法が本明細書に提供される。表9～10に示されるように、その後の第1の抑うつ事象までの中央時間は、約189日（27週間）（24日、95%CI）であり、第1の用量のサイロシビンが、投与後少なくとも約27週間まで有効であることを示唆する。任意の特定の理論に縛られることなく、第1の抑うつ事象までの中央時間前の第2の用量のサイロシビンの投与は、次の抑うつ事象の発生を予防することができることが示唆される。

【0188】

いくつかの実施形態では、（例えば、第1の用量のサイロシビンに応答した患者における）第1の用量のサイロシビン後の第1の抑うつ事象までの時間は、約100日、約110日、約120日、約130日、約140日、約150日、約160日、約170日、約180日、約190日、約200日、約210日、約220日、約230日、約240日、または約250日である。いくつかの実施形態では、第1の用量のサイロシビン後の第1の抑うつ事象までの時間は、その中のすべての値及び範囲を含む、約175日、約176日、約177日、約178日、約179日、約180日、約181日、約182日、約183日、約184日、約185日、約186日、約187日、約189日、約190日

、約 191 日、約 192 日、約 193 日、約 194 日、約 195 日、約 196 日、約 197 日、約 198 日、約 199 日、約 200 日、約 201 日、約 202 日、約 203 日、約 204 日、または約 205 日である。

【0189】

いくつかの実施形態では、次の抑うつ事象は、新しい抗うつ剤治療の開始；うつ病／自殺傾向による入院；自殺未遂、切迫した自殺未遂の予防、もしくは自殺既遂；MADRS 項目 10 についての悪化によって測定される増加した自殺傾向；C-SRSS によって測定される積極的な自殺念慮；MADRS 悪化；または有害事象もしくは有効性の欠如のための中止を含む。

【0190】

いくつかの実施形態では、方法は、第 1 の用量のサイロシビンに応答した対象における治療抵抗性を治療することを含み、第 2 の用量を、第 1 の用量の投与の少なくとも約 20 週間（例えば、約 20 週間、約 21 週間、約 22 週間、約 23 週間、約 24 週間、約 25 週間、約 26 週間、約 27 週間、約 28 週間、約 29 週間、約 30 週間、約 31 週間、約 32 週間、約 33 週間、約 34 週間、約 35 週間、約 36 週間、約 37 週間、約 38 週間、約 39 週間、約 40 週間、約 41 週間、約 42 週間、約 43 週間、約 44 週間、約 45 週間、約 46 週間、約 47 週間、約 48 週間、約 49 週間、約 50 週間、約 51 週間、または約 52 週間以上）後に投与することを含む。

【0191】

いくつかの実施形態では、方法は、第 1 の用量のサイロシビンに応答した対象における治療抵抗性うつ病を治療することを含み、第 2 の用量を、第 1 の用量の投与の少なくとも約 26 週間後に投与することを含む。

【0192】

いくつかの実施形態では、方法は、第 1 の用量のサイロシビンに応答した対象における治療抵抗性うつ病を治療することを含み、第 2 の用量を、第 1 の用量の投与の約 20 ～ 約 28 週間後に投与することを含む。いくつかの実施形態では、第 2 の用量は、少なくとも約 20 週間、約 21 週間、約 22 週間、約 23 週間、約 24 週間、約 25 週間、約 26 週間、約 27 週間、または約 28 週間投与される。

【0193】

いくつかの実施形態では、第 1 の用量のサイロシビンに応答した対象は、第 1 の用量のサイロシビンの投与後にうつ病の症状の低減を経験する。例えば、対象は、これらに限定されないが、大うつ病性障害の例示的な症状には、悲しみ、涙、空虚感、または絶望感、小さなことに対してでも発生する怒りの暴発、苛立ちまたは挫折感、ほとんどまたはすべての通常の活動における関心または楽しみの喪失、不眠症または過剰な睡眠を含む睡眠障害、疲労及びエネルギー不足、食欲減退、体重減少または増加、不安、動揺または不穩、思考、話す、または身体の動きの遅さ、無価値感または罪悪感、過去の失敗または自責に固執すること、思考、集中、意思決定、及び物事の記憶が困難となること、頻繁な死の思考、自殺の思考、自殺未遂、または自殺、ならびに腰痛または頭痛などの説明不能な身体的問題における低減を経験する。

【0194】

いくつかの実施形態では、方法は、本明細書に記載される臨床うつ病評価、例えば、臨床うつ病評価スケールを使用して、第 1 の用量のサイロシビンの投与後に抑うつ症状を測定することをさらに含む。いくつかの実施形態では、臨床うつ病評価スケールは、MADRS である。いくつかの実施形態では、第 1 の用量のサイロシビンに応答した対象は、第 1 の用量のサイロシビンの投与後に -11 ～ -30 の MADRS におけるベースラインの変化を有する。いくつかの実施形態では、対象は、第 1 の用量のサイロシビンの投与後に -11、-12、-13、-14、-15、-16、-17、-18、-19、-20、-21、-22、-23、-24、-25、-26、-27、-28、-29、または -30 の MADRS におけるベースラインの変化を有する。

【0195】

いくつかの実施形態では、方法は、応答者において第1の用量のサイロシピンの投与後2日目、3日目、4日目、5日目、または6日目にMADRSにおけるベースラインの変化を決定することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、第1の用量のサイロシピンの投与後2日目にMADRSにおけるベースラインの変化を決定することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、第1の用量のサイロシピンの投与後3日目にMADRSにおけるベースラインの変化を決定することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、第1の用量のサイロシピンの投与後4日目にMADRSにおけるベースラインの変化を決定することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、第1の用量のサイロシピンの投与後5日目にMADRSにおけるベースラインの変化を決定することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、第1の用量のサイロシピンの投与後6日目にMADRSにおけるベースラインの変化を決定することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、第1の用量のサイロシピンの投与後、2日目、3日目、4日目、5日目、または6日目にMADRSにおけるベースラインの変化を決定することを含む。

10

【0196】

いくつかの実施形態では、方法は、応答者において第1の用量のサイロシピンの投与の1週間後、5週間後、10週間後、12週間後、15週間後、16週間後、20週間後、24週間後、25週間後、または28週間後のMADRSにおけるベースラインの変化を決定することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、第1の用量のサイロシピンの投与の1週間後のMADRSにおけるベースラインの変化を決定することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、第1の用量のサイロシピンの投与の2週間後のMADRSにおけるベースラインの変化を決定することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、第1の用量のサイロシピンの投与の5週間後のMADRSにおけるベースラインの変化を決定することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、第1の用量のサイロシピンの投与の10週間後のMADRSにおけるベースラインの変化を決定することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、第1の用量のサイロシピンの投与の12週間後のMADRSにおけるベースラインの変化を決定することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、第1の用量のサイロシピンの投与の15週間後のMADRSにおけるベースラインの変化を決定することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、第1の用量のサイロシピンの投与の16週間後のMADRSにおけるベースラインの変化を決定することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、第1の用量のサイロシピンの投与の20週間後のMADRSにおけるベースラインの変化を決定することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、第1の用量のサイロシピンの投与の24週間後のMADRSにおけるベースラインの変化を決定することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、第1の用量のサイロシピンの投与の25週間後のMADRSにおけるベースラインの変化を決定することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、第1の用量のサイロシピンの投与の28週間後のMADRSにおけるベースラインの変化を決定することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、第1の用量のサイロシピンの投与の1週間後、5週間後、10週間後、12週間後、15週間後、16週間後、20週間後、24週間後、25週間後、及び28週間後のMADRSにおけるベースラインの変化を決定することを含む。

20

30

【0197】

いくつかの実施形態では、方法は、対象において第2の用量のサイロシピンを投与する最大1日前にMADRSにおけるベースラインの変化を決定することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、第2の用量のサイロシピンを投与する1週間前、6日前、5日前、4日前、3日前、3日前、または1日前にMADRSにおけるベースラインの変化を決定することを含む。

40

【0198】

いくつかの実施形態では、対象は、第2の用量のサイロシピンの投与後に-11~-30のMADRSにおけるベースラインの変化を維持する。いくつかの実施形態では、対象は、第2の用量の投与後に-11、-12、-13、-14、-15、-16、-17、-18、-19、-20、-21、-22、-23、-24、-25、-26、-27、

50

－ 28、－ 29、または－ 30のMADRSにおけるベースラインの変化を維持する。

【0199】

いくつかの実施形態では、対象は、ベースラインで（すなわち、第1の用量のサイロシビンの投与前に）7～34のMADRSを有する。いくつかの実施形態では、応答者は、ベースラインで7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、または34のMADRSスコアを有する。いくつかの実施形態では、応答者は、ベースラインで34超のMADRSスコアを有する。

【0200】

いくつかの実施形態では、対象は、第1の用量のサイロシビンの投与後に7～25のMADRSを有する。いくつかの実施形態では、応答者は、第1の用量のサイロシビンの投与後に7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、または25のMADRSを有する。

10

【0201】

いくつかの実施形態では、対象は、第1の用量のサイロシビンの投与後に0～6のMADRSを有する。いくつかの実施形態では、対象は、第1の用量のサイロシビンの投与後に0、1、2、3、4、5、または6のMADRSを有する。

【0202】

いくつかの実施形態では、対象は、第2の用量のサイロシビンの投与後に0～6のMADRSを有する。いくつかの実施形態では、対象は、第2の用量のサイロシビンの投与後に0、1、2、3、4、5、または6のMADRSを有する。

20

【0203】

いくつかの実施形態では、対象は、第1及び第2の用量のサイロシビンの投与間に0～6のMADRSを維持する。いくつかの実施形態では、対象は、第1及び第2の用量のサイロシビンの投与間に0、1、2、3、4、5、または6のMADRSを維持する。

【0204】

いくつかの実施形態では、対象は、ベースラインで軽度うつ病（7～19のMADRS）を有する。いくつかの実施形態では、対象は、ベースラインで中等度うつ病（20～34のMADRS）を有する。いくつかの実施形態では、対象は、ベースラインで重度うつ病（34超のMADRS）を有する。

30

【0205】

いくつかの実施形態では、対象は、第1の用量のサイロシビンの投与後にうつ病の症状を有しない（MADRS 0～6を有する）。いくつかの実施形態では、対象は、第2の用量のサイロシビンの投与後にうつ病の症状を有しない（MADRS 0～6を有する）。

【0206】

いくつかの実施形態では、対象は、ベースラインで重度うつ病を有し、次いで第1の用量のサイロシビン及び／または第2の用量のサイロシビン後、対象は、中等度、軽度うつ病を有するか、またはうつ病を有しない。いくつかの実施形態では、対象は、ベースラインで中等度うつ病を有し、次いで第1及び／または第2の用量のサイロシビン後、対象は、軽度うつ病を有するか、またはうつ病を有しない。いくつかの実施形態では、対象は、ベースラインで軽度うつ病を有し、次いで第1の用量のサイロシビン及び／または第2の用量のサイロシビン後、対象は、うつ病を有しない。

40

【0207】

いくつかの実施形態では、方法は、第1の用量のサイロシビンに应答した対象における治療抵抗性を治療することを含み、第2の用量を、第1の用量の投与の少なくとも約20週間後に投与することを含み、第1の用量は、25mgのサイロシビンを含み、第2の用量は、25mgのサイロシビンを含む。

【0208】

いくつかの実施形態では、方法は、第1の用量のサイロシビンに应答した対象における治療抵抗性を治療することを含み、第2の用量を、第1の用量の投与の少なくとも約26

50

週間後に投与することを含み、第1の用量は、25mgのサイロシビンを含み、第2の用量は、25mgのサイロシビンを含む。

【0209】

当業者であれば、本明細書に記載の1つ以上の適応症の治療のために、サイロシビン、サイロシビンのプロドラッグ、サイロシビンの代謝産物、及び／またはサイロシビンの代謝産物のプロドラッグを投与することを含む治療方法は、本明細書に記載の1つ以上の適応症の治療のための薬剤の製造における、サイロシビン、サイロシビンのプロドラッグ、サイロシビンの代謝産物、及び／またはサイロシビンの代謝産物のプロドラッグの使用、ならびに本明細書に記載の1つ以上の適応症の治療のための、サイロシビン、サイロシビンのプロドラッグ、サイロシビンの代謝産物、及び／またはサイロシビンの代謝産物のプロドラッグの使用も含むことを理解されたい。

10

【0210】

サイロシビンを使用して様々な状態を治療する方法は、国際出願第PCT/IB2020/053687号及び第PCT/IB2020/053684号に記載されており、その内容は、あらゆる目的のために参照により本明細書に組み込まれる。慢性SSRIレジメンに続いてサイロシビンに対する感受性を増加させるためにベンゾジアゼピンを使用する方法は、国際出願第PCT/EP2021/079287に記載されており、その内容は、あらゆる目的のために参照により本明細書に組み込まれる。

【0211】

いくつかの実施形態では、治療を必要とする対象を治療するための方法は、対象に、治療有効量のサイロシビンを投与することを含む。いくつかの実施形態では、治療を必要とする対象を治療するための方法は、対象に、制御された環境において治療有効量のサイロシビンを投与することを含み、対象は心理的支援を提供される。

20

【0212】

いくつかの実施形態では、治療を必要とする対象を治療するための方法は、以下のうちの少なくとも1つを含む：

(i) 対象に、制御された環境において治療有効量のサイロシビンを投与し、対象に心理的支援が提供される、

(ii) 対象に、1つ以上の投与前の心理的支援セッション（複数可）に参加させる、及び／または

30

(iii) 対象に、1つ以上の投与後の心理的支援セッション（複数可）に参加させる。

【0213】

サイロシビンの投与後、対象は、約30分～約90分間、薬物の効果を感じない場合がある。いくつかの実施形態では、対象は、約60分間、薬物の効果を感じない場合がある。投与後及び効果の発現前のこの期間は、本明細書において、サイロシビンセッションの初期段階と称される。薬物の効果の発現によって特徴付けられる時間は、本明細書において、サイロシビンセッションの早期段階と称される。

【0214】

いくつかの実施形態では、対象は、サイロシビンの投与から約1.5時間後～約3.5時間後に、サイロシビンの効果のピークを経験する。サイロシビン経験のピークによって特徴付けられる期間は、本明細書において、サイロシビンセッションのピーク段階と称される。

40

【0215】

いくつかの実施形態では、サイロシビンの効果は、投与から約4時間～約6時間後に実質的に消え去り得る。この期間は、サイロシビンセッションの後期段階と称される。

【0216】

いくつかの実施形態では、非二元的状態（例えば、神秘的経験）、または一体感、無限性、自我消滅、もしくは超越感、正の臨床転帰と相関する。これらの用語のそれぞれは、自己と他者との間の通常の関係の分解として一般的に定義され得、それによって、対象は、周囲の環境及び／または世界全体に対する一体感及び増加した連帯感を感じ得る。

50

【0217】

いくつかの実施形態では、回避を示し得る低レベルの感情喚起、関与または知性化の欠如は、いくつかの実施形態では、治療結果の改善がほとんどまたは全くないことと相関し得る。

【0218】

サイロシビンの主観的経験に影響を及ぼし得る要因としては、例えば、(i) 用量、(ii) セッション前の参加者の気持ち、(iii) セッションの設定、(iv) 経験に集中してそれに留まる対象の能力、及び／または(v) サイケデリックスに関する対象のこれまでの経験が挙げられる。これら及び他の要因は、以下で、サイロシビンセッションの治療的利益を最大化する方法と共に、より詳細に説明される。

10

【0219】

投与前の心理的支援セッション

いくつかの実施形態では、対象は、サイロシビンの投与前の少なくとも1つの心理的支援セッション（「投与前の心理的支援セッション」）に参加する。いくつかの実施形態では、投与前の心理的支援セッションは、サイロシビン投与の約1か月前に行われてもよい。いくつかの実施形態では、投与前の心理的支援セッションは、サイロシビン投与の約2週間前に行われてもよい。いくつかの実施形態では、投与前の心理的支援セッションは、サイロシビン投与の約1週間前に行われてもよい。いくつかの実施形態では、投与前の心理的支援セッションは、サイロシビン投与の約3日前に行われてもよい。いくつかの実施形態では、投与前の心理的支援セッションは、サイロシビン投与の約1日前に行われてもよい。いくつかの実施形態では、投与前の心理的支援セッションは、サイロシビン投与と同じ日に、投与の前に行われてもよい。

20

【0220】

いくつかの実施形態では、対象は、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、または8つの投与前の心理的支援セッションに参加してもよい。いくつかの実施形態では、対象は、少なくとも2つの投与前の心理的支援セッションに参加してもよい。いくつかの実施形態では、対象は、少なくとも3つの投与前の心理的支援セッションに参加してもよい。いくつかの実施形態では、対象は、投与前の心理的支援セッションに少なくとも週に1回、サイロシビンセッションの前に少なくとも2週間または3週間参加してもよい。いくつかの実施形態では、対象は、サイロシビンセッションの前日に、投与前の心理的支援セッションに追加的に参加してもよい。

30

【0221】

投与前の心理的支援セッションは、個別のセッションであってよく、対象は、療法士と一対一で会う。いくつかの実施形態では、心理的支援セッションは、グループセッションであってよく、2名以上の対象が、1名の療法士、または2人以上の療法士と会う。いくつかの実施形態では、対象の家族または友人のうちの1人以上が、投与前の心理的支援セッション（複数可）に出席し得る。

【0222】

いくつかの実施形態では、投与前セッションの目的は、(i) 対象と療法士との間の治療的連携を構築すること、(ii) 対象の質問に答え、任意の懸念に対処すること、及び／または(iii) 自己指向型問診及び経験的処理のスキルを示して実際に行うことを含み得る。いくつかの実施形態では、投与前心理的支援セッションは、回避及び不安を減少させるための関連する治療技術を実施すること、適切な治療の目的を引き出すこと、信頼関係を構築すること、及び／または治療的連携を構築することによって、考えられるサイロシビン効果の話し合い及び／または投薬セッションのための対象の準備に焦点を合わせる。心理的支援セッションの間、自己指向型問診及び経験的処理のスキルが示され、及び／または実際に行われ得る。

40

【0223】

いくつかの実施形態では、落ち着きを促進し、及び／または不安を和らげることを目的とした呼吸運動が、示され、及び／または実際に行われ得る。いくつかの実施形態では、

50

呼吸運動は、対象に、全身の呼吸及び／または呼吸に関連する感覚に焦点を合わせるように指示することを含む。例えば、対象は、4カウントで息を吸い、少しの間息を止め、次に8カウントで息を吐き出すように指示され得る。いくつかの実施形態では、療法士及び対象は、サイロシビンセッション中の感情的苦痛の場合に支援する最も有益な方法を話し合ってもよい。いくつかの実施形態では、対象は、サイロシビンの安全性及び作用機序に関する資料へのアクセス（例えば、オンラインアクセス）を与えられる。

【0224】

いくつかの実施形態では、投与前の心理的支援セッションは、サイロシビンセッションの治療の目的を構築するのに役立つ。いくつかの実施形態では、対象が、自身の治療の目的を提案する。いくつかの実施形態では、療法士が、治療の目的を対象に提案する。いくつかの実施形態では、対象に、投与前心理的支援セッション中に治療の目的を思い出させる。

【0225】

いくつかの実施形態では、療法士は、サイロシビンセッションの前、その間、及び／またはその後に対象をカウンセリングするように訓練される。いくつかの実施形態では、療法士は、メンタルヘルスの訓練を受ける。いくつかの実施形態では、療法士は、臨床心理学者、精神科医、ソーシャルワーカー、医師、または看護師である。いくつかの実施形態では、療法士は、以下の基準を満たす：

- ・カウンセリング及び精神療法のスキルを必要とする分野で、直接的な対象のケアで独立した臨床経験を示す、
- ・停職、職業上の不正行為、もしくは懲戒処分の歴史がない現在の無制限の職業ライセンス及び／または良好な職業的地位、及び／または
- ・新しいアプローチを学び、フィードバックを受けることへの高いレベルの開放性。

【0226】

サイロシビンセッション中の心理的支援

治療セッションの間、対象は、1人以上の訓練された療法士の指導を受け得る。サイロシビンセッション中に対象を指導する療法士は、対象の投与前の心理的支援セッション（複数可）と同じ療法士であってもよく、または異なる療法士であってもよい。療法士（複数可）は、必要に応じて、対象に心理的支援を提供することができる。本明細書で 사용되는場合、「心理的支援」という用語は、対象の安全性を確保し、かつサイロシビンセッションの臨床的有効性を最大化するために、対象のサイロシビンセッション中に療法士がとる任意の措置（複数可）を指す。例えば、心理的支援は、（1）対象の心理的安全性を確保するため、（2）対象の主観的経験が準備で設定された治療的意図の境界内で自然に展開されることを可能にするため、（3）参加者の現在の経験に対する注意及び意識を維持し、したがって、厳しい感情的状態及び個人的記憶の露出及び処理を可能にするため、及び／または（4）厳しい個人的状況、葛藤、及び外傷的経験の解決のための洞察及び解決策を生成するために、療法士によって行われるものであり得る。いくつかの実施形態では、支援は、タッチ療法、言葉の安心、誘導イメージ療法、及び／またはリラクゼーションもしくは呼吸運動の形態であり得る。いくつかの実施形態では、支援は、リマインダー、励まし、または能動的誘導を含み得る。典型的には、対象の固有のプロセスへの最小限の介入及び干渉を可能にするために、1つの手法のみが一度に適用される。

【0227】

いくつかの実施形態では、サイロシビンセッション中の療法士の主な治療の目的は、（i）極端な不安を最小限に抑えること、及び（ii）自己主導型問診及び経験的処理のスキル及びプロセスを可能にする適切な支援を提供することである。いくつかの実施形態では、療法士は、サイロシビンセッション中に純粋な存在、忍耐力、好奇心、及び／または開放性を示す。「存在」は、サイロシビンセッションのすべての段階で完全に会うことができ、対象と共におり、常に穏やかさを発揮することを指す。「好奇心」とは、思い込みなしに対象の経験を理解する興味及び意欲を指す。「忍耐力」とは、療法士が、参加者が経験を探求するために必要な時間をかけて、経験を支援または指導するという自然な衝動

10

20

30

40

50

を制御することなく、参加者を促進することを意味する。「開放性」とは、療法士が認知的及び経験的に開放的な状態を維持する能力であり、対象の心がセッションの展開するコンテンツをどのように独自に演出するかを知る能力を含む。これには、発生する可能性のあるすべての感情及び表情を歓迎することが含まれる。

【0228】

いくつかの実施形態では、心理的支援は、好奇心をそそる質問を含み得る。この技法では、対象が異なるレベルの認知及び感情に注意を移し、それを維持するのを助けるために、対象に対する簡潔でありながら詳細な質問が使用される（「それはどのようにあなたを感じさせますか？」）。広範な精神状態にわたり、様々な設定内の適用性のために、好奇心をそそる質問の技法は、典型的には、各対象の経験の質または強度に関係なく、サイロシビンセッション中に安全かつ一貫して使用することができる。

10

【0229】

いくつかの実施形態では、心理的支援のレベルは、対象のサイロシビン経験の様々な段階（例えば、初期段階、早期段階、ピーク段階、及び後期段階）中に変化する。いくつかの実施形態では、心理的支援の種類は、対象のサイロシビン経験の様々な段階（例えば、初期段階、早期段階、ピーク段階、及び後期段階）中に変化する。非二元的、自我消滅または「統合力のある」経験が臨床応答の大きさ及び耐久性と正に相関することが示されているため、いくつかの実施形態では、療法士は、そのような状態に対して特に注意して対処する。

【0230】

いくつかの実施形態では、対象は、対象のサイロシビン経験中に自己感覚の喪失（*compromised sense of self*）を経験し得る。いくつかの実施形態では、この経験は、精神分析の観点から、自我境界の崩壊として解釈され、その結果、自己表現とオブジェクト表現の区別が曖昧になり、一貫性のある全体への自己表現の統合が妨げられる。いくつかの実施形態では、非二元的、自我消滅または「統合力のある」経験は、通常の覚醒意識を定義する自己参照意識の低減があり、「自己」感覚の喪失をもたらす、代わりに、しばしば、感覚的または認知的な理解を超える統合感または「一体感」を特徴とする分割されていない背景意識のみをもたらす、意識の変化した状態を指す。いくつかの実施形態では、非二元的経験は、通常の覚醒意識における主体－客体二分法が、無中心かつ分割されていない統合された背景認識に置き換えられる意識の状態である。いくつかの実施形態では、自我消滅経験は、通常の覚醒意識を定義する自己参照意識の低下があり、「自己」感覚の喪失をもたらす、自発的に生じる意識の状態である。いくつかの実施形態では、統合力のある経験は、感覚または認知的な理解を超える統合感または「一体感」を特徴とする経験である。

20

30

【0231】

サイロシビンセッションの初期及び早期段階では、心理的支援は、重度及び／または長期の不安を低減するために使用され得る。サイロシビン効果の発現前または発現中の不安は、稀ではなく、療法士は、対象が自力で継続するのに十分に快適になるまで、そのような不安期間を通じて対象を認識し、積極的に管理するように特別に訓練され得る。いくつかの実施形態では、療法士は、対象がリラックスして緊急の経験に開放されることを奨励する以外に、知覚障害の解釈を提供すること、または特定の画像または記憶に向かって対象を誘導することなく、対象の不安感を検証する。例えば、いくつかの実施形態では、療法士は、グラウンディング運動を使用して不安を緩和するのに役立ち得る。そのような運動では、対象は、ベッド／ソファ、地面、または他の物体に触れるときに、周囲の音、または皮膚上の感覚に注意を払うように奨励され得る。

40

【0232】

サイロシビンセッションの初期段階及び早期段階では、療法士は、対象に横になること、リラクゼーション及び呼吸運動を練習すること、及び／または落ち着く音楽を聴くことを奨励し得る。いくつかの実施形態では、療法士は、治療セッションの意図を対象に思い出させ得る。例えば、療法士は、対象に、「気分が良くなった、または回復したときに感

50

じるものは何ですか？」または任意の数の同様の質問を尋ねることができる。このようなリマインダーは、サイロシビン効果の発現前または発現時に、サイロシビンセッション中の主観的経験の暗黙の方向性を提供する。いくつかの実施形態では、療法士は、このセッション中の彼らの主要なタスクが、セッション後に療法士と話し合うことができる新しくかつ興味深い経験を、単純に収集することであることを、対象に思い起こさせることができる。療法士は、参加者に、サイロシビン療法の目的と、経験的処理の役割、すなわち、参加者が発生したものには何にでも開放的であり、かつ好奇心を持つことを可能にすること、ならびに参加者にとって以前は知られていなかった思考及び感情に出会うことの役割と、を思い起こさせることができる。いくつかの実施形態では、療法士は、このプロセスが、サイケデリックな経験を気にせず、それへの意欲的な受動性を本質的に必要とすることを強調する。

10

【0233】

急性の行動の開始中に、被験者は、視覚、聴覚、または嗅覚モードの知覚的变化、及び一連の異常な身体的感覚を経験し得る。これらの経験は、不安を引き起こし得る。いくつかの実施形態では、療法士は、安心できる「腕組み (arm holding)」を行い得る。ここでは、対象の要請に応じて、療法士が、対象の手首、腕、手、または肩に手を置き、この段階で対象が安心できるようにする。この訓練は、投与前の心理的支援セッションで以前に行われている場合がある。

【0234】

いくつかの実施形態では、療法士は、対象に、Mindfold目隠しシェードなどのアイマスクを着用することを奨励してもよい。いくつかの実施形態では、療法士は、対象に、サイロシビンの効果の発現の前、その間、またはその後にアイマスクを着用することを奨励する。

20

【0235】

いくつかの実施形態では、療法士は、対象にヘッドフォンを装着し、音楽を聴くことを奨励し得る。いくつかの実施形態では、ヘッドフォンは、外部ノイズを低減する（例えば、「ノイズキャンセリング」ヘッドフォン）。いくつかの実施形態では、音楽は、インストルメンタル（例えば、クラシック）音楽などの穏やかな音楽である。いくつかの実施形態では、音楽は、自然音及び／または移動する水の音（例えば、海洋音）を含む。いくつかの実施形態では、音楽は、等時性の音を含む。いくつかの実施形態では、音楽は、沈黙の時間を含む。いくつかの実施形態では、音楽は、感情的に喚起される。いくつかの実施形態では、音楽は、典型的な高用量サイロシビンセッション：初期段階、早期段階、ピーク段階、及び後期段階の薬力学を反映するプレイリストを含む。いくつかの実施形態では、音楽を聴くことは、対象が自身の内部経験に焦点を当てるのに役立つ。

30

【0236】

長期的な不安または苦痛の場合、いくつかの実施形態では、療法士は、経験を解釈もしくは判断することなく、またはアドバイスを与えることなく、そのような経験を通じて参加者を積極的に誘導し得る。参加者が快適になったら、療法士は、再び内観に触れるように促すことができる。

【0237】

サイロシビンセッションのピーク及び後期段階中に、療法士は、対象に、困難なものを含む自分の経験に向き合い、探求することを奨励することができる。療法士は、対象の個人的な課題及び葛藤について異なる視点を開発し、独自の解決策を生み出すために、自己主導型問診及び経験的処理に参加するように導くことができる。このような自己生成された洞察は、感情的な解決のためだけでなく、被験者に自信を与える。

40

【0238】

本明細書で使用される場合、「自己主導型問診」という用語は、内部状態に注意を向けることを指す。対象は、前景及び背景の思考、感情、ならびに身体的感覚を含む、瞬時的現在の経験について好奇心を持つことが奨励されている。準備及び統合の段階中、この問診は、内部状態に注意を向けるのに役立つ具体的かつ詳細な質問をすることを意味し得る

50

。しかしながら、薬物行動の期間中、問診は、単に内面的な経験に対して開放的な態度を意味し得る。

【0239】

本明細書で使用される場合、「経験的処理」は、参加者が自己主導的問診（enquiry）を通じて認識される経験に対して完全な注意を維持する能力を指す。これには、違和感が軽減または解決されるまで、不快または困難な思考、感情（feeling）、感覚もしくは感情（emotion）であっても、一緒にいる及び／または移動し、進む、意欲及び能力が含まれる。

【0240】

いくつかの実施形態では、療法士は、トランス診断療法を用いる。いくつかの実施形態では、トランス診断療法は、メソッド・オブ・レベル（MOL）療法である。なおさらなる実施形態では、MOL療法は、自己主導型問診及び経験的処理を含む。典型的には、MOLは、対象が異なるレベルの認知及び感情に注意を移し、それを維持するのを助けるために、簡潔だが詳細で好奇心をそそる質問を使用する（Carey, 2006, Carey, Mansell & Tai, 2015）。MOL内の強調は、症状だけではなく、対象の基礎的苦痛を特定して対処することである。かかるMOL関連方法及び技術には、以下を含むことができる。（1）自己主導型問診—内部状態に注意を向けること。参加者は、前景及び背景の思考、感情、及び身体的感覚を含む、現在の瞬間の経験について好奇心を持つことが奨励されており、準備及び統合の段階では、そのような問診は、内部状態に注意を向けるのに役立つ具体的かつ詳細な質問をすることを意味することができるが、いくつかの実施形態では、薬物作用の期間中、問診は、内面的な経験に対する開放的な態度を指すことができる。（2）経験的処理—経験に持続的に焦点を当て、参加者が自己主導型問診を通じて意識に達する経験に完全な注意を維持する能力を指す。これには、違和感が軽減または解決されるまで、不快または困難な思考、感情（feeling）、感覚もしくは感情（emotion）であっても、一緒にいる及び／または移動し、進む、意欲及び能力が含まれる。

【0241】

いくつかの実施形態では、心理的支援は、マインドフルネススペース療法またはCBT認知行動療法（CBT）を含む。いくつかの実施形態では、心理学的支持は、知覚制御理論と呼ばれるヒト行動の機能理論によって提供される。

【0242】

時折、被験者は、自分の心の異常な状態に対する認知制御を取り戻そうとして、新たな経験を避けたり、気持ちを紛らわせようとする。そのような気晴らしは、異なる形態をとり得る。例えば、対象は、会話をしたり、自分の経験、展望、または洞察を詳細に説明したりするのは時期尚早かもしれない。これが起こると、療法士は、できるだけ沈黙を保つことを目指し、それによって対象及びその内面的な経験が、サイロシビンセッションの経過を指示することを可能にすることができる。いくつかの実施形態では、療法士は、特に参加者が療法士を会話に関与させる場合に、現在の経験に注目し続けるよう対象を奨励するために、プロンプトと対になった能動的な聴取スキルを使用してもよい。別の例では、対象が、トイレに行くか、水を飲むように求める場合がある。そのような要求の突然の緊急性の特徴は、彼らが本当に新たな材料を回避しようとしていることを示唆し得る。そのような場合には、療法士は、単に注意を再度向けることによって、対象に経験に留まることを奨励することができる。例えば、療法士は、次のようなことを言う可能性がある。

「この音楽の終わりにトイレ休憩をとりましょう」または「まもなく水をお配りします。アイマスクを元に戻して、数分間リラックスしてみませんか？」対象が困難な経験を避けようとしている場合、その提案に耳を傾けてリラックスする場合がある。

【0243】

いくつかの実施形態では、経験に関与している間の揺れ、ストレッチ、またはダンスなどの自発運動は、その運動が経験から気持ちを紛らわせる方法であると思われる場合を除き、受け入れられ、しばしば奨励される。いくつかの実施形態では、対象が、動き続け

ることが多い場合、定期的に横たわる位置に戻り、内側に積極的に焦点を合わせるための合図を提供してもよい。

【0244】

療法士は、対象の経験の性質または内容について理解する、支持する、または意見を持つ必要はないが、療法士は、それらを検証し、その異常な内容に基づいていかなる経験も否定または病理化することなく、対象自身のそれらに対する見解に対する開放性を伝えることができる。これらの経験は、個人の物語で識別を超えた視点を対象に提供するかもしれない。いくつかの実施形態では、療法士は、対象の経験のうちの1つ以上を検証する。いくつかの実施形態では、経験の検証は、単に経験を聞く勇気、及び任意の経験がセッションの意図に役立つ可能性を認めることを意味する。

10

【0245】

いくつかの実施形態では、療法士は、サイロシビンの投与直後、約4～8時間、心理的支援を提供する。いくつかの実施形態では、療法士は、対象を落ち着かせる及び／または対象の注意を集中させるために誘導イメージ療法及び／または呼吸運動を使用する。いくつかの実施形態では、療法士は、対象の手、腕、または肩に触れる。いくつかの実施形態では、療法士は、以下のうちの1つ以上を行うように対象をカウンセリングする：（1）不安の感情を受け入れること、（2）経験を自然に展開させること、（3）経験に対する心理的抵抗を避けること、（4）リラックスすること、及び／または（5）対象自身の精神空間を探索すること。

【0246】

いくつかの実施形態では、療法士は、対象との会話を開始することを回避するが、対象が会話を開始する場合、応答する。典型的には、積極的介入は、治療経験中に最小限に抑えられる。いくつかの実施形態では、対象は、自身の心的空間を探索することを奨励され、単純な誘導イメージ療法がリラクゼーションを支援するために使用され得る。「誘導イメージ療法」とは、対象に場面を想像してもらうための演習を指す（例えば、「場面、おそらく風景を思い描き、どこにいるかを教えてください」、「自分にとって安全だと感じる場所を想像してください」）。

20

【0247】

投与後の心理的支援セッション

いくつかの実施形態では、対象は、その治療者との投与後の統合セッションに参加するように奨励され得る。統合は、治療的文脈の中でサイケデリックな経験を処理または具体化することを伴うプロセスである。このプロセスは、最初に、対象がサイロシビンセッションからの任意の経験を言葉で言い、振り返り、療法士と率直に話し合うことから始まる。サイロシビン経験の統合に成功すると、感情的な変化に対応し、経験を新しい洞察、視点、及びその後の対象の生活の質のために使用することができる新しい行動に変換することを含む。新しい視点は、次いで、参加者の現在の知識または価値観に影響を与え、認知、感情、行動、身体的経験に関連する新しい方法につながり得る。

30

【0248】

いくつかの実施形態では、統合セッションを通じて療法士によって使用される目標及び支援方法は、対象によって調査される主観的経験の強度または内容に関係なく、一貫性を維持するべきである。それにもかかわらず、療法士が使用する支援方法は、対象が直面したかもしれないすべての経験に対応するべきである。

40

【0249】

統合プロセスは、療法士とのセッションに限定されるべきものではなく、クリニックでの来院を超えて展開し続ける可能性が高いプロセスである。療法士は、参加者がプロセスをさらに促進するのに役立つように、自然、運動、または創造的な表現に時間を費やすなどの方法を使用することを奨励し得る。対象は、友人、家族、及び／または支援ネットワークと経験について話し合うことも奨励され得る。統合セッションの役割は、すべての経験を網羅して取り組むのではなく、情報を安全に経験的に処理する能力を構築することによって参加者に力を与えることである。これにより、患者は、治療来院以外でも、自己

50

主導的な統合を継続することができる。

【0250】

いくつかの実施形態では、対象は、サイロシビンの投与後に、少なくとも1つの心理学的支援セッション（「投与後の心理学的支援セッション」）に参加する。いくつかの実施形態では、投与後の心理学的支援セッションは、サイロシビンの効果が実質的に消え去った後、サイロシビンセッションと同じ日に行われ得る。いくつかの実施形態では、投与後の心理学的支援セッションは、サイロシビンセッションの翌日に行われ得る。いくつかの実施形態では、投与後の心理学的支援セッションは、サイロシビンセッションの2日後に行われ得る。いくつかの実施形態では、投与後の心理学的支援セッションは、サイロシビンセッションの3日後に行われ得る。いくつかの実施形態では、投与後の心理学的支援セッションは、サイロシビンセッションの約1週間後に行われ得る。いくつかの実施形態では、投与後の心理学的支援セッションは、サイロシビンセッションの約2週間後に行われ得る。いくつかの実施形態では、投与後の心理学的支援セッションは、サイロシビンセッションの約1か月後に行われ得る。いくつかの実施形態では、投与後の心理学的支援セッションは、サイロシビンセッションの約3か月後に行われ得る。いくつかの実施形態では、投与後の心理学的支援セッションは、サイロシビンセッションの約6か月後に行われ得る。いくつかの実施形態では、投与後の心理学的支援セッションは、サイロシビンセッションの約12か月後に行われ得る。

10

【0251】

いくつかの実施形態では、対象は、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、または8つの投与後の心理学的支援セッションに参加してもよい。いくつかの実施形態では、対象は、少なくとも2つ、または少なくとも3つの投与後心理学的支援セッションに参加してもよい。

20

【0252】

投与後の心理学的支援セッションは、個別のセッションであってよく、対象は、療法士と一対一で会う。いくつかの実施形態では、心理学的支援セッションは、グループセッションであってよく、2名以上の対象が、1名の療法士、または2人以上の療法士と会う。いくつかの実施形態では、対象の家族または友人のうちの1つ以上が、投与後の心理学的支援セッション（複数可）に出席し得る。

【0253】

いくつかの実施形態では、投与後の心理学的支援セッションは、サイロシビン経験の統合に焦点を合わせ得る。統合には、治療上の文脈においてサイケデリックな経験を処理することが含まれ得る。統合は、経験の心理学的及び体細胞学的処理、ならびに成長、治療、及び／または幸福を目的とする対象の生活に対する洞察の成功した同化を含み得る。統合セッションでは、対象が、サイロシビンセッション中に自分の経験について話し合い、振り返ることが奨励され得る。いくつかの実施形態では、統合は、語の選択、声のトーン、ジェスチャー、及び／または特定の身体活動（ヨガ、運動、ボディワークなど）などの、サイロシビン経験の外部表現を含み得る。いくつかの実施形態では、統合は、例えば、詩、芸術、音楽／歌唱、ダンス、書き込み、または描画を通じて、サイロシビン経験中に得られたあらゆる洞察または経験を創造的に表現することを含む。

30

【0254】

いくつかの実施形態では、対象は、対象がサイロシビンセッション中に受けた思考及び感情の両方を熟考すること、ならびにそれらの考え及び感情を、それらの教訓を記憶し、将来に統合し続けるためのツールとして役立ち得る具体的な形態に表現することを奨励され得る。いくつかの実施形態では、対象は、サイロシビンセッションの感情認知的及び物理的経験の範囲を認識及び接続すること、及びそれらを対象の生活状況における現在の経験に関連付けることを奨励され得る。これは、例えば、最初に療法士と、及びおそらく後に家族、友人、及び支援サークルと話し合うことによって達成され得る。統合は、新しい洞察が生成され、統合されるにつれて、感情状態の変化に対応するのに役立つ。前景及び背景の思考と感情の間で振動する注意を通じてさらに探索すると、そのような洞察は、視

40

50

点または行動の自然かつ努力を要しない変化につながり得る。いくつかの実施形態では、統合プロセスは、療法士との初期の統合会議に限定されず、日常生活における参加者自身の処理及び行動を通じて自発的に展開され続ける。

【0255】

低強度経験の場合、統合プロセスは、リラクゼーション及び内省の時間の間に出現した心的内容に焦点を合わせ得る。これには、失望感、怒り、安心感など、目立たない経験があったかもしれないことへの反応も含まれる。

【0256】

遠隔で提供される心理的支援

いくつかの実施形態では、心理的支援は、対象に遠隔的に提供され得る。例えば、心理的支援を提供する療法士は、対象と同じ部屋、同じ建物、または同じ施設にいらなくてもよい。遠隔心理学的支援は、例えば、電話（すなわち、音声通話）、ビデオ通話もしくはビデオ会議、テキスト、または電子メールによって提供され得る。

【0257】

いくつかの実施形態では、投与前の療法セッションは、遠隔で行われる。いくつかの実施形態では、投与後の療法セッション（例えば、統合セッション）は、遠隔で行われる。

【0258】

いくつかの実施形態では、心理的支援は、対象のサイロシビンセッション中に遠隔で提供される。例えば、いくつかの実施形態では、対象は、自宅でサイロシビンを服用し、療法士は、対象が薬物を服用した後少なくとも4～8時間、音声通話、ビデオ通話、テキスト、電子メールなどによる心理的支援を提供する。いくつかの実施形態では、対象は、本明細書に記載される投与施設においてサイロシビンを服用し、療法士は、対象への心理的支援を提供し、療法士は、対象が薬物を服用した後少なくとも4～8時間、音声通話、ビデオ通話、テキスト、電子メールなどによる心理的支援を提供する。

【0259】

いくつかの実施形態では、遠隔心理的支援は、デジタルまたは電子システムを使用して対象に提供される。いくつかの実施形態では、デジタルまたは電子システムは、以下の特徴のうちの1つ以上を含み得る。

- ・デジタルまたは電子システムは、患者を「バーチャル来院」のために1人以上の療法士または医師と安全に接続する。これらのバーチャル来院は、入門的または日常的であり得る。

- ・デジタルまたは電子システムにより、対象が、サイロシビンベースの臨床試験、またはサイロシビンベースの心理的支援セッションの資格、予備資格、または登録することが可能である。

- ・デジタルまたは電子システムは、療法士及び／または医師が対象を管理し、患者と対話するのを助けるように設定されている。例えば、電子システムは、療法士が対象と文書を共有するか、セッションに関するメモを残すか、または将来のセッションをスケジュールに入れることを可能にし得る。

- ・デジタルまたは電子システムは、危機介入に対する警告を提供するように設定されている。例えば、デジタルまたは電子システムは、対象が不安を感じている場合、またはそうでなければ療法士と緊急に話す必要がある場合、対象が療法士に接触することを可能にし得る。

- ・デジタルまたは電子システムは、対象が療法士及び／または医師を訪問する準備をするのに役立つように設定されている。例えば、デジタルまたは電子システムは、サイロシビン、治療プロトコルなどに関する情報を含み得る。

- ・デジタルまたは電子システムは、療法士が対象のサイロシビンセッション中に心理的支援を提供することを可能にするように設定されている。例えば、システムは、ビデオ通話またはチャット機能を含み得る。

- ・デジタルまたは電子システムは、療法士が投与後のセッション（例えば、統合セッション）中に心理的支援を提供することを可能にするように設定されている。

10

20

30

40

50

・デジタルまたは電子システムは、治療レジメンまたは目標への対象の順守を追跡するように設定されている。

・デジタルまたは電子システムは、対象における1つ以上の臨床エンドポイントを評価するように設定されている。例えば、システムは、対象が完了するための1つ以上の質問票または課題を含み得る。結果は、対象の医師及び／または療法士に利用可能であり得る。

【0260】

いくつかの実施形態では、デジタルまたは電子システムは、携帯電話またはコンピュータ上で使用するための「アプリ」である。いくつかの実施形態では、デジタルまたは電子システムは、ウェブサイトである。いくつかの実施形態では、デジタルまたは電子システムは、対象と療法士との間のリアルタイムの通信を可能にする「チャット」機能を含む。いくつかの実施形態では、ウェブサイトは、療法士がビデオ通信を使用して対象と通信することを可能にするビデオ通話機能を備える。いくつかの実施形態では、デジタルまたは電子システムは、単一の療法士が、1人以上の対象に同時にまたは同時期に心理的支援を提供することを可能にするように設定されている。

【0261】

いくつかの実施形態では、心理的支援セッションは、事前に録音され（例えば、音声またはビデオ録画）、デジタルまたは電子システムを介して対象の都合で使用するために対象に提供され得る。

【0262】

管理施設、「セットとセッティング」

本明細書で使用される場合、「セットとセッティング」という用語は、対象の見方（「セット」）ならびにユーザがサイロシビンセッションを有する身体的及び社会的な環境（「セッティング」）を指す。いくつかの実施形態では、サイロシビンは、特定のセットとセッティングにおいて投与され得る。いくつかの実施形態では、セットとセッティングは、可能な範囲内で、サイロシビンセッションの治療上の利益を最大化するように制御される。

【0263】

いくつかの実施形態では、サイロシビンは、サイロシビン投与のために具体的に設計された施設においてによって投与される。対象が安全かつ快適であると感じる施設における対象へのサイロシビンの投与は、対象の不安を和らげるのに役立ち得、最大限の臨床的利益を促進し得る。サイロシビンは、例えば、対象の自宅または臨床施設で対象に投与してもよい。

【0264】

いくつかの実施形態では、サイロシビンは、実質的に非臨床的な外観を有する施設（例えば、部屋）において対象に投与される。例えば、サイロシビンは、柔らかい家具（例えば、フラシ天張りのソファ、椅子、もしくは枕）及び／または植物を備える部屋において投与することができる。いくつかの実施形態では、部屋は、落ち着いた色（例えば、灰色、鈍色、または不飽和色）を使用して装飾され得る。いくつかの実施形態では、部屋内の光は、薄暗くされ、及び／または光レベルは、比較的強く保たれるか、または調整される。いくつかの実施形態では、室内照明は、強度及び／または色について調整される。いくつかの実施形態では、仮想現実または拡張現実システム（例えば、ビジュアル／グラフィカル及び聴覚出力を有するコンピュータ）が、使用される。いくつかの実施形態では、部屋は、音響システム、例えば、高解像度の音響システムを備える。いくつかの実施形態では、音響システムは、同時の周囲及びイヤホンの聴取を可能にすることができる。いくつかの実施形態では、対象は、有意義な写真または物体を投与室に持ち込み得る。

【0265】

いくつかの実施形態では、部屋は、ソファを備える。いくつかの実施形態では、部屋は、ベッドを備える。いくつかの実施形態では、部屋は、2、3、4、5、6、7、8、9、または10のソファまたはベッドなどの1つを超えるソファまたはベッドを備える。いくつかの実施形態では、対象は、サイロシビンの投与の直後に、約4～8時間、またはそ

のかなりの割合でソファまたはベッドに座るか、またはそれに横たわる。いくつかの実施形態では、対象は、サイロシピンの投与の直後に、約4～8時間、またはそのかなりの割合で音楽を聴く。いくつかの実施形態では、対象は、サイロシピンの投与の直後に、約4～8時間、またはそのかなりの割合でアイマスクを着用する。いくつかの実施形態では、対象は、加重ブランケットが提供される。

【0266】

いくつかの実施形態では、各対象は、サイロシピンセッション中に1名の療法士の指導を受ける。いくつかの実施形態では、各対象は、2名の療法士、3名の療法士、4名の療法士、または5名の療法士などの、サイロシピンセッション中に1名を超える療法士の指導を受ける。いくつかの実施形態では、1名の療法士は、複数の対象を有し、各対象は、サイロシピンセッションに参加している。例えば、1名の療法士が、2名、3名、4名、5名、6名、7名、8名、9名、または10名の対象を指導することができる。

10

【0267】

本開示の実施形態は、様々な経頭蓋磁気刺激（TMS）方法及びプロトコル、例えば、1つ以上の投薬（複数可）の前または後、バイオフィードバック装置などを含む、投薬／投与を伴う追加のツール及び／または技術（複数可）の使用を含む。

【0268】

いくつかの実施形態は、デジタルヘルスプロダクトまたはデジタルソリューションと共使用することができる。本開示の教示は、かかるデジタルヘルスプロダクト及び／または関連するデジタルバイオマーカーを、前治療、治療中、及び／または治療後の患者のモニタリング及び管理のための診断及び／または予後評価ツールとして利用することを含む。デジタルバイオマーカーは、非限定的な例として、電話／電子メール／テキストの数及び／または時間、テキスト通信における単語の長さ、使用されたジェスチャー（タップ、スワイプ、またはその他）、ジャイロスコープから得られた情報、例えば、電話の向き、電話の加速、キーストロークパターン、GPSからの位置から得られた情報、顔の表情及び／またはマイクロ表現、音声もしくはボーカルマーカー、自然言語処理、ソーシャルメディア使用、睡眠パターン、使用もしくは使用されていない特定の単語もしくは絵文字、及び／または同様のものを含み得る。例えば、一実施形態では、デジタルヘルスプロダクトは、コンプライアンスの追跡として、投薬量及び／または投薬頻度、再投薬の必要性の指標、再投薬量、警報または警告を決定するために利用され得る。

20

30

【0269】

いくつかの実施形態では、治療方法は、対象または患者に対してクリアランス時間を提供することを含むことができ、そのような1つ以上の薬剤は、対象／患者の系に存在しないか、またはそれから実質的に除去される。例えば、治療方法は、投与時に、対象が、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、選択的ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、三環式抗うつ剤、モノアミン酸化酵素阻害剤及び／または抗精神病薬などの他のセロトニン剤を服用していないように構成することができる。いくつかの実施形態では、治療方法は、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、選択的ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、三環式抗うつ剤、及び／またはモノアミン酸化酵素阻害剤を含むがこれらに限定されない1つ以上の薬剤と同時に治療することを含む。いくつかの実施形態では、本方法は、対象または患者が、例えば、サイロシピンを受容する前、その直前、及び／または同時の期間中、ベンゾジアゼピン類、カンナビジオール（CBD）及び／または他のカンナビノイド（例えば、THC（テトラヒドロカンナビノール）、THCA（テトラヒドロカンナビノール酸）、CBD（カンナビジオール）、CBDA（カンナビジオール酸）、CBN（カンナビノール）、CBG（カンナビゲロール）、CBC（カンナビクロメン）、CBL（カンナビシクロル）、CBV（カンナビバリン）、THCV（テトラヒドロカンナビバリン）、CBDV（カンナビジバリン）、CBCV（カンナビシクロメバリン）、CBGV（カンナビゲロバリン）、CBGM（カンナビゲロールモノメチルエーテル）、CBE（カンナビエルソイン）、CBT（カンナビシトラン）、及び／または同様のもの）マグネシウム、レボメフォルリク酸を含むがこれらに限定されない、併用化合物または薬物を服用するよう

40

50

な治療を含む。

【0270】

いくつかの実施形態では、本方法は、対象が1つ以上の薬物を服用していない、特に、開示されるサイロシビン化合物の投与の少なくとも2日間、少なくとも3日間、少なくとも4日間、少なくとも5日間、少なくとも6日間、少なくとも1週間、少なくとも2週間、3週間、または4週間前に1つ以上のセロトニン作動性薬物を服用していないような治療を含む。

【0271】

いくつかの実施形態では、方法及び／または治療は、比較的大きな単回用量または複数回用量（数日～数週間間隔で与えられる）の投与前及び／または投与後の準知覚投薬（例えば、3mg未満、2.5mg、2mg、1.5mg、1mg、0.9mg、0.8mg、0.7mg、0.6mg、0.5mg、0.4mg、0.3mg、0.2mg、または0.1mgの用量）を含むことができ、比較的大きな単回用量または複数回用量は、5mg以上、10mg以上、15mg以上、20mg以上、25mg以上、30mg以上、35mg以上、40mg以上、45mg以上、50mg以上のうちの1つ以上である。

【0272】

本開示の実施形態は、例えば、サイロシビンによる治療前、治療中及び／または治療後に患者管理のための診断及び／または予後ツールとしてのデジタルバイオマーカーを利用する方法を含み、デジタルバイオマーカーは、実行機能、認知制御、作業記憶、処理速度、及び／または感情価に関連する1つ以上のバイオマーカーである。

【0273】

いくつかの実施形態では、デジタルバイオマーカーは、スワイプ、タップ、及び他のタッチスクリーン活動などのスマートフォン使用におけるパターンから特定され、非限定的な例として、以下のうちの1つ以上に開示されるものを含め、認知及び気分などの主体状態の測定値を提供するように科学的に検証され得、これらの各々は、あらゆる目的のために参照により本明細書に明示的に組み込まれる：US2017/0086727、US2017/0258382、US2017/0258383、US2017/0287348、US10/148534、US97/37759、及び／またはUS10/231651。

【0274】

治療前、治療中、及び／または治療後の患者管理のための診断及び／または予後ツールとして機能し得るバイオマーカーは、以下、電話／電子メール／テキストの数及び／または時間、テキスト通信における単語の長さ、使用されたジェスチャー（タップ、スワイプ、またはその他）、ジャイロスコープから得られた情報、例えば、電話の向き、電話の加速、キーストロークパターン、GPSからの位置から得られた情報、顔の表情及び／またはマイクロ表現、音声もしくはボーカルマーカー、自然言語処理、ソーシャルメディア使用、睡眠パターン、使用もしくは使用されていない特定の単語もしくは絵文字、及び／または同様のものを含み得る。いくつかの実施形態では、健康コンポーネント及び／または接続された生体モニター及び／またはスマートデバイス／ウェアラブルは、診断及び／または予後出力において使用される情報を収集するために利用され得る。例えば、いくつかの実施形態では、心拍数モニターまたは同様のデバイスは、対象のデータを収集することができ、心拍数変動（例えば、US10058253に開示され、この全体が参照により本明細書に組み込まれる）が、対象の現在の感情状態、感情状態の相対的な変化などに関連する測定基準を評価／決定するために使用することができ、これは、新しいまたは後続の治療計画を決定する、治療計画を調整するなどを使用することができる。

【0275】

本開示のさらなる態様に従い、中枢神経系障害の治療前、治療中、及び／または治療後の対象を評価して、サイロシビン治療またはさらなるサイロシビン治療を提供するかどうかを判定する方法であって、実行機能、認知制御、作業記憶、処理速度、及び感情価に関連する1つ以上のバイオマーカーをモニタリングすることと、転帰に基づいて治療を決定

することと、を含む、方法が提供される。この方法は、初めてまたはその後サイロシピンを投与するステップをさらに含むことができる。

【0276】

いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、スワイプ、タップ、及び他のタッチスクリーン活動などのスマートフォン使用におけるパターンから特定され、認知及び気分の測定値を提供するように科学的に検証される。例えば、いくつかの例では、パターンは、以下、電話／電子メール／テキストの数及び／または時間、テキスト通信における単語の長さ、使用されたジェスチャー（タップ、スワイプ、またはその他）、ジャイロスコープから得られた情報、例えば、電話の向き、電話の加速、キーストロークパターン、GPSからの位置から得られた情報、顔の表情及び／またはマイクロ表現、音声もしくはボーカル

10

【0277】

実施形態は、中枢神経系障害の治療前、治療中、及び／または治療後の対象を評価して、サイロシピン治療またはさらなるサイロシピン治療を提供するかどうかを判定する方法であって、実行機能、認知制御、作業記憶、処理速度、及び感情価に関連する1つ以上のバイオマーカーをモニタリングすることと、転帰に基づいて治療を決定することと、を含み、この方法は、サイロシピンを初めてまたはその後投与することをさらに含み得る。

【0278】

いくつかの実施形態では、本開示は、2人以上の対象を治療することを提供し、この方法は、各対象に、治療有効用量のサイロシピンを同時にまたは実質的に同じ時間に投与する（例えば、互いに数分以内、互いに5、10、15、20、25、または30分以内に投与する）ことを含み、各対象は、治療を受けている他の対象も認識している。いくつかの実施形態では、対象は、同じ部屋にいる。いくつかの実施形態では、対象は、異なる部屋にいる。

20

【0279】

いくつかの実施形態では、本開示は、対象を治療する方法であって、対象に、治療有効用量のサイロシピンを投与することと、仮想現実／没入型仮想現実感デジタルツールを提供することと、を含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、部屋内の光は、薄暗くされ、及び／または光レベルは、比較的強く保たれるか、または調整される。いくつかの実施形態では、暗くされた眼鏡またはアイシェードが、提供される。いくつかの実施形態では、室内照明は、強度及び／または色について調整される。いくつかの実施形態では、仮想現実または拡張現実システム（例えば、ビジュアル／グラフィカル及び聴覚出力を有するコンピュータ）が、使用される。

30

【0280】

被験者

いくつかの実施形態では、対象は、男性である。いくつかの実施形態では、対象は、女性である。いくつかの実施形態では、女性対象は、妊娠中または産後である。いくつかの実施形態では、対象は、抗うつ剤または抗てんかん薬などの医薬品の使用を減少または排除することを試みている。いくつかの実施形態では、対象は、妊娠する前、手術もしくは他の医療処置を受ける前、または異なる医薬品の使用を開始する前に、医薬品の使用を減少または排除しようとしている。

40

【0281】

対象は、老年対象、小児対象、10代の対象、若年成人の対象、または中年の対象であり得る。いくつかの実施形態では、対象は、約18歳未満である。いくつかの実施形態では、対象は、少なくとも約18歳である。いくつかの実施形態では、対象は、約5～10歳、約10～15歳、約15～20歳、約20～25歳、約25～30歳、約30～35歳、約35～40歳、約40～45歳、約45～50歳、約50～55歳、約55～60歳、約60～65歳、約65～70歳、約70～75歳、約75～80歳、約85～90歳、約90～95歳、または約95～100歳である。

50

【0282】

対象は、慢性疾患または末期疾患を有し得る。いくつかの実施形態では、対象は、生活を変える病気または状態（手足の喪失または失明の発症など）を有し得る。

【0283】

対象は、疾患、障害、または状態と最近診断されている場合がある。例えば、対象は、1カ月以内、3カ月以内、6カ月以内、または1年以内に診断され得る。いくつかの実施形態では、対象は、少なくとも6か月、少なくとも1年、少なくとも3年、少なくとも5年、または少なくとも10年などの長期間、疾患、障害、または状態を有して生活している場合がある。

【0284】

いくつかの実施形態では、対象は、ステージ4または末期がん患者などのがん患者であり得る。いくつかの実施形態では、対象は、1年未満、6か月未満、または3か月未満などの限られた生存時間を有すると判定されている場合がある。

【0285】

対象は、サイケデリック薬をこれまでに服用したことがあるか、またはサイケデリック薬物をこれまでに服用したことがなくてもよい。例えば、対象は、サイロシビン、サイロシビンキノコ（「マジックキノコ」）、LSD（リゼルグ酸ジエチルアミドまたは酸）、メスカリン、またはDMT（N，N-ジメチルトリプタミン）をこれまでに服用したことがあっても、服用したことがなくてもよい。

【0286】

いくつかの実施形態では、対象は、1つ以上のセロトニン作動性抗うつ剤（例えば、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI））をこれまでに服用したことがあってもよい。いくつかの実施形態では、対象は、セロトニン作動性抗うつ剤をこれまでに服用したことがない。いくつかの実施形態では、対象は、サイロシビンを受ける前に、少なくとも2週間、少なくとも4週間、または少なくとも6週間、いかなるセロトニン作動性抗うつ剤も服用していない。

【0287】

いくつかの実施形態では、対象は、電気けいれん療法（ECT）をこれまでに受けたことがあってもよい。いくつかの実施形態では、対象は、サイロシビンを受ける前に、少なくとも2週間、少なくとも4週間、または少なくとも6週間、いかなるECTも受けたことがない。

【0288】

対象は、対象が特定の医学的療法（SSRIまたはECTなど）を受けることを妨げる医学的状态を有し得る。いくつかの実施形態では、対象は、特定の医学的療法（SSRIまたはECTなど）に対する有害反応をこれまでに有したことがあり得る。いくつかの実施形態では、事前の医学的療法（SSRIまたはECTなど）は、対象における疾患、障害、または状態の治療に有効ではなかった。

【0289】

治療される疾患、障害、及び／または状態

治療を必要とする対象を治療する方法であって、対象に、治療有効用量のサイロシビンを投与することを含む、方法が、本明細書に提供される。

【0290】

本明細書に記載の方法は、種々の疾患、障害、または状態の特定の精神医学的及び神経学的態様を含む疾患、障害、及び状態を治療するために使用され得る。

【0291】

いくつかの実施形態では、本開示は、治療を必要とする対象を治療する方法を提供し、本方法は、対象に、治療有効用量のサイロシビンまたはその活性代謝産物を投与することを含み、対象は、以下の疾患、障害、または状態、すなわち重篤気分調節障害、大うつ病性障害（MDD）、治療抵抗性うつ病、持続性抑うつ障害（気分変調症）、月経前不快気分障害、物質／薬剤誘発性抑うつ障害、分娩後うつ病、別の医学的状态に起因する抑うつ

10

20

30

40

50

障害、分離不安障害、選択的無言症、特定恐怖症、社会不安障害（社会恐怖症）、パニック障害、パニック障害、広場恐怖症、全般性不安障害、物質－薬剤誘発性不安障害、別の医学的状态に起因する不安障害、身体症状障害、病気不安障害（心気症）、転換性障害（機能性神経症状障害）、虚偽性障害、心的外傷後ストレス障害（PTSD）、適応障害、急性苦痛障害、強迫性障害、身体醜形障害、ホーディング障害、抜毛癖（抜毛）障害、擦りむき（皮膚むしり）障害、物質／薬物誘発性強迫性及び関連障害、別の医学的状态に起因する強迫性及び関連障害、物質関連障害、アルコール関連障害、大麻関連障害、幻覚剤関連障害、吸入剤関連障害、コカイン関連の障害、オピオイド関連障害、鎮静剤関連、睡眠剤関連、または抗不安剤関連障害、刺激剤関連障害、タバコ関連障害、非物質関連障害（ギャンブルまたはゲーム障害）、片頭痛、慢性群発性頭痛などの群発性頭痛、周期的嘔吐、緊張型頭痛、不全失語症、異食症、神経性拒食症、神経性過食症、過食性障害、反抗的行為障害、間欠性爆発性障害、行為障害、反社会的人格障害、精神病質、放火癖、または窃盗癖、のうちの少なくとも1つ以上を有する。

10

【0292】

いくつかの実施形態では、本開示は、治療を必要とする対象を治療する方法を提供し、本方法は、対象に、治療有効用量のサイロシピンを投与することを含み、対象は、以下の疾患、障害、または状態、すなわちアルツハイマー病、レビー小体、外傷性脳損傷、プリオン病、HIV感染症、パーキンソン病、ハンチントン病に起因する神経認知障害、脳震盪、慢性外傷性脳症（CTE）、言語障害、発話障害（音声障害）、小児期発症性流動性障害（吃音）、社会的（実用的）コミュニケーション障害、トゥレット障害、持続性（慢性）運動または声帯チック障害、既知の生理学的状態に起因する健忘障害（おそらくはECTショック抵抗性対象における）、一過性脳虚血発作、脳梗塞、脳出血、進行性多核眼筋麻痺、または逆行性健忘、のうちの少なくとも1つを有する。

20

【0293】

いくつかの実施形態では、本開示は、治療を必要とする対象を治療する方法を提供し、本方法は、対象に、治療有効用量のサイロシピンを投与することを含み、対象が、以下の疾患、障害、または状態、すなわち自閉症、自閉症スペクトラム障害、または反社会的人格障害、のうちの少なくとも1つを有する。

【0294】

いくつかの実施形態では、本開示は、治療を必要とする対象を治療する方法を提供し、本方法は、対象に、治療有効用量のサイロシピンを投与することを含み、対象が、以下の疾患、障害、または状態、すなわち注意欠陥／多動性障害、他の特定の注意欠陥／多動性障害、または特定されていない注意欠陥／多動性障害、のうちの少なくとも1つを有する。

30

【0295】

いくつかの実施形態では、本開示は、治療を必要とする対象を治療する方法を提供し、本方法は、対象に、治療有効用量のサイロシピンを投与することを含み、対象が、以下の疾患、障害、または状態、すなわち統合失調性（人格）障害、妄想性障害、統合失調症、または統合失調性感情障害、のうちの少なくとも1つを有する。

【0296】

いくつかの実施形態では、本開示は、治療を必要とする対象を治療する方法を提供し、本方法は、対象に、治療有効用量のサイロシピンを投与することを含み、対象が、以下の疾患、障害、または状態、不眠障害、過眠障害、ナルコレプシー、または原発性中枢性睡眠時無呼吸症、のうちの少なくとも1つを有する。

40

【0297】

いくつかの実施形態では、本開示は、治療を必要とする対象を治療する方法を提供し、本方法は、対象に、治療有効用量のサイロシピンを投与することを含み、対象が、以下の疾患、障害、または状態、統合失調症性人格障害、統合失調症型人格障害、反社会的人格障害、境界性人格障害、または強迫性人格障害、のうちの少なくとも1つを有する。

【0298】

50

いくつかの実施形態では、本開示は、治療を必要とする対象を治療する方法を提供し、本方法は、対象に、治療有効用量のサイロシピンを投与することを含み、対象が、以下の疾患、障害、または状態、すなわち女性の性的興味／性的興奮障害、男性の性的欲求低下障害、及び過度の性的衝動、のうちの少なくとも1つを有する。

【0299】

いくつかの実施形態では、本開示は、治療を必要とする対象を治療する方法を提供し、本方法は、対象に、治療有効用量のサイロシピンを投与することを含み、対象が、以下の疾患、障害、または状態、双極性障害Ⅰ型、双極性障害Ⅱ型、または気分循環性障害。

【0300】

いくつかの実施形態では、本開示は、治療を必要とする対象を治療する方法を提供し、本方法は、対象に、治療有効用量のサイロシピンを投与することを含み、対象が、以下の疾患、障害、または状態、すなわち加齢関連聴力損失または耳鳴、のうちの少なくとも1つを有する。

【0301】

いくつかの実施形態では、本開示は、治療を必要とする対象を治療する方法を提供し、本方法は、対象に、治療有効用量のサイロシピンを投与することを含み、対象が、以下の疾患、障害、または状態、多発性硬化症、脳神経障害、視神経脊髄炎、ベル麻痺、ギランバレー症候群、中枢神経系の脱髄性疾患、または慢性炎症性脱髄性多発神経炎。

【0302】

いくつかの実施形態では、本開示は、治療を必要とする対象を治療する方法を提供し、本方法は、対象に、治療有効用量のサイロシピンを投与することを含み、対象は、幻想痛、慢性痛、または別の疾患もしくは障害と関連する疼痛などの疼痛に苦しんでいる。

【0303】

いくつかの実施形態では、本開示は、治療を必要とする対象を治療する方法を提供し、本方法は、対象に、治療有効用量のサイロシピンを投与することを含み、対象が、以下の疾患、障害、または状態、すなわち脊髄症、外傷性脳損傷、知的障害、躁病、神経変性、性的倒錯障害（例えば、小児性愛障害）、自殺行動障害、非自殺性自傷行為障害、持続性複雑死障害、胃腸管関連疾患（例えば、IBS）、てんかん、鎌状赤血球病、ロックイン症候群、レストレスレッグス症候群、脳卒中（虚血性脳卒中もしくは出血性脳卒中など）、または筋萎縮性側索硬化症（ALS）、のうちの少なくとも1つを有する。

【0304】

いくつかの実施形態では、本開示は、対象を治療する方法を提供し、本方法は、対象に、治療有効用量のサイロシピンを投与することを含み、投与後、対象は、認知の改善を示す。いくつかの実施形態では、認識の改善は、注意、エピソード記憶、作業記憶、空間記憶、社会的認知、実行機能、及び／または認知の柔軟性の改善である。

【0305】

いくつかの実施形態では、本開示は、治療を必要とする対象を治療する方法を提供し、本方法は、対象に、治療有効用量のサイロシピンを投与することを含み、対象は、治療抵抗性うつ病（TRD）を有する。

【0306】

いくつかの実施形態では、本開示は、治療を必要とする対象を治療する方法を提供し、本方法は、対象に、治療有効用量のサイロシピンを投与することを含み、対象は、大うつ病性障害（MDD）を有する。

【0307】

前治療及び併用療法

いくつかの実施形態では、治療を必要とする対象にサイロシピンを投与することを含む治療方法は、サイロシピンの投与前に、対象をマグネシウムで前治療することをさらに含む。場合によっては、マグネシウムは、サイロシピンの投与前、少なくとも1日、少なくとも2日、少なくとも3日、少なくとも4日、少なくとも5日、少なくとも6日、少なくとも1週間、少なくとも2週間、少なくとも3週間、少なくとも4週間、少なくとも5週

10

20

30

40

50

間、または少なくとも6週間、毎日投与される。いくつかの実施形態では、1日あたり約10mg～約500mgのマグネシウムが、対象に投与される。いくつかの実施形態では、1日あたり約30mg、約75mg、約80mg、約130mg、約240mg、約310mg、約320mg、約360mg、約410mg、約400mg、または約420mgが、対象に投与される。いくつかの実施形態では、マグネシウムは、サイロシビンと同じ日に対象に投与される。いくつかの実施形態では、マグネシウムは、サイロシビンの投与の直前、同時に、または直後に対象に投与される。いくつかの実施形態では、マグネシウムサプリメントは、対象のマグネシウムの血中濃度が約1.5～約2.5mEq/Lであるまで対象に投与される。いくつかの実施形態では、対象のマグネシウムの血中濃度が約1.5～約2.5mEq/L未満である場合、サイロシビンは、対象に投与されない。

10

【0308】

いくつかの実施形態では、治療を必要とする対象にサイロシビンを投与することを含む治療方法は、サイロシビンの投与前に、対象をナイアシンで前治療することをさらに含む。場合によっては、ナイアシンは、サイロシビンの投与前、少なくとも1日、少なくとも2日、少なくとも3日、少なくとも4日、少なくとも5日、少なくとも6日、少なくとも1週間、少なくとも2週間、少なくとも3週間、少なくとも4週間、少なくとも5週間、または少なくとも6週間、毎日投与される。いくつかの実施形態では、1日あたり約1mg～約5,000mg、例えば、約1mg～約50mg、約10mg～約100mg、約100mg～約200mg、約1mg～約200mg、約100mg～約200mg、約10mg～約50mg、約10mg～約35mg、約100mg～約500mg、または約1,000mg～約3,000mgのナイアシンが、対象に投与される。いくつかの実施形態では、1日あたり約10mg、約14mg、約15mg、約16mg、約20mg、約30mg、約35mg、約50mg、約60mg、約75mg、約100mg、約200mg、約250mg、約300mg、約350mg、約400mg、約450mg、約500mg、約550mg、約600mg、約650mg、約700mg、約750mg、約800mg、約850mg、約900mg、約950mg、約1000mg、約1500mg、約2000mg、約2500mg、または約3000mgのナイアシンが、対象に投与される（同時に、過剰のナイアシンからのいかなる毒性曝露を回避する）。いくつかの実施形態では、ナイアシンは、成分／要素として、例えば、乱用のリスクを低減する及び／または有効性を改善するために含まれる。いくつかの実施形態では、ナイアシンは、サイロシビンと同じ日に対象に投与される。いくつかの実施形態では、ナイアシンは、サイロシビンの投与の直前、同時に、または直後に対象に投与される。

20

30

【0309】

いくつかの実施形態では、サイロシビンは、1つ以上の追加の療法剤と組み合わせて対象に投与される。いくつかの実施形態では、サイロシビンは、SSRI、三環式抗うつ剤（TCA）、モノアミンオキシダーゼ阻害剤（MAOI）、またはセロトニンノルエピネフリン再取り込み阻害剤（SNRI）などの1つ以上の抗うつ剤または抗不安薬と組み合わせて対象に投与される。

【0310】

いくつかの実施形態では、本開示は、サイロシビンによる治療を受ける対象における不安を低減する方法を提供し、本方法は、対象に、i) サイロシビンまたはその前駆体もしくは誘導体、及びii) 1つ以上のベンゾジアゼピン類を投与することを含む。

40

【0311】

いくつかの実施形態では、1つ以上のベンゾジアゼピン類が、対象に、サイロシビンまたはその前駆体もしくは誘導体と同時に、またはそれとほぼ同時に投与される。いくつかの実施形態では、1つ以上のベンゾジアゼピン類が、サイロシビンまたはその前駆体もしくは誘導体の投与前に、例えば、対象に、サイロシビンまたはその前駆体もしくは誘導体の投与の約10分、約15分、約20分、約30分、約45分、約60分、約75分、約90分、約105分、約120分、約150分、または約180分前に投与される。いく

50

つかの実施形態では、1つ以上のベンゾジアゼピン類が、サイロシビンまたはその前駆体もしくは誘導体の投与後に、例えば、対象に、サイロシビンまたはその前駆体もしくは誘導体の投与から約10分、約15分、約20分、約30分、約45分、約60分、約75分、約90分、約105分、約120分、約150分、または約180分後に投与される。

【0312】

いくつかの実施形態では、1つ以上のベンゾジアゼピン類が、典型的な用量の約10%、20%、25%、30%、40%、50%、または75%などの不安を治療するために典型的に使用される用量よりも低い用量で投与される。いくつかの実施形態では、1つ以上のベンゾジアゼピン類が、不安を治療するために典型的に使用される用量とほぼ等しい用量で投与される。いくつかの実施形態では、1つ以上のベンゾジアゼピン類が、典型的な用量の約125%、150%、175%、200%、250%、または300%などの不安を治療するために典型的に使用される用量よりも高い用量で投与される。いくつかの実施形態では、1つ以上のベンゾジアゼピン類が、対象に経口投与される。

10

【0313】

いくつかの実施形態では、ベンゾジアゼピン類は、アジナゾラム、アルプラゾラム、ベンタゼパム、ブレタゼニル、プロマゼパム、プロチゾラム、カマゼパム、クロルジアゼポキシド、シナゼパム、シノラゼパム、クロバザム、クロナゼパム、クロナゾラム、クロラゼパート、クロチアゼパム、クロキサゾラム、デロラゼパム、デスクロロエチゾラム、ジアゼパム、ジクラゼパム、エスタゾラム、カルフルゼブ酸エチル、ロフラゼブ酸エチル、エチゾラム、フルアルプラゾラム、フルプロマゼパム、フルプロマゾラム、フルクロチゾラム、フルニトラゼパム、フルニトラゾラム、フルラゼパム、フルタゾラム、フルトプラゼパム、ハラゼパム、ケタゾラム、ロプラゾラム、ロラゼパム、ロルメタゼパム、メクロナゼパム、メダゼパム、メチゾラム、メキサゾラム、ミダゾラム、ニフォキシパム、ニメタゼパム、ニテマゼパム、ニトラゼパム、ニトラゾラム、ノルジアゼパム、ノルフルラゼパム、オキサゼパム、フェナゼパム、ピナゼパム、プラゼパム、プレマゼパム (premazeepam)、ピラゾラム、クアゼパム、リルマザフォン、テマゼパム、テトラゼパム、及びトリアゾラムからなる群から選択される。

20

【0314】

ある特定の実施形態では、患者は、本明細書に記載のサイロシビンまたはその前駆体もしくは誘導体を、1つ以上の5-HT_{2A}特異的アンタゴニスト及び／または逆アゴニストと共に投与される。いくつかの実施形態では、患者は、サイロシビンまたはその前駆体もしくは誘導体、ならびに1つ以上の5-HT_{2A}特異的アンタゴニスト及び／または逆アゴニストを同時に投与される。他の実施形態では、患者は、サイロシビン投与前、約10分、約15分、約20分、約30分、約45分、約60分、約75分、約90分、約105分、約120分、約150分、または約180分などであるが、これらに限定されない、サイロシビン投与前に、1つ以上の5-HT_{2A}特異的アンタゴニスト及び／または逆アゴニストを投与される。いくつかの実施形態では、患者は、サイロシビン投与後、約10分、約15分、約20分、約30分、約45分、約60分、約75分、約90分、約105分、約120分、約150分、または約180分などであるが、これらに限定されない、サイロシビン投与後に、1つ以上の5-HT_{2A}特異的アンタゴニスト及び／または逆アゴニストを投与される。

30

40

【0315】

ある特定の実施形態では、1つ以上の5-HT_{2A}特異的アンタゴニスト及び／または逆アゴニストは、典型的に使用される用量よりも低い用量、例えば、典型的な用量の約10%、約20%、約25%、約30%、約40%、約50%、または約75%で投与される。他の実施形態では、1つ以上の5-HT_{2A}特異的アンタゴニスト及び／または逆アゴニストは、典型的に使用される用量と同等である用量で投与される。さらに他の実施形態では、1つ以上の5-HT_{2A}特異的アンタゴニスト及び／または逆アゴニストは、典型的に使用される用量よりも高い用量、例えば、典型的な用量の約125%、約150%

50

、約 175%、約 200%、約 250%、または約 300% で投与される。

【0316】

好適な 5-HT_{2A} アンタゴニストには、トラゾドン、ミルタザピン、メーターゴリン、ケタンセリン、リタンセリン、ネファゾドン、クロザピン、オランザピン、ケチアピン、リスペリドン、アセナピン、MDL-100907、シプロヘプタジン、ピゾチフェン、LY-367,265、2-アルキル-4-アリアル-テトラヒドロ-ピリミド-アゼピン、9-アミノメチル-9,10-ジヒドロアントラセン (AMDA)、ハロペリドール、クロルプロマジン、ヒドロキシジン (アタラックス)、5-MeO-NBpBrT、ナイアプラジン、アルタンセリン、アリピプラゾール、エトペリドン、セトペロン、クロルプロチキセン、シナセリン、アダタンセリン、メディフォックスアミン、ラウウォルシン、フェノキシベンザミン、ブルバンセリン、デラムシクラン、ネロタンセリン、ルバゾドン、メピプラゾール、キシラミジン、R-(+)-アルファ-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェネチル)]-4-ピペリジンメタノール (M100907)、ミアンセリン、AT 1015、DV 7028、エプリバンセリン、4F 4PP、ファナセリン、アルファ-フェニル-1-(2-フェニルエチル)-4-ピペリジンメタノール (MDL 11,939)、メルペロン、メスレルギン、パリペリドン、1-[2-(3,4-ジヒドロ-1H-2-ベンゾピラン-1-イル)エチル]-4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン二塩酸塩 (PNU 96415E)、(2R,4R)-5-[2-[2-[2-(3-メトキシフェニル)エチル]フェノキシ]エチル]-1-メチル-3-ピロリジノール (R-96544)、サルボグレラート、スピペロン、ジブラシドン、ゾテピン、及び 7-[4-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-1-ピペラジニル]カルボニル]-1H-インドール-3-カルボニトリル (EMD 281014) が含まれるが、これらに限定されない。

【0317】

好適な 5-HT_{2A} 逆アゴニストには、AC-90179、ネロタンセリン (APD-125)、エプリバンセリン、ピマバンセリン (ACP-103)、及びボリナセリンが含まれるが、これらに限定されない。

【0318】

ある特定の実施形態では、5-HT_{2A} アンタゴニストは、表 F の化合物から選択される。

10

20

30

40

50

【表 7】

表 F:5-HT2A アンタゴニスト

アセプロマジン	イミプラミン
アゴメラチン	リスリド
アミトリプチリン	ロキサピン
アモキサピン	ルラシドン
アンペロジド	メソリダジン
APD791	メトトリメプラジン
アリピプラゾール	メチルセルギド
アリピプラゾールラウロキシル	ミアンセリン
ブロナンセリン	ミルタザピン
ブレクスピプラゾール	ネファゾドン
ブトリプチリン	ノルトリプチリン
カプトディウム	オランザピン
カリプラジン	バリペリドン
クロルプロマジン	ピマバンセリン
クロルプロチキセン	ピゾチフェン
シニタプリド	プロマジン
シタロプラム	プロピオマジン
クロミプラミン	PRX-08066
クロザピン	クエチアピン
シクロベンザプリン	リスペリドン
シプロヘブタジン	セルチンドール
デラムシ克蘭	チオプロペラジン
デシプラミン	チオリダジン
ドスレピン	トラマドール
ドキセピン	トラゾドン
エピナスチン	トリフルプロマジン
エスミルタザピン	トリミプラミン
エトペリドン	YKP-1358
フリバンセリン	ヨヒンビン
フルオキセチン	ジプラシドン
フルペンチキソール	ゾテピン
フルスピリレン	ズクロペンチキソール
イロペリドン	

10

20

30

40

【0319】

いくつかの実施形態では、本開示は、サイロシビンによる治療を受ける患者における外傷性サイケデリック経験に関連する負の副作用を軽減する方法を提供し、本方法は、患者に、i) サイロシビンまたはその前駆体もしくは誘導体、及び ii) 1つ以上のカンナビノイドまたはカンナビノイド誘導体を投与することを含む。

【0320】

いくつかの実施形態では、カンナビノイドは、THC（テトラヒドロカンナビノール）、THCA（テトラヒドロカンナビノール酸）、CBD（カンナビジオール）、CBDA（カンナビジオール酸）、CBN（カンナビジオール）、CBG（カンナビゲロール）、

50

CBC（カンナビクロメン）、CBL（カンナビシクロル）、CBV（カンナビバリン）、THCV（テトラヒドロカンナビバリン）、CBDV（カンナビジバリン）、CBCV（カンナビクロメバリン）、CBGV（カンナビゲロバリン）、CBGM（カンナビゲロールモノメチルエーテル）、CBE（カンナビエルソイン）、及びCBT（カンナビシトラン）からなる群から選択される。特定の実施形態では、カンナビノイドは、CBD（カンナビジオール）である。

【0321】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の疾患、障害、または状態の少なくとも1つの症状は、サイロシビンの投与から24時間以内に緩和される。いくつかの実施形態では、疾患、障害、または状態の少なくとも1つの症状は、投与から1週間以内に緩和される。いくつかの実施形態では、疾患、障害、または状態の少なくとも1つの症状は、投与から1か月以内に緩和される。いくつかの実施形態では、疾患、障害、または状態の少なくとも1つの症状は、投与から6か月以内に緩和される。いくつかの実施形態では、疾患、障害、または状態の少なくとも1つの症状は、投与から12か月以内に緩和される。

10

【0322】

いくつかの実施形態では、疾患、障害、または状態の少なくとも1つの症状は、サイロシビンの投与後少なくとも1か月間緩和される。いくつかの実施形態では、疾患、障害、または状態の少なくとも1つの症状は、投与後少なくとも3か月間緩和される。いくつかの実施形態では、疾患、障害、または状態の少なくとも1つの症状は、投与後少なくとも6か月間緩和される。いくつかの実施形態では、疾患、障害、または状態の少なくとも1つの症状は、投与後少なくとも12か月間緩和される。

20

【0323】

いくつかの実施形態では、サイロシビンの投与前、疾患、障害、または状態を治療するための他の治療は、対象に施されない。いくつかの実施形態では、サイロシビンの投与後、疾患、障害、または状態を治療するための他の治療は、対象に施されない。

【0324】

サイロシビンの安全性及び有効性

本開示はまた、本明細書に開示されるようなサイロシビンの使用の安全性及び有効性に関する。以下は、本明細書で開示されるように、本明細書で開示されるように投与された、本明細書で開示されるように、サイロシビン、特にサイロシビン製剤の効果を決定するために使用することができる試験の非網羅的なリストである。

30

【0325】

いくつかの実施形態では、空間作業記憶（SWM）試験は、本明細書に開示されるようなサイロシビンの安全性及び有効性を評価するために利用される。SWMは、空間視覚情報の保持及び操作を必要とする。被験者は、画面上の「ボックス」で青いトークンを見つける必要がある。ボックスにトークンが含まれているかどうかを判断するために、それらに触れることによって検索される。トークンが見つかり、それは画面右側の列に「積み重ね」される。被験者は、すべてが位置するまでさらにトークンを検索する。その後、残りのトークンは、これまでにトークンを得ていないボックスにのみ見つかる。被験者は、そのようであることを明示的に伝えられ、トークンが見つかったボックスを再訪すると、この試験の通常の主要指標である「間のエラー」を犯したこととなる。同じ検索で被験者がボックスを再訪した場合は、「内」エラーとしてスコアが付けられる。多くの被験者は、ボックスの配列を体系的に検索する検索戦略を採用する。これはまた、ケンブリッジ神経心理試験自動バッテリーシステムによってスコア化され、「戦略」スコアが得られる。SWMのパフォーマンスは、前頭前皮質、特に背側前頭皮質の損傷によって損なわれる。同様に、健康なボランティアの神経画像診断研究では、SWMのパフォーマンスは、背側及び腹側前頭前皮質の活性化に関連している。この試験は、完了するまで約4分を要する。

40

【0326】

いくつかの実施形態では、サイロシビンの有効性は、エラー間の空間作業記憶（SWM

50

B E) スコアを使用して評価される。いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、被験者の S W M B E スコアが、治療前と比較して、約 5 % ~ 約 1 0 0 %、例えば、約 5 %、約 1 0 %、約 1 5 %、約 2 0 %、約 2 5 %、約 3 0 %、約 3 5 %、約 4 0 %、約 4 5 %、約 5 0 %、約 5 5 %、約 6 0 %、約 6 5 %、約 7 0 %、約 7 5 %、約 8 0 %、約 8 5 %、約 9 0 %、約 9 5 %、または約 1 0 0 % もしくはそれ以上減少する。

【 0 3 2 7 】

いくつかの実施形態では、サイロシビンの有効性は、空間作業記憶戦略 (S W M S) スコアを使用して評価される。いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、被験者の S W M S スコアが、治療前と比較して、約 5 % ~ 約 1 0 0 %、例えば、約 5 %、約 1 0 %、約 1 5 %、約 2 0 %、約 2 5 %、約 3 0 %、約 3 5 %、約 4 0 %、約 4 5 %、約 5 0 %、約 5 5 %、約 6 0 %、約 6 5 %、約 7 0 %、約 7 5 %、約 8 0 %、約 8 5 %、約 9 0 %、約 9 5 %、または約 1 0 0 % もしくはそれ以上減少する。

10

【 0 3 2 8 】

いくつかの実施形態では、急速視覚情報処理 (R V P) 試験が、サイロシビンの安全性及び有効性を評価するために利用される。R V P は、応答精度、目標感度、及び反応時間の測定値を出力する持続的な注意の尺度である。この試験では、被験者は、特定の配列 (例えば、3 - 5 - 7) について 2 ~ 9 桁の数字のストリームを監視し、第 3 の数字の提示後に画面上の応答ボタンにできるだけ早く触れることによって、配列の検出を確認する必要がある。数字を擬似的に提示して、配列の最初の 2 桁が真の標的に続かない「誤報」応答の可能性を作り出す。例えば、3 が 5 に続くが、次いで 7 に続かない場合である。課題を正常に完了するためには、被験者は、数字が表示されるホワイトボックスに注意を継続して払う必要がある。このタスクの成績は、標的の最終桁の提示に対する応答の速度、ならびに被験者の特定の配列を検出する能力によって測定される。この試験は、完了するまで約 7 分を要する。いくつかの実施形態では、急速視覚情報処理試験の成績は、R V P A P r i m e (R P V A) スコアを使用して報告される。より高い R V P A スコアは、より良好な成績を示した。いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、被験者の R V P A スコアが、治療前と比較して、約 5 % ~ 約 3 0 0 %、例えば、約 5 %、約 1 0 %、約 1 5 %、約 2 0 %、約 2 5 %、約 3 0 %、約 3 5 %、約 4 0 %、約 4 5 %、約 5 0 %、約 5 5 %、約 6 0 %、約 6 5 %、約 7 0 %、約 7 5 %、約 8 0 %、約 8 5 %、約 9 0 %、約 9 5 %、約 1 0 0 %、約 1 1 0 %、約 1 2 0 %、約 1 3 0 %、約 1 4 0 %、約 1 5 0 %、約 1 6 0 %、約 1 7 0 %、約 1 8 0 %、約 1 9 0 %、約 2 0 0 %、約 2 1 0 %、約 2 2 0 %、約 2 3 0 %、約 2 4 0 %、約 2 5 0 %、約 2 6 0 %、約 2 7 0 %、約 2 8 0 %、約 2 9 0 %、または約 3 0 0 % もしくはそれ以上増加する。

20

30

【 0 3 2 9 】

いくつかの実施形態では、対連合学習 (P A L) 試験が、サイロシビンの安全性及び／または有効性を評価するために利用される。P A L タスクは、視覚空間記憶の尺度であり、被験者は、視覚刺激が位置する場所を記憶することを要求される。ボックスが画面上に表示され、ランダムな順序で「開く」。それらのうちの 1 つ以上にはパターンが含まれる。次いで、パターンが画面の中央に一度に表示され、被験者は、パターンが元々位置されていたボックスを選択する必要がある。被験者が間違えると、パターンの場所を被験者に再通知するために、ボックスが再び順番に開かれる。より高い難易度を、高機能で健康な個人を試験するために使用することができる。この試験の主要な指標は、エラーの発生数である。この試験は、完了するまで約 8 分を要する。P A L 試験の成功は、側頭葉、特に内嗅皮質の機能的統合性に依存する。いくつかの実施形態では、対連合学習総エラー (調整) (P A L T E A) スコアが、サイロシビンの有効性を評価するために使用される。いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、被験者の P A L T E A スコアが、治療前と比較して、約 5 % ~ 約 1 0 0 %、例えば、約 5 %、約 1 0 %、約 1 5 %、約 2 0 %、約 2 5 %、約 3 0 %、約 3 5 %、約 4 0 %、約 4 5 %、約 5 0 %、約 5 5 %、約 6 0 %、約 6 5 %、約 7 0 %、約 7 5 %、約 8 0 %、約 8 5 %、約 9 0 %、約 9 5 %、または約 1 0 0 % もしくはそれ以上減少する。

40

50

【0330】

いくつかの実施形態では、サイロシビンの有効性及び／または安全性は、認識の柔軟性パネル試験を使用して評価される。

【0331】

いくつかの実施形態では、感情認識タスク（ERT）試験が、サイロシビンの安全性及び／または有効性を評価するために利用される。ERTは、連続して異なる大きさの表情に沿って、表情における6つの基本的な感情を識別する能力を測定する。いくつかの実施形態では、ERTは、以下のプロトコルに従って実施される。被験者は、画面上で、一度に1つずつ、特定の感情を示す実際の個人の顔の特徴に由来するコンピュータによって制作された画像を示す。各顔は、200ミリ秒間表示され、次いで直ちに覆い隠され、被験者は、6つの選択肢（幸せ、悲しみ、怒り、恐怖、驚き、嫌悪）からどの顔が表示されるかを選択する必要がある。被験者が行った正しい応答（感情選択）のERT正答パーセント（ERTPC）を評価する。より高いスコアは、より良好な成績を示す。いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、被験者のERTPCが、治療前と比較して、約5%～約300%、例えば、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約100%、約110%、約120%、約130%、約140%、約150%、約160%、約170%、約180%、約190%、約200%、約210%、約220%、約230%、約240%、約250%、約260%、約270%、約280%、約290%、または約300%もしくはそれ以上増加する。

10

20

【0332】

いくつかの実施形態では、内外次元セットシフト（IED）試験が、サイロシビンの安全性及び／または有効性を評価するために使用される。IEDは、4つの7項目のサブスケールで構成され、それぞれがグローバルコンセプト「共感」の個別の側面をタップする。いくつかの実施形態では、内外次元セットシフト総エラー（IEDYERT）スコアが、サイロシビンの有効性を評価するために使用される。いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、被験者のIEDYERTスコアが、治療前と比較して、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または約100%減少する。

30

【0333】

いくつかの実施形態では、ケンブリッジ試験のワンタッチストッキング（OTS）が、サイロシビンの安全性及び／または有効性を評価するために使用される。OTSは、ハノイの塔試験に基づく実行機能の試験である。それは、空間計画と作業記憶サブドメインの両方を評価する。この試験は、実行するまで約10分を要する。OTS試験は、第一選択で解決されたケンブリッジの問題のワンタッチストッキング（OTSPSFC）スコアを報告する。より高いOTSPSFCスコアは、より良好な実行機能と関連する。いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、被験者のOTSPSFCスコアが、治療前と比較して、約5%～約300%、例えば、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約100%、約110%、約120%、約130%、約140%、約150%、約160%、約170%、約180%、約190%、約200%、約210%、約220%、約230%、約240%、約250%、約260%、約270%、約280%、約290%、または約300%もしくはそれ以上増加する。

40

【0334】

いくつかの実施形態では、言語流暢性が、サイロシビンの安全性及び／または有効性を評価するために使用される。言語流暢性試験では、被験者は、繰り返しなどの特定のスコアルールに従って、1分でできる限り多くの異なるカテゴリーの例（例えば、「動物」）

50

の名前を挙げるように求められる。この試験の実行の成功は、いくつかの認識能力の完全性、特に計画及び作業記憶など、従来は実行機能とみなされていたものに依存する。この試験の主要な指標は、生成された許容できる単語の総数である。いくつかの実施形態では、サイロシビンによる治療後、被験者の言語流暢性カテゴリースコアが、治療前と比較して、約 5 %、約 10 %、約 15 %、約 20 %、約 25 %、約 30 %、約 35 %、約 40 %、約 45 %、約 50 %、約 55 %、約 60 %、約 65 %、約 70 %、約 75 %、約 80 %、約 85 %、約 90 %、約 95 %、約 100 %、約 110 %、約 120 %、約 130 %、約 140 %、約 150 %、約 160 %、約 170 %、約 180 %、約 190 %、約 200 %、約 210 %、約 220 %、約 230 %、約 240 %、約 250 %、約 260 %、約 270 %、約 280 %、約 290 %、または約 300 % もしくはそれ以上改善させる。

10

【0335】

いくつかの実施形態では、ディジットスパンフォワード（DSF）試験が、サイロシビンの安全性及び／または有効性を評価するために使用される。DSF は、数値記憶容量を測定するために使用される。被験者は、一連の桁の配列を聞き、各試行で長さが漸増する配列が試験されて、配列を正しく想起するようにタスクを課される。被験者のスパンは、正確に記憶することができる最長の連続桁数である。ディジットスパンタスクは、前方または後方に与えることができ、これは、配列が提示されると、被験者に、通常または逆の順序で配列を思い出すように求めることを意味する。この試験では、被験者に、提示された順序、すなわち、ディジットスパンフォワードの順序で配列を思い出すように求められる。この試験の主要な指標は、正常に思い出された数字列の数である。いくつかの実施形態では、サイロシビンによる治療後、被験者のディジットスパンフォワードスコアが、治療前と比較して、約 5 %、約 10 %、約 15 %、約 20 %、約 25 %、約 30 %、約 35 %、約 40 %、約 45 %、約 50 %、約 55 %、約 60 %、約 65 %、約 70 %、約 75 %、約 80 %、約 85 %、約 90 %、約 95 %、約 100 %、約 110 %、約 120 %、約 130 %、約 140 %、約 150 %、約 160 %、約 170 %、約 180 %、約 190 %、約 200 %、約 210 %、約 220 %、約 230 %、約 240 %、約 250 %、約 260 %、約 270 %、約 280 %、約 290 %、または約 300 % もしくはそれ以上改善させる。

20

【0336】

いくつかの実施形態では、5次元変化した意識状態質問票（5D-ASC）が、サイロシビンの安全性及び／または有効性を評価するために利用される。5D-ASC は、5つの主要な次元及び11の低次スケールを使用して、急性薬物効果を測定し、環境及び思考障害に関連する自己の気分、知覚、及び経験の変化を評価する。5次元には、大洋無限性、不安自我消滅、視覚的再構造、聴覚の変化、及び警戒の低減が含まれる。いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、被験者は、治療前と比較して、次元またはサブスケールでの増加を経験する。低次のスケールには、「統一の経験」、「精神的経験」、「幸福に満ちた状態」、「洞察力」、「実施不能」、「認知の制御障害」、「不安」、「複雑なイメージ」、「基本的なイメージ」、「聴覚－視覚の共感覚」、及び「知覚の意味の変更」が含まれる。いくつかの実施形態では、その増加は、治療前と比較して、約 5 %、約 10 %、約 15 %、約 20 %、約 25 %、約 30 %、約 35 %、約 40 %、約 45 %、約 50 %、約 55 %、約 60 %、約 65 %、約 70 %、約 75 %、約 80 %、約 85 %、約 90 %、約 95 %、約 100 %、約 110 %、約 120 %、約 130 %、約 140 %、約 150 %、約 160 %、約 170 %、約 180 %、約 190 %、約 200 %、約 210 %、約 220 %、約 230 %、約 240 %、約 250 %、約 260 %、約 270 %、約 280 %、約 290 %、または約 300 % もしくはそれ以上である。

30

40

【0337】

いくつかの実施形態では、正及び負の情動スケジュール（PANAS）が、サイロシビンの安全性及び／または有効性を評価するために使用される。PANAS は、急性の感情的薬物効果を測定し、正及び負の情動を測定する2つの気分スケールを含む。正の情動は、プラスの感情を経験し、他者と肯定的にやりとりする傾向を指す。負の情動は、より否

50

定的な方法で世界を経験することを含む。被験者は、負の情動に関連する10の質問に回答し、正の情動に関連する10の質問に回答する。質問は、「わずかにまたはまったく（1）」から「非常に（5）」までの5段階のスケールを使用してスケールされる。正の情動を与える質問の総合的なスコアが高いほど正の情動があることを示し、負の情動を与える質問のスコアが低いほど負の情動が少ないことを示す。いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、被験者は、治療前と比較して、PANASの負の情動スコアの約5%～約100%、例えば、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または約100%の減少を経験する。いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、被験者は、治療前と比較して、PANASの正の情動スコアの約5%～約100%、例えば、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または約100%、約110%、約120%、約130%、約140%、約150%、約160%、約170%、約180%、約190%、約200%、約210%、約220%、約230%、約240%、約250%、約260%、約270%、約280%、約290%、または約300%もしくはそれ以上の増加を経験する。

10

【0338】

いくつかの実施形態では、全般性不安障害－7項目スケール（GAD－7）が、サイロシビンの安全性及び／または有効性を評価するために使用される。GAD－7は、7つの最も一般的な不安障害のスクリーニングツール及び症状の重症度の尺度として一次医療及び精神衛生設定において有用である。参加者は、一般的な不安障害に関連する問題に関連する4つの重症度スコアのうちの1つを選択し、次いでこれらの問題が機能的及び／または社会的困難を引き起こした程度を示す。各列の値を計算することによって、スコアを決定する。合計スコアは、すべての合計列値の合計によって得られる。いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、被験者は、治療前と比較して、GAD－7のスコアの約5%～約100%、例えば、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または約100%の減少を経験する。

20

30

【0339】

いくつかの実施形態では、16項目簡易抑うつ症状評価尺度－自己報告（QIDS－SR－16）が、サイロシビンの安全性及び／または有効性を評価するために使用される。16項目QIDS－SR－16は、非定型またはメランコリック症状を除いた、大うつ病エピソードの9つの診断的症候領域におけるうつ病症状の重症度を評価するために設計された自己評価式スケールである。QIDS－SR－16は、様々な治療による変化に敏感であり、試験環境での有用性を実証している。合計スコアは、0～27の範囲であり、0は、うつ病障害なしを表し、27は、重度のうつ病を表す。合計スコアは、9つの症状ドメインの合計である。いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、被験者は、治療前と比較して、QIDS－SR－16のスコアの約5%～約100%、例えば、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または約100%の減少を経験する。

40

【0340】

いくつかの実施形態では、シーハン障害スケール（SDS）が、サイロシビンの安全性及び／または有効性を評価するために使用される。SDSは、職場／学校、社会生活、及び家庭生活における機能障害を評価する簡潔な5項目の自己報告目録である。合計スコアは、0～30の範囲であり、0は、障害なしを表し、30は、重度の障害を表す。いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、被験者は、治療前と比較して、SDSのスコアの約5%～約100%、例えば、約5%、約10%、約15%、約20%、約25

50

%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または約100%の減少を経験する。

【0341】

いくつかの実施形態では、仕事及び社会的適応度スケール（WSAS）が、サイロシビンの安全性及び／または有効性を評価するために使用される。WSASは、心理社会的機能を評価し、抗うつ剤治療への反応の耐久性を予測するために使用される5項目の自己報告式スケールである。5つの質問のそれぞれは、0～8のスケールで評価され、0は、障害なし、8は、非常に重度の障害である。いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、被験者は、治療前と比較して、WSASのスコアの約5%～約100%、例えば、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または約100%の減少を経験する。

10

【0342】

いくつかの実施形態では、EuroQol-5-Dimension-3-Level Scale（EQ-5D-3L）が、サイロシビンの安全性及び／または有効性を評価するために使用される。EQ-5D-3Lシステムは、移動度、セルフケア、通常の活動、疼痛／不快感、及び不安／うつ病の5次元で構成されている。各次元は、3つのレベル：問題なし、わずかな問題、中程度の問題、重度の問題、極限の問題を有する。参加者は、5次元の各々で最も適切な記述の横のボックスにチェックを入れることによって、その被験者の健康状態を示すように求められる。この決定により、その次元で選択されたレベルを表す1桁の数字が得られる。5次元の数字は、参加者の健康状態を表す5桁の数字に組み合わせることができる。いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、被験者は、治療前と比較して、EQ-5D-3Lのスコアの約5%～約100%、例えば、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または約100%の増加を経験する。

20

【0343】

いくつかの実施形態では、数字記号置換テスト（DSST）が、サイロシビンの安全性及び／または有効性を評価するために使用される。いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、被験者は、治療前と比較して、DSSTのスコアの約5%～約100%、例えば、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または約100%の増加を経験する。

30

【0344】

いくつかの実施形態では、NEO-5因子インベントリ（NEO-FFI）試験が、サイロシビンの安全性及び／または有効性を評価するために使用される。NEO-FFIは、神経症的傾向、外向性、開放性、調和性、及び誠実性の5つの広範な人格領域を評価する。

【0345】

いくつかの実施形態では、症状チェックリスト-90項目（SCL-90）質問票が、サイロシビンの安全性及び／または有効性を評価するために使用される。SCL-90は、精神病理学の幅広い精神的問題及び症状を評価するために設計された比較的短い自己報告型精神測定手段である。いくつかの実施形態では、SCL-90は、本開示の方法に従って治療された被験者の身体化、強迫神経症行動、対人感受性、うつ病、不安、敵意、恐怖性不安障害、妄想性観念、及び精神病傾向を評価するために使用される。質問票の90項目を5点のLikertスケールでスコア化し、基準時間中の症状の発生率を示す。いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、被験者のSCL-90スコアは、約5%～約100%、例えば、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70

40

50

%、約 75 %、約 80 %、約 85 %、約 90 %、約 95 %、または約 100 % 減少する。

【0346】

いくつかの実施形態では、ライフチェンジインベントリ（LCI）質問票が、サイロシビンの安全性及び／または有効性を評価するために利用される。LCIは、知的能力の安定性または低下のいずれかに関連し得る成人の日々の経験に存在する変数を調査するための質問票として設計されている。

【0347】

いくつかの実施形態では、社会的認知パネルスケールが、サイロシビンの安全性及び／または有効性を評価するために利用される。社会的認知パネルスケールは、絵画共感性テスト（PET）、目から心を読むテスト（RMET）、社会的価値志向性（SVO）テスト、トロント共感質問票（TEQ）、及び社会的責任スケール（SSR）を含む。

10

【0348】

いくつかの実施形態では、絵画共感性テスト（PET）が、情動的共感に対するサイロシビンの効果を評価するために利用される。

【0349】

いくつかの実施形態では、目から心を読むテスト（RMET）が、サイロシビンの安全性及び／または有効性を評価するために利用される。RMETには36の項目があり、被験者は、顔の目の領域の写真を提示され、写真に写った人の精神状態を説明するために4つの形容詞またはフレーズから1つを選択する必要がある。タスクの最初に定義配布資料が提供され、最初の試験に先立って練習項目が提供される。

20

【0350】

いくつかの実施形態では、社会的価値志向性（SVO）テストが、サイロシビンの安全性及び／または有効性を評価するために利用される。SVOスライダー標準尺度には、6つの主要項目及び9つの二次（及びオプション）項目がある。項目はすべて、同じ一般的な形態を有する。各項目は、明確な一連の共同ペイオフに対するリソース割り当ての選択肢である。

【0351】

いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、被験者の社会的認知パネルスケールスコア（すなわち、PET、RMET、SVO、TEQ、及び／またはSSRスコア）のうちの1つ以上が、治療前と比較して、約5 %、約10 %、約15 %、約20 %、約25 %、約30 %、約35 %、約40 %、約45 %、約50 %、約55 %、約60 %、約65 %、約70 %、約75 %、約80 %、約85 %、約90 %、約95 %、約100 %、約110 %、約120 %、約130 %、約140 %、約150 %、約160 %、約170 %、約180 %、約190 %、約200 %、約210 %、約220 %、約230 %、約240 %、約250 %、約260 %、約270 %、約280 %、約290 %、約300 %、またはそれ以上増加する。

30

【0352】

いくつかの実施形態では、トロント共感質問票（TEQ）が、サイロシビンの安全性及び／または有効性を評価するために利用される。TEQは、主に情緒的プロセスとしての共感を表す。TEQは、良好な内部的な一貫性及び高い試験・再試験信頼度を示す。TEQは、共感の評価のための簡潔で信頼性の高い有効なツールである。いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、被験者のTEQスコアが、治療前と比較して、約5 %、約10 %、約15 %、約20 %、約25 %、約30 %、約35 %、約40 %、約45 %、約50 %、約55 %、約60 %、約65 %、約70 %、約75 %、約80 %、約85 %、約90 %、約95 %、約100 %、約110 %、約120 %、約130 %、約140 %、約150 %、約160 %、約170 %、約180 %、約190 %、約200 %、約210 %、約220 %、約230 %、約240 %、約250 %、約260 %、約270 %、約280 %、約290 %、約300 %、またはそれ以上増加する。

40

【0353】

いくつかの実施形態では、社会的責任スケール（SSR）が、サイロシビンの安全性及

50

び／または有効性を評価するために利用される。SSRは、倫理及び社会的責任の重要性に関する認識を測定する。

【0354】

いくつかの実施形態では、シーハン自殺傾向追跡スケール（SSTS）が、サイロシビンの安全性及び／または有効性を評価するために利用される。SSTSは、「まったく」（0）から「非常に」までの範囲で、Likert型（0～4）の自殺傾向現象の重症度を評価する16項目のスケールである。SSTSは、主要な現象の頻度及び自殺傾向に費やされた全治療期間を評価する。

【0355】

いくつかの実施形態では、精神疾患簡易構造化面接法（Mini International Neuropsychiatric Interview）（MINI）（バージョン7.0.2）が、サイロシビンの安全性及び有効性を評価するために利用される。MINIは、DSM-5及び国際疾病分類10における主軸I精神障害のための簡潔な構造化面接法である。いくつかの実施形態では、MINIは、障害を有する被験者を診断するために使用される。

【0356】

いくつかの実施形態では、境界性人格障害のためのMcLeanスクリーニング手段（MSIBPD）が、サイロシビンの安全性及び／または有効性を評価するために利用される。MSIBPDは、DSM-IV境界性人格障害の存在を特定するための有用なスクリーニングツールである。

【0357】

いくつかの実施形態では、Tellegen没頭スケールが、サイロシビンの安全性及び／または有効性を評価するために利用される。Tellegen没頭スケールは、想像活動への関与（imaginative involvement）及び日常の活動に精神的に没頭する傾向を評価する34項目の多次元スケールである。

【0358】

いくつかの実施形態では、サイロシビンの安全性及び／または有効性は、身体検査によって評価される。身体検査には、皮膚、首、目、耳、鼻、喉、心臓、肺、腹部、リンパ節、四肢、及び筋骨格系の検査を含む、被験者の一般的な外観の検査が含まれるが、これらに限定されない。

【0359】

いくつかの実施形態では、被験者の体重及び身長が、評価される。いくつかの実施形態では、体格指数が、サイロシビンの安全性及び／または有効性を評価するために使用される。

【0360】

いくつかの実施形態では、心電図（ECG）が、サイロシビンの安全性及び／または有効性を評価するために利用される。いくつかの実施形態では、標準的な12誘導ECGが取得される。

【0361】

いくつかの実施形態では、被験者のバイタルサインが、サイロシビンの安全性及び／または有効性を評価するために使用される。バイタルサインには、血圧（BP）、呼吸数、口腔体温、及び脈拍が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、血圧は、被験者が少なくとも3分間座り込んだ後に測定される。

【0362】

いくつかの実施形態では、臨床検査が、サイロシビンの安全性及び／または有効性を評価するために利用される。いくつかの実施形態では、臨床検査は、血液試料及び／または尿試料を含む。いくつかの実施形態では、ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、平均赤血球ヘモグロビン、平均赤血球体積、平均赤血球ヘモグロビン濃度、白血球数（示差あり）及び血小板数を測定して、サイロシビンの安全性及び／または有効性を評価する。いくつかの実施形態では、アルブミン、アルカリホスファターゼ、アラニンアミノトラン

10

20

30

40

50

スフェラーゼ（ALT）、アミラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、重炭酸塩、ビリルビン（直接的、間接的及び総）、カルシウム、塩化物、クレアチンキナーゼ、クレアチニン、γ-グルタミルトランスフェラーゼ、グルコース、乳酸脱水素酵素、リパーゼ、マグネシウム、リン酸塩、カリウム、タンパク質総量、ナトリウム、血液尿素窒素、及び／または尿酸を測定して、サイロシビンの安全性及び／または有効性を評価する。

【0363】

いくつかの実施形態では、尿が、妊娠及び／または違法薬物について試験される。

【0364】

いくつかの実施形態では、サイロシビンの安全性及び／または有効性は、有害事象を測定することによって評価される。有害事象は、軽度、中等度、または重度として分類される。軽度の有害事象は、被験者の正常な機能レベルを著しく妨げるものではない。中等度の有害事象は、いくつかの機能障害を引き起こすが、被験者の健康にとっては危険ではない。重篤な有害事象は、著しい機能障害または機能不全を生じさせ、被験者の健康に確実な危険をもたらす。有害事象には、例えば、多幸気分、解離性障害、幻覚、精神病性障害、認知障害、注意障害、気分の変容、精神運動技能障害、不適切な情動、過剰摂取、及び意図的な製品誤用が含まれ得る。いくつかの実施形態では、重篤な有害事象には、死亡、生命を脅かす有害事象、入院患者の入院または現在の入院の延長、永続的または顕著な身体障害／無能力、及びサイロシビンを受けた被験者の子孫における先天異常／出生異常が含まれる。いくつかの実施形態では、重篤な有害事象は、緊急治療室もしくは自宅での集中治療を要するアレルギー性気管支けいれん、入院患者の入院治療には至らない血液疾患もしくはけいれん、または薬物依存症もしくは薬物乱用の発生が含まれる。

【0365】

臨床うつ病評価

いくつかの実施形態では、うつ病の兆候または症状は、本明細書に記載の方法で治療する前、治療中、または治療後に、対象において測定される。いくつかの実施形態では、うつ病の兆候または症状は、日記評価、臨床医または介護士による評価、臨床評価スケール、画像検査、血液またはCSF検査に従って測定される。

【0366】

いくつかの実施形態では、対象におけるうつ病の兆候または症状が、神経心理学的評価または臨床評価スケールを使用して測定される。いくつかの実施形態では、神経心理学的評価または臨床評価スケールは、ハミルトンうつ病評価スケール、臨床グローバル印象（CGI）スケール、Montgomery-Åsbergうつ病評価スケール（MADRS）、Beckうつ病評価尺度（BDI）、Zung自己評価うつ病スケール、Raskinうつ病評価スケール、抑うつ症状評価尺度（IDS）、簡易抑うつ症状評価尺度（QIDS）、コロンビア自殺重症度評価スケール、または自殺念慮属性スケールである。

【0367】

いくつかの実施形態では、対象におけるうつ病の兆候または症状が、ハミルトンうつ病評価（HAM-D）スケールを使用して測定される。HAM-Dスケールは、治療前、治療中、治療後のうつ病の重症度を測定する17項目のスケールである。採点は、17項目に基づいており、通常、面接を完了して結果を採点するのに15～20分要する。0＝存在しないから4＝重度までの5段階評価で8項目をスコア化する。0＝存在しないから2＝重度までの3段階評価で9項目をスコア化する。10～13のスコアは、軽度のうつ病を示し、14～17のスコアは、軽度から中等度のうつ病を示し、17を超えるスコアは、中等度から重度のうつ病を示す。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法による治療後、対象のHAM-Dスコアが、治療前と比較して、約5％～約100％、例えば、約5％、約10％、約15％、約20％、約25％、約30％、約35％、約40％、約45％、約50％、約55％、約60％、約65％、約70％、約75％、約80％、約85％、約90％、約95％、または約100％もしくはそれ以上減少する。

【0368】

いくつかの実施形態では、対象におけるうつ病の兆候または症状が、臨床グローバル印象（CGI）スケールを使用して測定される。CGIスケールは、疾患重症度、全般的改善または変化、及び治療応答を測定する3項目のスケールである。CGIは、7段階評価で評価され、疾患の重症度が1（正常）から7（最も重症の対象の間）までの様々な範囲の応答を使用して測定される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法による治療後、対象のCGIスコアが、治療前と比較して、約5%～約100%、例えば、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または約100%もしくはそれ以上減少する。

【0369】

いくつかの実施形態では、対象におけるうつ病の兆候または症状が、Montgomery-Åsbergうつ病評価スケール（MADRS）を使用して測定される。MADRSスケールは、うつ病の主な症状を測定する10項目のスケールである。項目のうちの9項目は、患者の報告に基づき、1項目は、評価面接中の評価者の観察に基づく。7～19のスコアは、軽度のうつ病を示し、20～34のスコアは、中等度のうつ病を示し、34を超えるスコアは、重度のうつ病を示す。MADRS項目は、0＝異常なし、及び6＝重度の異常があるという0～6の連続した範囲で評価される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法による治療後、対象のMADRSスコアが、治療前と比較して、約5%～約100%、例えば、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または約100%もしくはそれ以上減少する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法による治療後、対象のMADRSスコアは、治療前と比較して少なくとも約50%減少する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法による治療後、対象のMADRSスコアは、治療前と比較して、5～約20ポイント、例えば、約5ポイント、約6ポイント、約7ポイント、約8ポイント、約9ポイント、約10ポイント、約11ポイント、約12ポイント、約13ポイント、約14ポイント、約15ポイント、約16ポイント、約17ポイント、約18ポイント、約19ポイント、及び約20ポイント減少する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法による治療後、対象のMADRSスコアは、10ポイント以下である（すなわち、治療される対象は、MADRS寛解者である）。いくつかの実施形態では、対象のMADRSスコアは、本明細書に記載される方法での治療後、少なくとも約3週間～約12週間、例えば、約3週間、約4週間、約5週間、約6週間、約7週間、約8週間、約9週間、約10週間、約11週間、及び約12週間にわたって10ポイント以下である。

【0370】

いくつかの実施形態では、対象におけるうつ病の兆候または症状が、Beckうつ病評価尺度（BDI）を使用して測定される。BDIは、うつ病の特徴的な態度及び症状を測定する21項目の自己報告評価尺度である。これらの項目は、0＝異常なし、及び3＝重度の異常があるという0～3の連続範囲で評価される。17～20のスコアは、境界臨床的うつ病を示し、21～30のスコアは、中等度のうつ病を示し、31～40のスコアは、重度のうつ病を示し、40を超えるスコアは、極度のうつ病を示す。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法による治療後、対象のBDIスコアが、治療前と比較して、約5%～約100%、例えば、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または約100%もしくはそれ以上減少する。

【0371】

いくつかの実施形態では、対象におけるうつ病の兆候または症状が、Zung自己評価うつ病スケールを使用して測定される。Zung自己評価うつ病スケールは、うつ病に関連する心理的及び身体的症状を測定する20項目の自己報告質問票である。質問票は、完

了するまでに約10分を要し、項目には、肯定的な記述及び否定的な記述の両方が入っている。各項目は、1～4のLikertスケールでスコア化される。合計スコアは、個々の項目スコアを合計することによって得られ、20～80の範囲である。ほとんどのうつ病患者のスコアは、50～69であるが、70以上のスコアは、重度の抑うつを示す。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法による治療後、対象のZung自己評価うつ病スコアが、治療前と比較して、約5%～約100%、例えば、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または約100%もしくはそれ以上減少する。

【0372】

いくつかの実施形態では、対象におけるうつ病の兆候または症状が、Raskinうつ病評価スケールを使用して測定される。Raskinうつ病評価スケールは、うつ病のベースラインレベル、及び経時的なうつ病重症度の変化を測定する。各項目は、1＝まったくなしから5＝非常に多いという1～5の範囲のスケールでスコア化される。合計スコアは、個々の項目スコアを合計することによって得られ、9以上のスコアは、中等度のうつ病を表す。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法による治療後、対象のRaskinうつ病評価スケールスコアが、治療前と比較して、約5%～約100%、例えば、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または約100%もしくはそれ以上減少する。

【0373】

いくつかの実施形態では、対象におけるうつ病の兆候または症状が、抑うつ症状評価尺度(IDS)を使用して測定される。IDSは、うつ病の兆候及び症状を測定する30項目の評価尺度である。各項目は、0＝病状なし、3＝重度の病状という0～3のスケールでスコア化される。合計スコアは、個々の項目のスコアを合計することによって得られ、26～38のスコアは、軽度のうつ病を示し、39～48のスコアは、中等度のうつ病を示し、49以上のスコアは、重度のうつ病を示す。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法による治療後、対象のIDSスコアが、治療前と比較して、約5%～約100%、例えば、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または約100%もしくはそれ以上減少する。

【0374】

いくつかの実施形態では、対象におけるうつ病の兆候または症状が、簡易抑うつ症状評価尺度(QIDS)を使用して測定される。QIDSは、うつ病の兆候と症状を測定する16項目の評価尺度である。各項目は、0＝病状なし、3＝重度の病状という0～3のスケールでスコア化される。合計スコアは、個々の項目のスコアを合計することによって得られ、11～15のスコアは、中等度のうつ病を示し、16～20のスコアは、重度のうつ病を示し、21以上のスコアは、非常に重度のうつ病を示す。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法による治療後、対象のQIDSスコアが、治療前と比較して、約5%～約100%、例えば、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または約100%もしくはそれ以上減少する。

【0375】

いくつかの実施形態では、対象のうつ病の兆候または症状が、ヤングマニア評価スケール(YMRS)を使用して測定される。YMRSは、躁病の兆候及び症状を測定する11項目の評価尺度である。0＝存在しないから8＝重度までの範囲の0～8のスケールで採点される4項目がある。残りの7項目は、0＝存在しないから4＝重度までの範囲の0～4のスケールで採点される。合計スコアは、個々の項目のスコアを合計することによって

得られ、9～15のスコアは、軽度の躁病を示し、16～25のスコアは、中等度の躁病を示し、26以上のスコアは、重度の躁病を示す。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法による治療後、対象のYMRSスコアが、治療前と比較して、約5%～約100%、例えば、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または約100%もしくはそれ以上減少する。

【0376】

いくつかの実施形態では、対象におけるうつ病の兆候または症状が、コロンビア自殺重症度評価スケール（C-SRSS）を使用して測定される。C-SRSSは、自殺念慮及び行動の重症度を測定する。スケールには、10個の二者択一質問（いいえ＝0ポイント、はい＝1ポイント）が含まれ、各質問は、対象の自殺念慮の重症度及び行動の異なる構成要素に対応する。対象は、10の質問のうちのいずれかに「はい」と答えた場合、自殺念慮及び／または行動を有するとみなされる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法による治療後、対象のC-SRSSスコアが、治療前と比較して、約5%～約100%、例えば、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または約100%もしくはそれ以上減少する。

【0377】

いくつかの実施形態では、対象におけるうつ病の兆候または症状が、自殺念慮属性スケール（SIDAS）を使用して測定される。SIDASは、自殺の考えの有無及び重症度を測定する。このスケールには、0＝決してない、10＝常にとという10段階の尺度で測定される5つの質問が含まれる。合計スコアは、5つの項目の合計として計算され、0～50の範囲である。21以上のスコアは、自殺行動のリスクが高いことを示す。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法による治療後、対象のSIDASスコアが、治療前と比較して、約5%～約100%、例えば、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または約100%もしくはそれ以上減少する。

【0378】

いくつかの実施形態では、うつ病を有する対象における兆候または症状が、Spielbergerの特質及び不安インベントリ、全般性不安障害7項目スケール、Warwick-Edinburghメンタルウェルビーイングスケール、Flourishingスケール、Snaithe-Hamilton快感消失喜びスケール、ライフオリエンテーションテスト、人生の意義質問票、ブリーフレジリエンススケール、非機能的態度スケール、44項目のビッグファイブインベントリ、ピーターズ21項目の妄想インベントリ、異常な自己経験の検査、考え込み型反応スケール、シロクマ抑制インベントリ、バレット衝動性スケール、簡易の体験的回避質問票、改変Tellegen没頭質問票、治療的関係を評価するためのスケール、信頼性／期待度質問票、自然とのつながりスケール、政治的展望質問票、社会的つながりスケール、Bech-Rafaelsonマニア評価スケール、改訂されたSanta Clara簡潔な思いやりスケール、感謝の質問票、短い推奨度スケール、Rosenberg自尊心スケール、精神的超越スケールの普遍性サブスケール、抗うつ剤の感情的な副作用に関するオックスフォード質問票、Laucks感情強度スケール、性機能障害質問票、女性の性機能の簡潔な指標、性認識質問票、Barnes-Akathisia評価スケール、作業生産性及び活動障害質問票、仕事及び社会的適応度スケール、つながり質問票、人格の標準評価、陽性及び陰性症候群スケール、マスタリーインサイトスケール、自己省察（Self-Reflection）及びインサイトスケール、心理学的インサイトスケール、形而上学的信念質問票、スピリチュアルバイパス（Spiritual Bypassing）スケール、有害な幼少期経験質問票

、治療音楽体験質問票、設定質問票、音楽没頭スケール、サイケデリック予測因子（*Psychedelic Predictor*）スケール、降伏スケール、EuroQOL-5次元-3レベルスケール、またはこれらの任意の組み合わせを使用して測定される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法による治療後、上記の評価のうちのいずれかを使用して測定されるうつ病の兆候または症状が、治療前と比較して、約5%～約100%、例えば、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または約100%もしくはそれ以上減少する。

【0379】

いくつかの実施形態では、対象におけるうつ病の兆候または症状が、本明細書に記載の方法での治療の前、間、または後に、画像検査を使用して測定される。いくつかの実施形態では、画像検査は、CTスキャンである。いくつかの実施形態では、画像検査は、機能的MRIスキャンである。いくつかの実施形態では、機能的MRIスキャンは、脳活動及び／または機能的接続性の指標として血中酸素レベル依存性（BOLD）反応を測定する。いくつかの実施形態では、BOLD反応は、安静状態で、感情的な顔に回答して、または音楽に回答して対象において測定される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法による治療後、脳の領域内のBOLD反応が、治療前と比較して、約5%～約100%、例えば、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または約100%もしくはそれ以上増加する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法による治療後、扁桃体内のBOLD反応が、治療前と比較して、約5%～約100%、例えば、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または約100%もしくはそれ以上増加する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法による治療後、脳の領域内のBOLD反応が、治療前と比較して、約5%～約100%、例えば、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または約100%もしくはそれ以上減少する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法による治療後、扁桃体内のBOLD反応が、治療前と比較して、約5%～約100%、例えば、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または約100%もしくはそれ以上減少する。

【0380】

いくつかの実施形態では、うつ病の兆候または症状は、血液または脳脊髄液中のうつ病のマーカーを使用して測定される。いくつかの実施形態では、うつ病のマーカーは、本明細書に記載の方法または組成物による治療の前、治療中、または治療後に対象において測定される。いくつかの実施形態では、うつ病のマーカーは、赤血球葉酸塩、血清葉酸塩、ビタミンB12、血漿ホモシステイン、血清メチル葉酸塩、及び／または脳由来神経栄養因子（BDNF）Val66Met、骨形態遺伝子タンパク質rs41271330、及び／または5-HTTLPR多型のうちの1つ以上の試験である。いくつかの実施形態では、うつ病のマーカーが、治療前と比較して、約5%～約300%、例えば、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約100%、約110%、約120%、約130%、約140%、約150%、約160%、約170%、約180%、約190%、約200%、約210%、約220%、約230%、約240%、約250%、約260%、約270%、約280%、約290%、または約300%もしくはそれ以上減少する。他の実施形態では、う

10

20

30

40

50

うつ病のマーカーが、治療前と比較して、約5%～約300%、例えば、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約100%、約110%、約120%、約130%、約140%、約150%、約160%、約170%、約180%、約190%、約200%、約210%、約220%、約230%、約240%、約250%、約260%、約270%、約280%、約290%、または約300%もしくはそれ以上増加する。

【0381】

上記の開示、以下の実施例、及び添付の特許請求の範囲に加えて、本開示は、以下の番号付けされた実施形態を記載する。

1. 第1の用量のサイロシピンに応答しなかった対象における治療抵抗性うつ病をサイロシピンで治療する方法であって、第2の用量のサイロシピンを、前記第1の用量のサイロシピンの投与の2日～約3週間後に投与することを含む、前記方法。

2. 治療抵抗性うつ病の治療を必要とする対象における治療抵抗性うつ病を治療する方法であって、

第1の用量のサイロシピンを対象に投与することと、

前記対象の抑うつ症状を、臨床うつ病評価を使用して、前記第1の用量のサイロシピン後に測定することと、

前記対象を前記第1の用量のサイロシピンに対する非応答者として特定することと、

第2の用量のサイロシピンを前記対象に、前記第1の用量の投与の2日～約3週間後に投与することと、を含む、前記方法。

3. 前記対象が、前記第1の用量のサイロシピンの投与後にうつ病の症状の低減を示さないか、または実質的に示さない、実施形態1または2に記載の方法。

4. 前記対象を、臨床うつ病評価スケールを使用して、前記第1の用量のサイロシピンに対して非応答性として特定することを含む、実施形態1に記載の方法。

5. 前記臨床うつ病評価が、Montgomery-Åsbergうつ病評価スケール(MADRS)である、実施形態2または4に記載の方法。

6. 非応答性である前記対象が、前記第1の用量のサイロシピンの投与後に約-10～0または50%未満のMADRSにおけるベースラインの変化を有する、実施形態2～5のいずれか1つに記載の方法。

7. 前記対象が、前記第1の用量のサイロシピンの投与後に-10、-9、-8、-7、-6、-5、-4、-3、-2、または-1の前記MADRSにおけるベースラインの変化を有する、実施形態6に記載の方法。

8. 前記MADRSにおけるベースラインの前記変化が、前記第1の用量のサイロシピンの投与後2日目、3日目、4日目、5日目、もしくは6日目に、または前記第1の用量のサイロシピンの投与の1週間後、2週間後、もしくは3週間後に測定される、実施形態6または7に記載の方法。

9. 前記対象が、前記第2の用量のサイロシピンに対して応答性である、実施形態1～7のいずれか1つに記載の方法。

10. 前記対象が、前記第2の用量のサイロシピンの投与後にうつ病の症状の低減を示す、実施形態1～9のいずれか1つに記載の方法。

11. 前記対象を、臨床うつ病評価スケールを使用して、前記第2の用量のサイロシピンに対して応答性として特定することを含む、実施形態1～10のいずれか1つに記載の方法。

12. 前記臨床うつ病評価スケールが、MADRSであり、前記対象が、前記第2の用量のサイロシピンの投与後に-10～-30の前記MADRSにおけるベースラインの変化を有する、実施形態11に記載の方法。

13. 前記対象が、前記第2の用量のサイロシピンの投与後に-11、-12、-13、-14、-15、-16、-17、-18、-19、-20、-21、-22、-23、-24、または-25の前記MADRSにおけるベースラインの変化を有する、実施形態

10

20

30

40

50

12に記載の方法。

14. 前記MADR Sにおけるベースラインの前記変化が、前記第2の用量のサイロシビンの投与後2日目、3日目、4日目、5日目、もしくは6日目に、または前記第2の用量のサイロシビンの投与の1週間後、2週間後、もしくは3週間後に測定される、実施形態12または13に記載の方法。

15. 前記第1の用量が、1mgのサイロシビンを含み、前記第2の用量が、1mgのサイロシビンを含む、実施形態1～14のいずれか1つに記載の方法。

16. 前記第1の用量が、10mgのサイロシビンを含み、前記第2の用量が、10mgのサイロシビンを含む、実施形態1～14のいずれか1つに記載の方法。

17. 前記第1の用量が、25mgのサイロシビンを含み、前記第2の用量が、25mgのサイロシビンを含む、実施形態1～14のいずれか1つに記載の方法。

18. 前記サイロシビンが、薬学的組成物中で前記対象に投与される、実施形態1～17のいずれか1つに記載の方法。

19. 前記薬学的組成物が、サイロシビン、アルファ化デンプン、及びフマル酸ステアリルナトリウムを含む、実施形態18に記載の方法。

20. 前記薬学的組成物が、約1重量%～10重量%のサイロシビンを含む、実施形態18または19に記載の方法。

21. 前記薬学的組成物が、約85～99重量%のアルファ化デンプンを含む、実施形態18～20のいずれか1つに記載の方法。

22. 前記薬学的組成物が、約0.5重量%～2重量%のフマル酸ステアリルナトリウムを含む、実施形態18～21のいずれか1つに記載の方法。

23. 前記サイロシビンが、 11.5 ± 0.1 、 12.0 ± 0.1 、 14.5 ± 0.1 、 17.5 ± 0.1 、及び 19.7 ± 0.1 °2θでのXRPDピークを特徴とする結晶性サイロシビンである、実施形態1～22のいずれか1つに記載の方法。

24. 前記結晶性サイロシビンが、HPLC分析によって決定される97%超の化学純度を有する、実施形態23に記載の方法。

25. 前記結晶性サイロシビンが、2%超の単一の不純物を有しない、実施形態24に記載の方法。

26. 第1の用量のサイロシビンに応答した対象における治療抵抗性うつ病を治療する方法であって、第2の用量を、前記第1の用量の投与の少なくとも約20週間後に投与することを含む、前記方法。

27. 前記第2の用量が、前記第1の用量の20～28週間後に投与される、実施形態26に記載の方法。

28. 前記第2の用量が、前記第1の用量の少なくとも約20週間後、約25週間後、約27週間後、約28週間後、約30週間後、約35週間後、約40週間後、または約45週間後に投与される、実施形態26に記載の方法。

29. 前記対象が、前記第1の用量のサイロシビンの投与後にうつ病の症状の低減を経験する、実施形態26～28のいずれか1つに記載の方法。

30. 前記対象の抑うつ症状を、臨床うつ病評価スケールを使用して、前記第1の用量のサイロシビンの投与後に測定することをさらに含む、実施形態26～29のいずれか1つに記載の方法。

31. 前記臨床うつ病評価スケールが、MADR Sである、実施形態30に記載の方法。

32. 前記対象が、前記第1の用量のサイロシビンの投与後に-10～-30の前記MADR Sにおけるベースラインの変化を有する、実施形態32に記載の方法。

33. 前記対象が、前記第1の用量のサイロシビンの投与後に-11、-12、-13、-14、-15、-16、-17、-18、-19、-20、-21、-22、-23、-24、または-25の前記MADR Sにおけるベースラインの変化を有する、実施形態32に記載の方法。

34. 前記MADR Sにおけるベースラインの前記変化が、前記第1の用量のサイロシビンの投与後2日目、3日目、4日目、5日目、もしくは6日目に、または前記第1の用量

10

20

30

40

50

のサイロシビンの投与の1週間後、5週間後、10週間後、12週間後、15週間後、16週間後、20週間後、24週間後、25週間後、28週間後に、または前記第2の用量を投与する最大1日前に測定される、実施形態32または33に記載の方法。

35. 前記対象が、前記第2の用量のサイロシビンの投与後に継続してうつ病の症状の増加を経験しないか、または実質的に経験しない、実施形態26～34のいずれか1つに記載の方法。

36. 前記対象が、前記第2の用量の投与後に-10～-30の前記MADRSにおけるベースラインの変化を維持する、実施形態35に記載の方法。

37. 前記対象が、前記第2の用量の投与後に-11、-12、-13、-14、-15、-16、-17、-18、-19、-20、-21、-22、-23、-24、-25、-26、-27、-28、-29、または-30の前記MADRSにおけるベースラインの変化を維持する、実施形態36に記載の方法。

38. 前記第1の用量が、1mgのサイロシビンを含み、前記第2の用量が、1mgのサイロシビンを含む、実施形態26～37のいずれか1つに記載の方法。

39. 前記第1の用量が、10mgのサイロシビンを含み、前記第2の用量が、10mgのサイロシビンを含む、実施形態27～37のいずれか1つに記載の方法。

40. 前記第1の用量が、25mgのサイロシビンを含み、前記第2の用量が、25mgのサイロシビンを含む、実施形態27～37のいずれか1つに記載の方法。

41. 前記サイロシビンが、薬学的組成物中で前記対象に投与される、実施形態26～40のいずれか1つに記載の方法。

42. 前記薬学的組成物が、サイロシビン、アルファ化デンプン、及びフマル酸ステアリルナトリウムを含む、実施形態41に記載の方法。

43. 前記薬学的組成物が、約1重量%～10重量%のサイロシビンを含む、実施形態41または42に記載の方法。

44. 前記薬学的組成物が、約85～99重量%のアルファ化デンプンを含む、実施形態41～43のいずれか1つに記載の方法。

45. 前記薬学的組成物が、約0.5重量%～2重量%のフマル酸ステアリルナトリウムを含む、実施形態41～44のいずれか1つに記載の方法。

46. 前記サイロシビンが、 11.5 ± 0.1 、 12.0 ± 0.1 、 14.5 ± 0.1 、 17.5 ± 0.1 、及び 19.7 ± 0.1 °2 θ でのXRPDピークを特徴とする結晶性サイロシビンである、実施形態26～45のいずれか1つに記載の方法。

47. 前記結晶性サイロシビンが、HPLC分析によって決定される97%超の化学純度を有する、実施形態46に記載の方法。

48. 前記結晶性サイロシビンが、2%超の単一の不純物を有しない、実施形態46または47に記載の方法。

49. 前記第1の用量のサイロシビンが、約1～25mgのサイロシビンを含む、実施形態1または26に記載の方法。

50. 前記第2の用量のサイロシビンが、約1～25mgのサイロシビンを含む、実施形態1または26に記載の方法。

51. 治療抵抗性うつ病の治療を必要とする対象における治療抵抗性うつ病を治療する方法であって、前記対象に約25mgのサイロシビンを1日1回経口投与することを含む、前記方法。

52. 前記対象の抑うつ症状を、臨床うつ病評価を使用して、ベースラインで(25mgのサイロシビンを投与する前に)測定することを含む、実施形態51に記載の方法。

53. 前記対象の抑うつ症状を、臨床うつ病評価を使用して、25mgのサイロシビンの投与後に測定することを含む、実施形態51または52に記載の方法。

54. 前記対象が、ベースラインと比較して抑うつ症状の改善を示す、実施形態51～53のいずれか1つに記載の方法。

55. 前記臨床うつ病評価が、25mgのサイロシビンの投与後2日目に測定される、実施形態53～54のいずれか1つに記載の方法。

10

20

30

40

50

56. 前記臨床うつ病評価が、1週目、3週目、6週目、9週目、12週目、16週目、20週目、24週目、28週目、40週目、または52週目のうちの1つ以上でさらに測定される、実施形態55に記載の方法。

57. 前記対象が、少なくとも28週間にわたって改善臨床うつ病評価を示す、実施形態51～56のいずれか1つに記載の方法。

58. 前記臨床うつ病評価が、MADRSである、実施形態51～57のいずれか1つに記載の方法。

59. 前記対象が、25mgのサイロシビンの投与後2日目に約-11以上、または50%超のMADRSにおけるベースラインの変化を有する、実施形態58に記載の方法。

58. 前記対象が、25mgのサイロシビンの投与後少なくとも20週間にわたって約-11以上、または50%超のMADRSにおけるベースラインの変化を維持する、実施形態59に記載の方法。

59. 前記対象が、25mgのサイロシビンの投与後少なくとも28週間にわたって約-11以上、または50%超のMADRSにおけるベースラインの変化を維持する、実施形態59に記載の方法。

60. 前記対象が、第2の用量のサイロシビンを、25mgのサイロシビンを受けた後に投与されない、実施形態51～59に記載の方法。

61. 前記サイロシビンが、薬学的組成物中で前記対象に投与される、実施形態51～60のいずれか1つに記載の方法。

62. 前記薬学的組成物が、サイロシビン、アルファ化デンプン、及びフマル酸ステアリルナトリウムを含む、実施形態61に記載の方法。

63. 前記薬学的組成物が、約1重量%～10重量%のサイロシビンを含む、実施形態61または62に記載の方法。

64. 前記薬学的組成物が、約85～99重量%のアルファ化デンプンを含む、実施形態61～63のいずれか1つに記載の方法。

65. 前記薬学的組成物が、約0.5重量%～2重量%のフマル酸ステアリルナトリウムを含む、実施形態61～64のいずれか1つに記載の方法。

66. 前記サイロシビンが、 11.5 ± 0.1 、 12.0 ± 0.1 、 14.5 ± 0.1 、 17.5 ± 0.1 、及び 19.7 ± 0.1 °2θでのXRPDピークを特徴とする結晶性サイロシビンである、実施形態61～65のいずれか1つに記載の方法。

67. 前記結晶性サイロシビンが、HPLC分析によって決定される97%超の化学純度を有する、実施形態66に記載の方法。

68. 前記結晶性サイロシビンが、2%超の単一の不純物を有しない、実施形態67に記載の方法。

69. 前記対象が、25mgのサイロシビンの投与後にうつ病の症状を示さないか、または実質的に示さない、実施形態54に記載の方法。

70. 前記対象が、25mgのサイロシビンの投与後少なくとも約27週間にわたって抑うつ事象を経験しない、実施形態51～59に記載の方法。

71. 前記抑うつ事象が、新しい抗うつ剤治療の開始（期間のみにおける初めての新しい抗うつ剤治療）；うつ病／自殺傾向による入院；自殺未遂、切迫した自殺未遂の予防、もしくは自殺既遂；MADRS項目10についての悪化によって測定される増加した自殺傾向；C-SSRSによって測定される積極的な自殺念慮；MADRS悪化；または有害事象もしくは有効性の欠如のための中止を含む、実施形態70に記載の方法。

【実施例】

【0382】

以下の実施例は、例示説明目的のみのために本明細書において含まれ、限定することは意図されない。

【0383】

実施例1. 製剤開発

表1は、臨床使用のために開発されたサイロシビンのカプセル製剤を示す。これらのカ

10

20

30

40

50

ブセル製剤は、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる、W I P O 特許出願第 2 0 2 2 / 2 0 7 7 4 6 号に記載されるように、流れ、混合均一性、含量均一性、及び溶解を増強するように最適化した。

【表 8】

表 1. サイロシビンカプセルの単位配合

賦形剤	1mg(%)	1mg(g)	5mg(%)	5mg(g)	25mg(%)	25mg(g)
サイロシビン(COM 360)	1.0	7.0	5.0	35.0	10.0	70.0
アルファ化デンプン (Starcap)	98.0	686	94.0	658	89.0	623.0
フマル酸ステアリル ナトリウム(Pruv)	1.0	7.0	1.0	7.0	1.0	7.0
カプセル、HPMC、白色不透明	1 単位	サイズ 2*	1 単位	サイズ 2*	1 単位	サイズ 0**
合計	100.0	700.0	100.0	700.0	100.0	700.0

*充填重量 100mg、**充填重量 250mg

10

20

【0384】

実施例 2. 治療抵抗性うつ病の治療のためのサイロシビンを試験する臨床試験

治療抵抗性うつ病 (TRD) におけるサイロシビンの治療可能性を向上させるためには、より厳密な設計の試験が必要である。この試験の目的は、TRD における 3 つの異なる用量のサイロシビン (1 mg、10 mg、及び 25 mg) の有効性を評価することであった。

【0385】

これは、第 2 b 相、国際多施設共同、無作為化、固定用量、二重盲検試験であった。試験集団には、18 歳以上の TRD を有する成人男性及び女性が含まれた。TRD を有する被験者は、精神障害の診断及び統計の手引 (第 5 版; DSM-5) の診断基準を満たし、精神病性特徴を伴わない大うつ病性障害 (MDD) の単発または再発エピソードで、現在のエピソードに対して 2、3、または 4 種類の適切な用量及び期間の薬理学的治療に反応しなかった者と定義され、単発エピソードの MDD の場合、現在のエピソードの持続時間は、少なくとも 3 か月であっても 2 年以下でなければならない。増強療法 (Augmentation) は、その国で MDD の補助療法として承認されていれば、2 番目の治療法としてみなす。

30

【0386】

被験者は、外来患者であり、主に総合診療医及び専門の精神科サービスから採用された。

40

【0387】

ほとんどの被験者は、サイロシビンまたはいわゆるマジックキノコにこれまでに接触したことはないが、一般の人々の経験を反映させるために、サイロシビンまたはマジックキノコの事前のレクリエーション経験を有する被験者を最大 10% まで認める (試験参加者の 6% がサイロシビンまたはマジックキノコの事前のレクリエーション経験を有した)。サイロシビンへの過去の曝露は、スクリーニングの 12 か月以上前で、現在のうつ病エピソード中ではなかった。これは、集中的な無作為化プロセスである、双方向のウェブベースの応答システムによって制限された。

【0388】

被験者は、精神疾患簡易構造化面接法バージョン 7.0.2 (MINI 7.0.2)

50

、H a m i l t o n うつ病評価スケール（H A M - D - 1 7）、M a s s a c h u s e t t s 総合病院抗うつ剤治療歴質問票（M G H - A T R Q）、コロンビア自殺重症度評価スケール（C - S S R S）、及び境界性人格障害のためのM c L e a n スクリーニング手段（M S I - B P D）を用いて適格性を評価された。適格性基準を満たした者は、3～6週間続いたスクリーニング期間に入った。最初のスクリーニング来院（来院1）では、被験者は、16項目の簡易抑うつ症状評価尺度－自己報告（Q I D S - S R - 1 6）、及び成人自己報告スケール（A S R S）でも評価された。さらに、病歴、心電図（E C G）、血液検査、及びバイタルサインを取得した。

【0389】

抗うつ剤を服用している被験者は、ベースライン（来院2）の少なくとも2週間前に、それらの使用を漸減した。適格な被験者は、スクリーニング来院（来院1a）のために招待された。来院1aは、適切であれば、被験者が抗うつ剤及び／または抗精神病薬の漸減を開始する時点である。被験者は、ベースラインである来院2の前に、抗うつ剤及び／または抗精神病薬の投薬を完全に中断する2週間前から、この期間の最初の4週間以内に漸減を完了しなければならない。本試験で使用される漸減期間は、うつ病試験の業界標準に設定された。

【0390】

すべての被験者は、プロトコルに必要とされる現在の抗うつ剤療法の安全な中止を確実にするために、サイロシビン投与の前に少なくとも3週間、毎週診療所で安全性を評価した。被験者の同伴者（友人または家族）は、うつ病の悪化及び自殺傾向の兆候について教育を受け、うつ病の著しい悪化が生じた場合に試験チームに連絡する方法について指導された。スクリーニング期間中の任意の安全性評価のための来院は、来院1a、来院1bなどと呼ばれた。これらの来院時には、C - S S R S 及び前回の来院以降の薬剤の任意の変更は、試験臨床医の判断により、他の評価に加えて得られた。

【0391】

被験者は、スクリーニング期間中に少なくとも3回の来院のために療法士と会った。これらは、安全セッションと呼ばれ、サイロシビンセッション中に期待されることを網羅した。療法士及び被験者は、登録時に提供された心理教育資料を確認した。

【0392】

サイロシビンセッションの前日、被験者は、H A M - D - 1 7、M A D R S、Q I D S - S R - 1 6、C - S S R S、S D S、G A D - 7、D S S T、E Q - 5 D - 3 L（被験者及び介護士の両方に投与される〔後者は必須ではなかった〕）、W S A S、バイタルサイン、尿検査、尿中薬物スクリーニング、及び尿中妊娠試験（出産可能性のある女性のみ）からなるベースライン評価（初回スクリーニング〔来院1〕から3～6週間後）を受けた。療法士及び被験者の両方が、それぞれ、治療的連携評価質問票、S T A R - C、及びS T A R - Pを記入するよう求められた。ベースラインデータがE D Cに入力された後、C A Tチームは、被験者の継続的な適格性を確認するために最終的なレビューを完了した。この承認が得られるまで、被験者は、来院3に進められなかった。

【0393】

サイロシビン投与セッション（来院3、0日目）は、約6時間続き、訓練された療法士によって支援された。いくつかのサイロシビンセッションは、トレーニング及びアドヒアランスのモニタリングのためにビデオ録画された。サイロシビンの急性効果が終了した後、被験者は、安全性を評価され、帰宅に同行された。サイロシビン投与の翌日である1日目（来院4）に、被験者は、安全性の確認、自殺傾向の評価、及びサイロシビンセッション中の経験について話し合うために、直接面会された。療法士と被験者との間のすべてのセッションは、アドヒアランスのモニタリング及び品質保証のために音声記録され得る。セッションの音声及びビデオ録画は、被験者の同意が必要であった。いずれかまたはすべての記録に同意しない被験者は、この試験から除外されなかった。

【0394】

すべての被験者は、一次エンドポイント評価まで、またはそれ以上の期間、サイロシビ

10

20

30

40

50

ンセッションの後少なくとも3週間、抗うつ薬の投与を中止するように求められた。救急薬は許可され、以下の救急薬のセクションに記載された。サイロシビン治療投与後の最初の3週間に抗うつ薬の投与を再開した被験者は、薬を再開した理由を評価し、サイロシビン投与の12週間後まで追跡調査を行った。

【0395】

治療期間によって、最適な治療用量が決定された。233名の被験者が、1mgのサイロシビン（79名の被験者）、10mgのサイロシビン（75名の被験者）、または25mgのサイロシビン（79名の被験者）を受けるように約1：1：1の比で無作為化された。平均患者ベースラインMADRS値は、25mg群で31.9、10mg群で33.0、及び1mg群で32.7であった。これは中等度～重度うつ病を表す（31以上＝MADRSに基づく重度うつ病のカットオフ）。

【表9】

表2.被験者の人口統計学

パラメータ	25mg の サイロシビン (n=79)	10mg の サイロシビン (n=75)	1mg の サイロシビン (n=79)	全体(n=233)
性別、n(%)				
男性	35(44.3)	34(45.3)	43(54.4)	112(48.1)
女性	44(55.7)	41(54.7)	36(45.6)	121(51.9)
民族性、n(%)				
白人	70(88.6)	72(96.0)	73(92.4)	215(92.3)
黒人またはアフリカ系アメリカ人	4(5.1)	0	1(1.3)	5(2.1)
アジア人	4(5.1)	3(4.0)	5(6.3)	12(5.2)
その他	1(1.3)	0	0	1(0.4)
スクリーニング時の年齢、歳				
平均(SD)	40.2(12.19)	40.6(12.76)	38.7(11.71)	39.8(12.19)
最小、最大	18、69	20、67	19、72	18、72
18~34	n(%)	24(30.4)	29(38.7)	31(39.2)
35~64	n(%)	52(65.8)	44(58.7)	46(58.2)
65~84	n(%)	3(3.8)	2(2.7)	2(2.5)
>84	n(%)	0	0	0
BMI				
平均(SD)	26.52(6.134)	28.26(8.203)	27.26(6.025)	27.34(6.858)
最小、最大	17.4、45.3	17.4、49.1	17.3、48.4	17.3、49.1
過去のサイロシビン経験 n(%)				
あり	5(6.3)	5(6.7)	4(5.1)	14(6.0)
なし	74(93.7)	70(93.3)	75(94.9)	219(94.0)

【0396】

被験者は、スクリーニング（来院1、及び最低3回の安全な来院）、ベースライン（来院2、-1日目）、0日目（来院3、投薬量）、1日目（来院4）、1週目（来院5）、2週目（来院6）、3週目（来院7）、及び12週目（来院10）のために診療所を受診した。被験者はまた、6週目（来院8）及び9週目（来院9）にフォローアップのために接触された。MADRSは、電話で行われ、その他の評価は、電子的に行われた。被験者は、最初のスクリーニング（来院1）とベースライン（来院2）の間に、安全な来院のた

めに診療所を受診され、来院は、来院 1 a、来院 1 b、来院 1 c などと表示された。
【0397】
試験概略図を図 9 A に示し、評価スケジュールを以下の表 3 A に提示する。
【表 10 - 1】

表 3A. 評価スケジュール

	スクリーニング来院 ²	ベースラインの 3-6 週間前	ベースライン (-1 日目)	サイロシビ ン(0 日目)	サイロシビンセッション後の時間						
					1 日目	1 週間 7 日目	2 週間 14 日目	3 週間 21 日目	6 週間 42 日目	9 週間 63 日目	12 週間 84 日目(ET) ³
来院	1	la、1b など	2	3	4	5	6	7	8	9	10
来院場所 ¹	診療所	診療所	診療所	診療所	診療所	診療所	診療所	診療所	遠隔	遠隔	診療所
許容可能なウィンドウ		毎週		7 日以内	なし	±1 日	±1 日	±1 日	±3 日	±3 日	±7 日
臨床評価及び手順											
インフォームドコンセント	☐										
病歴	☐		☐								
選択/除外基準	☐		☐								
MINI	☐										
HAM-D-17	☐		☐								
MGH-ATRQ	☐										
STAR-C			☐								
C-SSRS4	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
バイタルサイン	☐		☐	☐	☐						

10

20

30

40

50

【表 1 0 - 2】

	ベースラインの 3-6 週間前	スクリー ニング来 院 ²	ベースライン スクリーニン グ期間 1a、1b など	ベースライ ン(-1日目)	サイロシビ ンセッション (0日目)	サイロシビンセッション後の時間						
						1日目	1週間 7日目	2週間 14日目	3週間 21日目	6週間 42日目	9週間 63日目	12週間 84日目(ET) ³
来院		1		2	3	4	5	6	7	8	9	10
来院場所 ¹		診療所	診療所	診療所	診療所	診療所	診療所	診療所	診療所	遠隔	遠隔	診療所
許容可能なウィンドウ			毎週		7日以内	なし	±1日	±1日	±1日	±3日	±3日	±7日
重量		☐										
身長		☐										
ECG		☐				☐						
臨床検査及びバイオマ ーカー ⁵		☐				☐			☐			
尿検査 ⁵		☐				☐						
尿中薬物スクリーニン グ ⁵		☐		☐								
尿妊娠検査 ⁶		☐		☐								
使用される避妊の文書 化 ⁷		☐										
2a 多型(任意)		☐										
Mindstrong を有効/無効 にする(任意)		☐										☐

10

20

30

40

50

【表 1 0 - 3】

		サイロシピンセッション後の時間									ベースラインの 3~6 週間前										
		スクリー ニング来 院 ²	1	1a、1b など	スクリーニン グ期 間	ベースライ ン(-1 日目)	サイロシピ ン(0 日目)	1 日目	1 週目 7 日目	2 週目 14 日目	3 週目 21 日目	6 週目 42 日目	9 週目 63 日目	12 週目 84 日目(ET) ³							
来院			診療所		診療所	2	3	4	診療所 ±1 日	診療所 ±1 日	診療所 ±1 日	遠隔 ±3 日	遠隔 ±3 日	診療所 ±7 日							
来院場所 ¹			診療所		毎週		7 日以内	なし	診療所 ±1 日	診療所 ±1 日	診療所 ±1 日	遠隔 ±3 日	遠隔 ±3 日	診療所 ±7 日							
許容可能なウインドウ																					
心理教育教材へのアクセ スを提 供 す る (Longboat)		☐		☐ ¹⁰																	
サイロシピン用量							☐ ¹¹														
病歴/併用薬		☐		☐		☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐							
AE/SAE							☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐							
無作為化						☐															
被験者完了評価																					
5D-ASC							☐ ⁸														
ASRS		☐																			
DSST						☐		☐			☐			☐							
EBI								☐													
EQ-5D-3L ⁹						☐					☐			☐							
GAD-7						☐					☐			☐							
MSI-BPD		☐																			

10

20

30

40

50

【表 1 0 - 4】

		ベースラインの 3-6 週間前		サイロシベンセンセッション後の時間							
	スクリー ニング来 院 ²	スクリーニン グ期間	ベースライ ン(-1日目)	サイロシベ ンセン(0日目)	1日目	1 週目 7 日目	2 週目 14 日目	3 週目 21 日目	6 週目 42 日目	9 週目 63 日目	12 週目 84 日目(ET) ³
来院	1	1a、1b など	2	3	4	5	6	7	8	9	10
来院場所 ¹	診療所	診療所	診療所	診療所	診療所 なし	診療所 ±1 日	診療所 ±1 日	診療所 ±1 日	遠隔 ±3 日	遠隔 ±3 日	診療所 ±7 日
許容可能なウインドウ		毎週		7 日以内							
PANAS			☐		☐			☐		☐	☐
QIDS-SR-16	☐		☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
SDS			☐					☐			☐
STAR-P			☐								
WSAS			☐					☐			☐
遠隔評価者の評価											
MADRS			☐		☐	☐		☐	☐	☐	☐

略語:5D-ASC、5 次元変化した意識状態質問票;AE、有害事象;ASRS、成人自己報告スケール;CRP、C 反応性タンパク質;C-SSRS、コロネピア自殺
重症度評価スケール;DSM-5 精神障害の診断及び統計の手引(第 5 版);DSST、数字記号置換テスト;EBI、エモーションブレークスルーイベント
リ;ECG、心電図;EQ-5D、EuroQoL 5 次元;ET、早期終了;GAD-7、全般性不安障害 7;h、時間;HAM-D-17、Hamilton うつ病評価スケール;MADRS、
Montgomery-Asberg うつ病スケール;MGH-ATRQ、Massachusetts 総合病院抗うつ剤治療歴質問票;MINI、精神疾患簡易構造化面接法;MSI-BPD、境界
性人格障害のための McLean スクリーニング装置;PANAS、正及び負の情動スケジュール;QIDS-SR-16、簡易抑うつ症状評価尺度-自己評価;SAE、重
篤な有害事象;SDS、シーハン障害スケール;STAR-C、治療関係を評価するためのスケール-臨床医;STAR-P、治療関係を評価するためのスケール-患
者;UK、英国;VAS、視覚アナログスケール;WSAS、仕事及び社会的適応度スケール

10

20

30

40

50

- ¹ 現場の診療所来院、遠隔地からの来院が認められた場合、MADRS は電話で行われ、他の評価は電子的に行われた。
- ² これまでの抗うつ治療法を中止するのに十分な時間を確保するために追加の来院が必要であった場合、来院は、サイロシビンセッション(V3)の前に毎週行われるべきである。その後のスクリーニング期間の来院(V1a、V1b など)時に、前回の来院時からの服用薬及び C-SSRS の任意の変更は、試験臨床医の判断により、他の評価に加えて得られた。評価は、数日間にわたって実施されたが、すべてのスケジュールは、同じ日に完了する必要がある。
- ⁴ 「最後の 12 か月」バージョンは、スクリーニング時に投与され、「最後の来院以降」バージョンは、他のすべての来院時に投与された。
- ⁵ 実施された必要な試験の完全なリストについては、セクション 7.2.4 を参照のこと。
- ⁶ 出産の可能性のある女性のみ。
- ⁷ 施設は、各被験者が使用することで合意された避妊方法を文書記録した。
- ⁸ サイロシビンセッション後、直ちに投与した。
- ⁹ EQ-5D-3L は、被験者とその介護士の両方に投与された(後者は必須ではない)。
- ¹⁰ 血圧 Longboat へのアクセスは、試験チームの判断により V1 または V1a で許可された。
- ¹¹ ベースラインデータが EDC に入力された後、CAT チームは、被験者の継続的な適格性を確認するために最終的なレビューを完了した。この認可を受けるまで、被験者は、V3 でサイロシビン用量を完了することができない。
- ¹² スクリーニング期間の来院は、最初の MM 及び CAT の認可を受けるまでは開始されないものとした。スクリーニング来院は、ベースラインの 3-6 週間前に毎週行われ、来院回数は、被験者の抗うつ薬を徐々に減らす長さによって判定された。
- 手段(以下のすべての測定値は、電子的に取得される):
- 5D-ASC-5 次元変化した意識状態質問票は、急性薬物効果を測定する。
- ASRS-成人自己報告スケールは、注意欠陥多動性障害をスクリーニングするためのツールである。6 項目のスクリーナーバージョンを投与した。
- C-SSRS-コロンビア自殺重症度評価スケールは、治療中に発生した自殺念慮を評価する。このスケールは、可能であれば、投与前に実施した。

10

20

30

40

50

【表 10 - 6】

DSST-数字記号置換テストは、認知の尺度である。これは、いくつかの数字と記号の組み合わせで構成されており、時間制限のある条件下で、個人が指定された数字に対応する記号を覚えることが求められる。この試験は、日内変動による結果への影響を最小限にするために、毎回ほぼ同じ時刻に実施した。

EBI-エモーションナルブレックスルーインベントリは、サイロシビンセッション中に個人が感情を経験する度合いを指標化することを目的とした 8 項目の簡易な尺度である。VAS スタイルのスケールであり、通常、0-100 の単位で表示される。典型的には、サイケデリックな経験から 24 時間以内、理想的にはサイケデリックな経験の「終了」から 5 時間以内、または急性薬物効果が著しく弱くなったと評価される。

EQ-5D-3L-3 レベルの EQ-5D バージョン(EQ-5D-3L)は、1990 年に EuroQoL グループによって導入された。EQ-5D-3L は、EQ-5D-3L 記述システム及びEQ 視覚アナログスケール(EQ VAS)の 2 頁から本質的になる。

HAM-D-17-17 項目のハミルトンうつ病評価スケールは、うつ病患者における症状の重症度の度合を測定する。

GAD-7-全般性不安障害スケールは、被験者における不安を評価するための 7 項目の被験者が完了したスケールである。

MADRS:Montgomery-Asberg うつ病スケールは、被験者のうつ病レベルを評価するための臨床医が評価した結果判定法である。

MSI-BPD-境界性人格障害のための McLean スクリーニング装置は、DSM-5 境界性人格障害の存在を決定するための自己報告スクリーニングツールである。

PANAS:正及び負の情動スケジュールは、急性の感情的薬物効果を測定する。

QIDS-SR-16-簡易うつ症状評価尺度スケールは、被験者のうつ病を評価するための被験者が評価したスケールである。

SDS-シーハーハン障害スケールは、機能障害及び関連する障害を評価するために使用される患者によって報告される結果判定法である。

STAR-C 及び STAR-P-研究及び日常治療の両方に好適な良好な精神測定的特性を有するコミュニティ精神医学における治療関係を評価するため臨床医(STAR-C)及び患者(STAR-P)によって完了された治療関係を評価するためのスケール。

WSAS-仕事及び社会的適応度スケールは、心理社会的機能を評価し、抗うつ剤治療への反応の耐久性を予測するために使用される自己報告式スケールである。

10

20

30

40

【0398】

試験目的

この試験の主な目的は、ベースラインからの Montgomery-Åsberg うつ病評価スケール (MADRS) の合計スコアの変化によって評価されるように、TRD を有する成人被験者に支援条件下で投与される 1mg と比較して、うつ病症状の改善におけるサイロシビン (25mg または 10mg) の有効性を評価することであった。ベースラインは、-1 日目に得られた評価スコアとして定義される。主要評価項目は、3 週目であり、ベースラインから試験の 1 日目、1 週目、3 週目、6 週目、9 週目、及び 12 週目までの変化について分析した。

50

【0399】

この試験の追加の目的は、以下について、1mgのサイロシビンと比較したサイロシビンの有効性を評価することであった：

(a) ベースラインから3週目までのMADRSの合計スコアの50%以上の低下として定義される奏効を有する被験者の割合。これは、試験の1日目に、ならびに1週目、6週目、9週目、及び12週目にも評価された。

(b) 12週目で持続的奏効を有する被験者の割合。持続的奏効は、3週目までのいずれかの来院で奏効基準を満たし、12週目までのすべてのその後の来院でも奏効基準を満たしている患者の割合として定義される。奏効は、ベースラインからのMADRSの合計スコアの50%以上の低下として定義される。

【0400】

別の目的は、すべての来院でのAE、バイタルサインの変化、及び自殺念慮／行動（ロンビアー自殺重症度評価スケール〔C-SSRS〕を使用して測定）スコアに基づいて、TRDを有する被験者におけるサイロシビンの安全性及び忍容性を評価することであった。

【0401】

他の目的は、以下について、1mgのサイロシビンと比較して、生活の質及び健康、機能及び関連する障害、認知機能、及び不安に対するサイロシビンの効果を評価することであった。

(a) ベースラインから3週目までの被験者の生活の質EuroQoL (EQ) - 5次元-3レベルスケール (EQ-5D-3L) スコアの変化。これはまた、12週目にも評価される。この評価は、必須ではなかった。

(b) ベースラインから3週目までの介護士の生活の質EQ-5D-3Lスコアの変化。これは、12週目に評価された。

(c) ベースラインから3週目までの機能及び関連する障害のシーハン障害スケール (SDS) スコアの変化。これはまた、12週目にも評価された。

(d) ベースラインから3週目までの数字記号置換テスト (DSST) スコアの変化によって測定される認知機能。これは、1日目及び12週目に評価された。

(e) ベースラインから3週目までの全般性不安障害7項目目尺度 (GAD-7) の合計スコアの変化を使用して測定される不安のレベル。これは、12週目に評価された。

(f) ベースラインから3週目までの簡易抑うつ症状尺度自己評価 (QIDS-SR-16) の合計スコアの変化を使用して測定される、被験者により決定されるうつ病のレベル。これは、スクリーニング、1日目、1週目、2週目、6週目、9週目、及び12週目で評価された。

(g) ベースラインから3週目までの仕事及び社会的適応度スケール (WSAS) の変化を使用して測定される心理社会的機能及び反応耐久性の予測因子。これは、12週目に評価された。

(h) 被験者の携帯電話上のモバイルアプリで収集された受動的なデータストリームから推定される実際の機能的活動に対する異なるサイロシビン用量の影響を評価すること。被験者の電話から収集されたデータは、以下を含んだ：i) 電話／電子メール／テキストの数及び時間、ii) 使用されたジェスチャー（タップ、スワイプ、その他）、iii) 電話のジャイロスコプ（配向）（電話が指示する方法）、iv) 電話の加速（電話の突然の動き）、v) キャラクターが編集されたキーストロークパターン、GPSからの位置情報、ならびにvi) アプリはまた、被験者が電話に入力した毎日の単語のヒストグラムも維持する。これらの単語は、文脈及び構文から削除され、任意の特定のメッセージのコンテキストが解釈されるのを防いだ。

(i) 正及び負の情動スケジュール (PANAS)、5次元変化した意識状態質問票 (5D-ASC)、2a受容体多型試験、及び治療的関係を評価するためのスケール（それぞれ、臨床医及び患者バージョン、STAR-C及びSTAR-P）は、奏効の可能な予測因子として、主要評価項目と副次評価項目との相関について評価した。

10

20

30

40

50

(j) 試験エンドポイントを、以下の表 3 B に列挙する。

【表 1 1】

表 3B. 試験エンドポイント

試験エンドポイント	評価
主要	ベースライン(-1 日目)からサイロシビンから 3 週間後までの MADRS の合計スコア
副次	a)サイロシビンセッション後の 3 週目の奏効(ベースラインからの MADRS の合計スコアの 50%以上の改善として定義される)を有する被験者の割合。 b)サイロシビン後の 3 週目の寛解(MADRS の合計スコアの 10 以下として定義される)を有する被験者の割合。 c)12 週目に持続的奏効を有する被験者の割合。持続的奏効は、3 週目までの(3 週目を含み)、いずれの来院でも奏効基準を満たし、12 週目までの(12 週目を含み)、すべてのその後の来院でも奏効基準を満たしている患者の割合として定義される。奏効は、ベースラインからの MADRS の合計スコアの 50%以上の低下として定義される。 d)事象判定法までの時間:何らかの理由で抗うつ薬の服用を再開し、抑うつ症状の継続のための服用を再開し、以前に回復した状態から再発する(臨床的判断、QIDS-SR-16 の裏付け)。試験を中止した被験者は、時間から事象分析まで検閲される。
探索的	以下におけるベースラインからの変化: a)3 週目の被験者の EQ-5D-3L; b)3 週目の介護士の EQ-5D-3L(この評価は、必須ではない); c)3 週目の SDS; d)3 週目の DSST; e)3 週目の GAD-7; f)3 週目の QIDS-SR-16; g)3 週目の WSAS;及び h)Mindstrong アプリを介したスマートフォンの使用から誘導される尺度。
有効性及び評価項目	MADRS、SDS、QIDS-SR-16、GAD-7、DSST、EQ-5D-3L(被験者及び介護士)、WSAS

10

20

30

40

【0 4 0 2】

評価時期による試験手順

試験のタイムラインには、TRD に対するサイロシビンの効果を評価するための 12 週間にわたる 10 回の来院が含まれる。各来院のスクリーニング評価を、表 4 A に列挙する。

【0 4 0 3】

来院 1 : スクリーニング期間

被験者をスクリーニングして、試験への適合性を評価した。すべての被験者は、ベース

50

ライン（来院2）の前に最低3週間、毎週診療所で診察され、プロトコルによって必要とされる現在の抗うつ剤療法の安全な中止を確実にし、精神教育を実施した。

【0404】

スクリーニング来院では、以下の表4Aに示されるいくつかの評価を、実施し、記録した。これらの評価は、しばしば数日間にわたって実施されたが、すべてのスケールは、同じ日に完了する必要がある。試験を通じて、すべての臨床医または被験者によって評価された評価は、電子的に取得された。

【0405】

被験者が適格であると判断された場合、次の来院（来院1a）に進むことができた。被験者は、スクリーニング来院（来院1a）のために診療所に行くまで、精神教育を開始したり、抗うつ薬を減らしたりすることはできなかった。

10

【0406】

その後のスクリーニング期間の来院（V1a、V1bなど）では、前回の来院以降の薬剤の服用及び薬剤の変化及びC-SRSを取得する。

【0407】

来院2：ベースライン来院－1日目

ベースライン来院は、初回スクリーニング（来院1）の3～6週間後に行われた。ベースライン来院では、選択／除外基準を見直し、病歴を更新することにより、被験者の適格性が確認された。ベースライン来院は、予想されるサイロシビンセッションの前日に行われた。ベースライン来院時に実施した以下の評価を、表4Aに示す。

20

【0408】

被験者が適格性基準を満たし続けた場合、訓練された療法士は、被験者との心理教育資料及び予想されるサイロシビンセッションを見直した。被験者は、IWR S（セクション8.2）を使用して、適切な試験群、すなわち、1mg、10mg、または25mgのサイロシビンに無作為化され、翌日に治療のために試験施設に戻された。試験チームは、被験者の継続的な適格性を確認するために最終的なレビューを完了した。この承認が得られるまで、被験者は、来院3に進むことができなかった。

【0409】

来院3：サイロシビンセッション－0日目

サイロシビンセッション（来院3）は、ベースライン来院（来院2）の翌日に行われた。例外的な状況では、被験者は、ベースライン来院（来院2）後7日以下で診療所を訪れた。ベースラインの翌日（来院2）にサイロシビンセッションが実施されなくても、サイロシビンセッションの前日には常に療法士との準備セッションが実施された。被験者が、7日以下の期間外であった場合、無作為化を除き、すべてのベースライン評価が繰り返された。サイロシビンセッションで提供される評価を、表4Aに列挙する。

30

【0410】

来院4：投与後1日目

治療の翌日、被験者は、安全性の確認、及びサイロシビン投与セッション中の経験について話し合うために、試験施設に戻った。この来院中、被験者は、来院7後まで、いかなる抗うつ薬の投与も中止するように、この投与セッションで注意喚起された。投与後のセッションで提供される評価を、表4Aに列挙する。

40

【0411】

来院5：投与から1週間後

被験者は、サイロシビン投与から1週間後（7日±1日）に診療所に来院した。この来院中、被験者は、来院7後まで、いかなる抗うつ薬の服用も中止するように、注意喚起された。来院5の間に得られた評価を、表4Aに示す。

【0412】

来院6：投与から2週間後

被験者は、サイロシビン投与から2週間後（14日±1日）に診療所に来院した。この来院中、被験者は、来院7後まで、いかなる抗うつ薬の服用も中止するように、注意喚起

50

された。来院 6 の間に得られた評価を、表 4 A に示す。

【0413】

来院 7：投与から 3 週間後

被験者は、サイロシビン投与から 3 週間後（21 日±1 日）に診療所に来院した。この来院中、被験者は、来院 7 後まで、いかなる抗うつ薬の服用も中止するように、注意喚起された。来院 7 の間に得られた評価を、表 4 A に示す。

【0414】

来院 8：投与から 6 週間後

被験者は、サイロシビン投与から 6 週間後（42 日±3 日）に治験責任医師の判断により、施設のスタッフから電話で連絡を受けたか、診療所に来院する。表 4 A に示されるすべての臨床医または被験者によって評価された評価が、電子的に取得される。

【0415】

来院 9：投与から 9 週間後

サイロシビン投与から 9 週間後（63 日±3 日）に、被験者に電話で連絡した。投与から 9 週間後に得られた評価を、表 4 A に示す。

【0416】

来院 10：投与から 12 週間後（試験の終了）

被験者は、試験来院の終了のためにサイロシビン投与から 12 週間後（84 日±7 日）に診療所に来院した。この来院は、被験者が試験から早期に中止された場合（早期終了 [ET]）に完了した。来院 10 の間に得られた評価を、表 4 A に示す。

【0417】

試験手順の説明

試験中に実施される有効性、安全性、及び他の種類の評価を、以下の表 3 C～3 E に記載する。以下のすべての測定値は、電子的に取得された。

10

20

30

40

50

【表 12 - 1】

表 3C. 有効性評価

Montgomery-Åsberg うつ病評価スケール (MADRS)	MADRS 評価は、ベースライン、1 日目、ならびに 1、3、6、9、及び 12 週目の被験者の処置割り当てに盲検の独立した遠隔評価者によって実施される。MADRS は、臨床医-10 項目からなるうつ病重症度を測定する評価スケールであり、各々は、0(正常)から 6(重症)までのスコアで、合計スコアは 60 であり、スコアが高いほど重症度が高くなることを示す。電話ベースのインタビューの構造は、管理の標準化及び 10 の質問の包括的なカバレッジを確保するための構造化されたプロンプトを提供する MADRS のための構造化インタビューガイド(SIGMA)を使用して制御される。
簡易抑うつ症状尺度	16 項目 QIDS-SR-16 は、非定型またはメランコリック症状を除いた、大うつ病エピソードの 9 つの診断的症状領域におけるうつ病症状の重症度を評価するために設計された自己評価式スケールである。QIDS-SR-16 は、様々な治療による変化に敏感であり、試験環境での有用性を実証している。合計スコアは、0~27 の範囲であり、0 は、うつ病障害なしを表し、27 は、重度のうつ病を表す。合計スコアは、9 つの症状ドメインの合計である。QIDS-SR-16 は、臨床来院または被験者との接触のたびに収集される。
シーハン障害スケール	SDS は、職場/学校、社会生活、及び家庭生活における機能障害を評価する簡潔な 5 項目の自己報告目録である。合計スコアは、0~30 の範囲であり、0 は、障害なしを表し、30 は、重度の障害を表す。スケールの最後の 2 つの項目(失われた日数と非生産的な日数)は、合計スコアに考慮されない。各ドメインは、10 点視覚アナログスケール(VAS)で評価される。SDS は、ベースライン、ならびに 3 週目及び 12 週目に取得する。
全般性不安障害スケール	GAD-7 は、7 つの最も一般的な不安障害のスクリーニングツール及び症状の重症度の尺度として一次医療及び精神衛生設定において有用である。32 名の被験者は、一般的な不安障害に関連する問題に関連する 4 つの重症度スコアのうちの 1 つを選択し、次いでこれらの問題が機能的及び/または社会的困難を引き起こした程度を示す。各列の値を計算することによって、スコアを決定する。合計スコアは、すべての合計列値の合計によって得られる。GAD-7 は、ベースライン、ならびに 3 週目及び 12 週目に ePRO デバイスを使用して取得する。

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 2】

数字記号置換テスト	DSST は、脳損傷、認知症、年齢、加齢、及びうつ病に敏感な神経心理学的テストである。DSST は、数字と記号のペアで構成され、その後に数字のリストが続く。被験者は、対応するシンボルをできるだけ早く選択する。90 秒以内の正しいシンボルの数は、ベースライン、1 日目、及び 3 週目及び 12 日目に記録される。
EuroQoL-5 次元-3 レベルスケール	3 レベルの EQ-5D バージョン(EQ-5D-3L)は、1990 年に EuroQoL グループによって導入された。EQ-5D-3L は、EQ-5D-3L 記述システム及び EQ 視覚アナログスケール(EQ VAS)の 2 頁から本質的になる。 記述システムは、移動度、セルフケア、通常の活動、疼痛/不快感、及び不安/うつ病の 5 次元で構成されている。各次元は、3 つのレベル:問題なし、わずかな問題、中程度の問題、重度の問題、極限の問題を有する。被験者は、5 次元の各々で最も適切な記述の横のボックスにチェックを入れることによって、その被験者の健康状態を示すように求められる。この決定により、その次元で選択されたレベルを表す 1 桁の数字が得られる。5 次元の数字は、被験者の健康状態を表す 5 桁の数字に組み合わせることができる。 EQ VAS は、被験者の自己評価の健康状態を垂直 VAS に記録し、エンドポイントには、「最良の想像可能な健康状態」及び「最悪の想像可能な健康状態」とラベル付けされている。VAS は、被験者自身の判断を反映する健康転帰の定量的尺度として使用することができる。 EQ-5D-3L は、ベースライン、ならびに 3 週目及び 12 週目に取得する。介護士への投与は、必須ではない。
仕事及び社会的適応度スケール	WSAS は、心理社会的機能を評価し、抗うつ剤治療への反応の耐久性を予測するために使用される 5 項目の自己報告式スケールである。5 つの質問のそれぞれは、0~8 のスケールで評価され、0 は、障害なし、8 は、非常に重度の障害である。20 を超える WSAS スコアは、中等度の重度または悪化した精神病理を示唆しているように見える。10~20 のスコアは、著しい機能障害と関連するが、より重度の低い臨床症状学と関連する。10 未満のスコアは、サブ臨床集団と関連しているように見える。 WSAS は、ベースライン及び 3 週目及び 12 週目に実施され、電子的に取得される。

10

20

30

40

50

【表 13 - 1】

表 3D. 安全性評価

コロンビア自殺重症度評価スケール(C-SSRS)	C-SSRS は、試験エントリ基準として自殺の可能性または傾向を評価するために使用され、全試験を通じてモニタリングされる。 C-SSRS は、特定の期間にわたる自殺念慮、自殺行動、及び非自殺的自己-傷害行動の重症度及び強度を評価するために設計された半構造化インタビューである。自殺念慮の測定は、重症度の増加の順番に付随する説明を伴う 5 つの「はい」または「いいえ」の質問に基づいている。患者が質問 1 または 2 のいずれかに「はい」と答えた場合、念慮の強度は、頻度、持続時間、制御性、抑止力、及び最も深刻な自殺的念慮の理由に関連する 5 つの追加の質問で評価される。自殺行動は、実際の、中絶された、及び中断された試み、準備行動、及び非自殺的自己傷害行為に行動を分類して質問することによって評価される。 C-SSRS 上のいずれかの項目(複数可)が「はい」と回答された場合、主要治験責任医師または医師治験責任医師は、(a)スクリーニング及びベースライン時に、患者の試験の適格性及び精神衛生専門家への紹介の潜在的な必要性を判断し、(b)試験中に、精神衛生専門家への紹介などの適切な医療管理の患者の必要性を評価するために、患者の反応を見直さなければならない。 自殺の重大なリスクは、(a)自殺念慮セクションの質問 4 もしくは 5、または(b)自殺行動セクションの任意の項目に関する任意の質問への回答で「はい」として定義される。これは、SAE として報告し、それに応じてフォローアップする必要がある。さらに、患者が自殺念慮の質問 1 から 3 のいずれかに「はい」と答えた場合、治験責任医師は臨床的判断を適用して、これを AE または SAE として報告する必要性、及び任意の適切な紹介の必要性を判断する必要がある。
バイタルサイン	血圧は、安静時に少なくとも 5 分後に臥位で測定される。3 つの測定値を、1~2 分間離して記録し、その結果を平均して適格性を通知する必要がある。呼吸数、体温、及び脈拍数は、スクリーニング、ベースライン、0 日目、及び 1 日目で、得られる。

10

20

30

40

50

【表 1 3 - 2】

心電図	標準的な 12 誘導 ECG は、スクリーニング(来院 1)及び 1 日目(来院 4)で、得られる。
臨床検査	血液試料は、スクリーニング(来院 1)、1 日目(来院 4)、及び 3 週目(来院 7)で、以下について得られた: a)血液学:ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、平均赤血球ヘモグロビン、平均赤血球体積、平均赤血球ヘモグロビン濃度、白血球数(示差あり)及び血小板数。 b)化学:アルブミン、アルカリホスファターゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アミラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、重炭酸塩、ビリルビン(直接的、間接的及び総)、カルシウム、塩化物、クレアチンキナーゼ、クレアチニン、ガンマ GT、グルコース、乳酸脱水素酵素、リパーゼ、マグネシウム、リン酸塩、カリウム、タンパク質総量、ナトリウム、尿素(血液尿素窒素)、及び尿酸。 c)バイオマーカー:C 反応性タンパク質。 d)その他:2a スクリーニング時の多型(来院 1)のみ(任意)。 尿試料は、スクリーニング(来院 1)及びベースライン(来院 2)で、以下について得られる: a)尿検査:血液、グルコース、ケトン、タンパク質、pH、比重、亜硝酸塩、白血球、ビリルビン、及びウロビリノーゲンについてディップスティック尿検査を行う。 b)尿中薬物スクリーニング:スクリーニング時(来院 1)及びベースライン(来院 2)で、違法薬物または乱用薬物について。陽性薬物スクリーニングの結果は、臨床試験医が使用パターンについて見直される。 c)尿妊娠検査:スクリーニング(来院 1)及びベースライン(来院 2)で、出産可能性のある女性におけるディップスティック検査。
有害事象	被験者が ICF に署名した後、最後の試験事象まで発生したすべての AE を記録する。治療開始前(すなわち、0 日目[来院 3]に IP を投与する前)に発生したいかなる AE も、病歴に記録される。来院 10(EOS/ET)で進行中の任意の AE は、治験責任医師が臨床的有意性がなくなるまで追跡する。

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 1】

表 3E. 他の評価装置

Hamilton うつ病評価スケール(HAM-D)	HAM-D-17 項目のスケールは、うつ病患者における症状の重症度を測定するために使用される。HAM-D-17 評価は、スクリーニング(来院 1)及びベースライン(来院 2)でのみ、治験責任医師が eCOA デバイスを使用して実施する。この評価からの合計スコアは、治療前の適格性基準として使用される(最小合計症状スコア ≥ 18)。HAM-D-17 のための構造化インタビューガイド(SIGH-D)を投与する。これは、電子的に取得される。	10
精神疾患簡易構造化面接法(MINI)	MINI は、DSM-5 及び国際疾病分類 10 における主軸 I 精神障害のための簡潔な構造化インタビューとして設計された。MINI と、DMS-5 患者版のための構造化臨床インタビュー及び統合国際診断インタビュー(世界保健機関が開発した構造化インタビュー)とを比較した検証及び信頼性研究が行われている。MINI のバージョン 7.0.2 を、この試験に使用する。これらの試験の結果は、MINI は同様の信頼性及び妥当性を有するが、上記の器具よりもはるかに短い期間(平均 18.7 ± 11.6 分、中央値 15 分)で投与することができることを示している。それは、短期間のトレーニングセッション後に臨床医が使用することができる。 スクリーニング(来院 1)時に、被験者は、DSM-5 基準によって文章化されるように、MDD について評価され、他の精神医学的診断の欠如は、MINI を使用することによって確認される。	20
Massachusetts 総合病院抗うつ剤治療歴質問票(MGH-ATRQ)	MGH-ATRQ は、大うつ病性障害における治療抵抗性を決定するために使用される自己評価スケールである。スケールは、有効性(0%からの改善、全く改善されていないものから 100%完全に改善されているものへの改善、及び治療の妥当性)を検討する。被験者は、臨床医によって、各薬物臨床試験への治療アドヒアランスについて尋ねられ、被験者の抗うつ剤の病歴を調べて、偽抵抗性及び治療抵抗性を特定する。MGH-ATRQ は、スクリーニング(来院 1)でのみ収集される。これは、電子的に取得される。	30

40

【表 1 4 - 2】

境界性人格障害のための McLean スクリーニング装置	MSI-BPD は、BPD を評価するために一般的に使用される測定基準である。スケールは、DSM-5 BPD 基準に基づく 10 項目からなり、最初の 8 項目は、BPD 診断のための DSM-5 の最初の 8 つの基準を表し、最後の 2 つの質問は、BPD のための妄想及び解離の基準を評価する。MSI-BPD のスコアは、0~10 の範囲であり、各項目は、存在する場合は「1」、存在しない場合は「0」と評価される。7 以上のスコアは、被験者が BPD の基準を満たす可能性を示す。MSI-BPD は、スクリーニング(来院 1)でのみ収集される。これは、電子的に取得される。
成人自己報告スケール	ASRS は、成人における注意欠陥/多動性障害の存在を判定するために使用される自己報告質問票である。スケールのスクリーナー(6 項目)バージョンは、この試験において使用される。最初の質問は、不注意に関するもので、他の 5 つの質問は、多動性-衝動性を評価する。各質問は、「決して」から「非常に頻繁に」までの 5 段階の Likert タイプのスケールで回答されている。このスケールは、スクリーニング(来院 1)でのみ得られ、電子的に取得される。
治療的関係(患者及び臨床医のバージョン)を評価するためのスケール	STAR-P 及び STAR-C は、患者と臨床医との間の治療的関係を以下の 3 つの構成要素で評価する 12 項目の測定基準である: コラボレーション、ポジティブな臨床医のインプット、及び感情的困難(臨床医バージョン)/非支援的臨床医(患者バージョン)のインプット。コラボレーションサブテストは、良好な信頼関係と、目標、相互理解、開放性、及び信頼に対する共有された理解を反映している。ポジティブな臨床医のインプットは、臨床医の認識(被験者による)を反映して、被験者を奨励、支援、及び傾聴する。情緒的困難/非支持的臨床医のインプットは、関係の問題を反映している。両方のバージョンの合計スコアの範囲は、0~48 であり、より高いスコアは、より良好な治療関係を示唆している。このスケールの各バージョンは、完了するまで約 5 分を要する。合計スコア及びサブスケールの合計を取得することができる。STAR-P 及び STAR-C は、ベースライン(来院 2)でのみ収集される。これらは、電子的に取得される。
5 次元変化した意識状態質問票	5D-ASC は、5 つの主要な次元及びそれぞれの亜次元を使用して、急性薬物効果を測定し、環境及び思考障害に関連する自己の気分、知覚、及び経験の変化を評価する。5 次元には、大洋無限性、不安自我消滅、視覚的再構造、聴覚の変化、及び警戒の低減が含まれる。これは、0 日目(来院 3 日目)のサイロシビンセッションの直後に投与される。これは、電子的に取得される。

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 3】

正及び負の情動スケ ジュール	PANAS は、急性の感情的薬物効果を測定し、正及び負の情動を測定する 2 つの気分スケールを含む。被験者は、「わずかにまたはまったく(1)」から「非常に(5)」までの 5 段階のスケールを使用して 20 項目に回答する。正の情動を与える質問の総合的なスコアが高いほど正の情動があることを示し、負の情動を与える質問のスコアが低いほど負の情動が少ないことを示す。これは、ベースライン(来院 2)、サイロシビンセッションの翌日(来院 4)、及び 3 週目(来院 7)に投与される。これは、電子的に取得される。
エモーションブレー クスルーイベント リ	EBI は、インペリアル・カレッジ・ロンドンが開発した、サイロシビンセッション後の感動すべき経験の強度及び質を説明する VAS である。これは、1 日目(来院 4)で、電子的に収集される。
Mindstrong アプリケー ション	被験者が試験の Mindstrong 部分に参加することを選択した場合、来院 1 で被験者の携帯電話でアプリが活性化され、EOS で非活性化される。 移動データ収集: Mindstrong アプリは、被験者のスマートフォンからデータを収集し、定期的にこれらのデータを Mindstrong の安全なデータベースに送り返す。通常のように携帯電話を使用する以外、被験者は、これらを収集するために何もする必要はない。被験者の携帯電話から収集されるデータには、以下が含まれる: a) 電話/電子メール/テキストの数及び時間(コンテンツは、収集されない)、 b) GPS からの位置情報、 c) スマートフォンの配向(スマートフォンが指示する方法) d) スマートフォンの加速(スマートフォンの突然の移動)、 e) 文字を編集したキーストローク情報;及び f) 使用したジェスチャー(タップ、スワイプなど)、

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 4】

	アプリは、ターゲット単語のリスト、及び被験者のこれらの単語の使用頻度を維持することもできる。これらの単語は、文脈から完全に取り除かれ、したがって、任意の特定のメッセージのコンテンツが解読されるのを防ぐ。 データ収集アプリケーションは、被験者が誰に電話をかけたり、電話を受けたりするかについての情報を収集しない。データ収集アプリケーションは、被験者が読み取り可能な形式で送信または受信するメッセージのコンテンツを取り込まない。Amazon Web Service のクラウドコンピュータでホストされている Mindstrong データへの飛地に送信する前に、個人を特定できる情報は取得されず、他のすべてのデータはスマートフォンで暗号化される。 具体的には、アプリケーションは以下を収集しない: a)被験者が送信または受信する電子メールの電子メールアドレス、 b)被験者が発信または受信する電話の電話番号、 c)被験者が発信または受信するテキストメッセージの電話番号、及び d)読み取り可能な形式で送信または受信されたメッセージ。
--	--

10

20

30

【0 4 1 8】

被験者の募集

合計 2 3 3 名の被験者が、治療抵抗性うつ病のためのサイロシビン治療を試験する試験に登録された。

【0 4 1 9】

以下の表 4 F に示す以下の選択基準のすべてを満たす被験者が、試験への参加を検討された。選択基準からの逸脱は認められなかった。

40

50

【表 15】

表 3F. 試験選択基準

番号	基準
1	署名された同意書
2	スクリーニング時 18 歳以上、(米国のみ)スクリーニング時 55 歳未満。
3	医療記録、臨床評価、及びバージョン 7.0.2 MINI の文書化された完了に基づいて、少なくとも中等度の MDD(DSM-5 によって通知された単一または再発エピソード。単一エピソードの場合、3 か月以上 2 年以下の期間)
4	HAM-D-17(17 項目)スコアが、スクリーニング(来院 1)及びベースライン(来院 2)で、18 以上である
5	MGH-ATRQ を通じて決定された現在のエピソードについての適切な用量及び 2、3、または 4 の薬理学的治療期間に反応しなかった場合、及び MGH-ATRQ に含まれていない追加の抗うつ剤に関する補足アドバイスを使用した場合。治療に追加する増強療法(Augmentation)は、その国で MDD の補助療法として承認されていれば、2 番目の治療法として見なす。
6	スクリーニング(来院 1)時に、7 未満の境界性人格障害のための McLean スクリーニング手段
7	ベースライン(来院 2)の少なくとも 2 週間前に、すべての抗うつ薬の服用を首尾よく中止した
8	著作権のある評価へのいかなる支援または変更することなく、すべてのプロトコルに必要な評価ツールを完了し、すべての試験来院を順守する能力

10

20

30

【0420】

以下の表 4 G 及び表 4 H に示される精神医学的または一般的な医学的除外基準のうちのいずれかを満たす被験者は、試験に登録されないものとした。除外基準からの逸脱は認められなかった。

40

50

【表 16】

表 3G. 精神医学的除外基準

番号	除外基準
1	病歴及び構造化臨床インタビュー(バージョン 7.0.2 MINI)によって評価される、統合失調症、精神病性障害(医学的状态に誘発されるまたは起因する物質を除く)、双極性障害、躁病、妄想性障害、妄想性人格障害、統合失調性感情障害、または境界性人格障害、または任意の重篤な精神医学的併存疾患の現在または過去の病歴
2	電気けいれん療法及び/または現在のエピソードのためのケタミンの既往歴
3	試験の期間中、安定した状態を維持しない現在の認知行動療法(CBT)。CBT は、ベースラインから 21 日以内に開始することはできない。CBT は、ベースラインから 21 日以内に開始することはできない。
4	スクリーニング(来院 1)時に DSM-5 によって通知された現在(過去 1 年以内)のアルコールまたは薬物乱用
5	(1)過去 1 年以内、C-SSRS において項目 4 または 5 で承認されている自殺念慮、または(2)過去 1 年以内の自殺行動、または(3)被験者インタビュー中の著しい自殺リスクの臨床評価
6	他の医学的状态に続くうつ病。
7	過去 1 年以内のサイロシビンへの曝露、及び現在のうつ病エピソード中のアヤフアスカなどのサイケデリックの使用を含む、サイロシビンへの信頼関係の確立または安全な曝露とは相容れないと判断された他の個人的な状況及び行動。

10

20

30

40

50

【表 17】

表 3H. 全般的な医学的除外基準

番号	除外基準
1	妊娠中、授乳中、または妊娠を計画している女性。性的に活発な被験者は、試験への参加を通じて、非常に効果的な避妊方法を使用することに同意しなければならない。子供を産む可能性のある女性は、スクリーニング(来院 1)及びベースライン(来院 2)で陰性尿妊娠検査を受けなければならない。
2	心血管疾患:ICF 署名から 1 年以内の最近の脳卒中(ICF 署名から 1 年未満)、最近の心筋梗塞(ICF 署名から 1 年未満)、高血圧(血圧>140/90mmHg 超もしくは[米国のみ]QTc が 450msec 超)、または臨床的に有意な不整脈
3	制御されないインスリン依存性糖尿病
4	発作性障害
5	来院 1 及び来院 2 で、違法薬物または乱用薬物(米国のみ: オピエート、PCP、コカイン、アンフェタミン、メタンフェタミン、ベンゾジアゼピン類、バルビツール酸塩、及びメタドンを含むが、これらに限定されない。医療目的または娯楽目的で使用する大麻は許可されている)の陽性尿中薬物スクリーニング。任意の陽性尿中薬物試験結果は、使用パターンを決定するために被験者と共に確認され、適格性は、MM と併せて治験責任医師の裁量で決定される。
6	スクリーニング(来院 1)の 30 日以内の、いずれかの治験中の薬物もしくは治験用医療機器への現在の登録または参加
7	スクリーニング(来院 1)の 30 日以内の、うつ病のためのインターベンション試験への現在の登録または参加
8	スクリーニング(来院 1)時の身体検査、バイタルサイン、ECG、または臨床検査で異常かつ臨床的に有意な結果
9	治験責任医師の意見では、試験結果の解釈に支障をきたす可能性がある、または被験者が試験に参加した場合に被験者の健康上のリスクをもたらす可能性がある、任意に他の臨床的に重要な心血管、肺、消化管、肝臓、腎臓、または任意の他の重大な合併症

10

20

30

40

【0421】

すべての被験者は、プロトコルによって必要とされる現在の抗うつ剤療法の安全な中止を確実にするために、サイロシビンセッション（来院 3）の前に少なくとも 3 週間毎週診察された。試験に対して資格がないとみなされた被験者の再スクリーニングが許可された。

【0422】

サイロシビンの用量及び投与

被験者は、ベースライン（来院 2）で、被験者が依然として試験に参加する資格を有することが確認された後、適切な療法に無作為化された。無作為化は、国ごとに階層化され

50

た。各被験者に、無作為化された治療群に応じて、二重盲検方式で包装された5つのカプセルを含有する治療ボトル1本を割り当て、このボトルは、以下のうちの1つを含有する：

(a) 10 mg の治療ボトル：2 × 5 mg の経口サイロシピンカプセル及び3 × プラセボカプセル、

(b) 25 mg の治療ボトル：5 × 5 mg のカプセル、または

(c) 1 mg の治療ボトル：1 × 1 mg のカプセル及び4 × プラセボカプセル。

【0423】

投薬の2時間前に、研究員の観察の下、軽い朝食をとった後、5つのカプセルの用量を、満杯のグラスの水で飲み込んだ。用量のカプセルの数により、用量を飲み込むために追加の水が必要になる場合がある。研究員は、5つのカプセルの用量がすべて飲み込まれたことを確認した。

【0424】

薬物経験の準備をするために、被験者は、サイロシピンを適切な量服用し、薄暗いライト及び静かに再生されるリラックスした音楽の標準プレイリストがある部屋のソファに横になった。訓練を受けた療法士は、常に被験者と共にいた。

【0425】

サイロシピンの効果は、通常、投与から約20～30分後に開始し、最初の90～120分で最も強くなり、5～6時間で徐々に弱くなる。被験者は、懸念を抱いたり、不快感を伝えたり、療法士に安心を求めたり、トイレを使用したりする必要がない限り、効果の強度にかかわらず、セッション期間中、部屋に留まり、好ましくは横になり、ほとんど沈黙したままであることが求められた。療法士は、投薬後30～60分間隔で被験者と「チェックイン」した（すなわち、被験者の調子を尋ねる）。被験者には、軽食及びフルーツが提供された。

【0426】

投薬の約5～6時間後に、訓練された療法士が、サイロシピンの経験について被験者と話し合った。被験者は、治験責任医師の意見では、サイロシピンの急性効果が消散されたときに、投薬後6～8時間で退院した。被験者は、自宅まで付き添われた。施設に、被験者が安全に帰宅したことを通知し、電話がない場合は、施設スタッフが、被験者に直接連絡する。

【0427】

サイロシピンの精神療法の目的：

サイロシピンセッションの精神療法の目的は、

(a) 最適な臨床効果に不可欠な心理的安全性を確保すること、

(b) 被験者の主観的経験が、準備で設定された治療的意図の境界内で自然に展開されることを可能にすること、

(c) 被験者の現在の経験に対する注意及び意識を維持し、したがって、厳しい感情状態及び個人的記憶の露出及び処理を可能にすること、ならびに

(d) 厳しい個人的状況、葛藤、及び外傷的経験の解決のための洞察及び解決策を生成することであった。

【0428】

方法：

サイロシピンセッションの精神療法は、以下の目的を有した：

(a) 心理的安全性：不安の効果的な管理は、サイロシピンの安全性、忍容性、及び有効性に不可欠である、

(b) 経験の開始における重度の長時間の不安は、サイロシピンの有効性に悪影響を及ぼし得ることも以前の試験で示されており、したがって、セッションの開始中の不安の管理は、サイロシピン療法士の本質的なスキルである。作用の発現中の不安は、稀ではなく、療法士は、被験者が自力で継続するのに十分に快適になるまで、そのような不安期間を通じて被験者を認識し、積極的に管理するように特別に訓練される。そのような能動的誘導

10

20

30

40

50

の例としては、以下が挙げられる：

(i) うつ病の治療のためにサイロシビンのこの調査試験に参加したことを覚えていてください。サイロシビンの効果が現れると、いくらかの不安及び恐怖が予想されます。それは、プロセスの一部です。このような状況のためにリラクゼーション及び呼吸経験を練習していることを覚えていますか？

(ii) 一緒に深呼吸をし、全身の呼吸の感覚に焦点を合わせましょう。深呼吸を行う際には、呼吸のリズムに注意を払い、呼吸がさらに深く、ゆっくりとなっていくのを見てください。呼気のたびに筋肉の緊張を解き放ってください。

【0429】

療法士は、被験者がリラックスして緊急の経験に開放されることを奨励する以外に、知覚障害の解釈を提供すること、または特定の画像もしくは記憶に向かって被験者を誘導することなく、被験者の不安感を検証する。

【0430】

現代の試験環境では、サイロシビン作用の発現中の不安は、安心及び瞑想に良好に反応した。

【0431】

サイロシビンセッションに備えて、療法士は、被験者との自己主導型問診及び経験的処理の技術を実証し、実施した。被験者に、困難なものを含む自分の経験に向き合い、探求することを奨励した。セッションのピーク及び後の期間中、被験者の個人的な課題及び葛藤について異なる視点を開発し、独自の解決策を生み出すために、自己主導型問診及び経験的処理は、被験者に必須である。このような自己生成された洞察は、感情的な解決のためだけでなく、被験者に自信を与える。このアプローチは、PTSDの治療のためのMDMA支援心理療法で使用され、緊急の外傷性記憶の場合に特に役立つ。

【0432】

サイロシビンセッションの構造：

サイロシビンセッションは、2名の適切な資格のある研究員によって支援される。試験精神科医は、いかなる緊急事態にも対応するためにセッションのすぐ近くにいた。

【0433】

セッションの当日、被験者は、午前9時頃にサイロシビン治療を服用することを目的に早朝に到着した。

【0434】

投与前に、心理療法士のチームは、被験者とセッションのルール及び構造を再確認した。すべての質問に回答し、被験者がセッションへの同意を再確認すると、被験者は、サイロシビン(5つのカプセル)を満杯のグラスの水と共に投与した。サイロシビンの摂取を遅らせると、被験者に不必要な不安を誘発するであろうため、被験者の到着前に治療室をセッションの開始に備えることを推奨する。

【0435】

すべての治療実施施設の治療部屋は、落ち着いた色の柔らかい家具で装備されており、非臨床的な落ち着きを作り出す。すべての治療部屋は、同時の周囲及びイヤホンの聴取を可能にすることができる高分解能音響システムを備えている。

【0436】

次いで、被験者は、横になること、リラクゼーション及び呼吸運動を練習すること、及び落ち着く音楽を聴くことを奨励された。療法士は、治療セッションの意図を被験者に再訪させ得、「うつ病から解放されるとはどういうことでどのように感じますか？」という質問を尋ねる。セッション直前のこのような見直しは、サイロシビンセッション中の主観的経験の暗黙の方向性を提供する。

【0437】

サイロシビンの効果が顕著になると、被験者は、Mindfold目隠しシェード及びイヤホンを着用し、自身の内部経験に焦点を当てることが奨励された。

【0438】

10

20

30

40

50

心理療法士は、ソファの両側に被験者の膝レベルで座った。心理療法士は、セッションの初めの2～3時間の間、読書しないこと、ノート型パソコンまたは電話を使用しないこと、及び水以外の飲食をしないことが推奨された。

【0439】

十分に準備されている場合、被験者は、準備期間中に練習を積んだスキルを使用して、発症に十分に耐えた。心理療法士は、困難な経験が生じた場合に、リマインダー、励まし、手を握りグラウンディングすること、または能動的誘導などの形態で支援を提供する。支援のための最良の方法、及び物理的な接触の境界は、準備中に議論され、実践された。一般に、療法士は、肩の高さ以上の治療的グラウンディングのみを提供するように指示された。身体的及び性的虐待の経歴を持つ被験者の場合、タッチ療法は、手及び前腕部のみ、または準備中に合意された身体的支援の形態に限定された。

10

【0440】

療法士は、被験者の経験を自然に展開させる時間を認識するスキルの訓練を受けた。ピーク体験中、特に非二重または完全な自我消滅体験の場合、被験者は通常沈黙しており、快適に、さらには幸福に見える可能性がある。そのような場合には、能動的誘導は必要とされない。

【0441】

薬物効果が弱くなり始めると、被験者は、再び新たな物語に関与し得る。

【0442】

長期的な不安または苦痛の場合、療法士は、経験を解釈もしくは判断することなく、またはアドバイスを与えることなく、そのような経験を通じて被験者を積極的に誘導することを選択することができた。被験者がくつろいだら、療法士は、内観に触れるように再び働きかけた。

20

【0443】

セッションの終わりに、サイロシビンの効果が明らかでなくなった後、被験者は、より話しやすくなり、対話的になる。療法士の役割は、経験的処理がいくつかの感情的解決を伴って完了したことを確認することであった。セッションの終わりに依然として不安または絶望があった場合、被験者は、より長い期間リラックスして思案することが奨励された。療法士は、薬物の効果が完全に消失され、被験者がくつろぎ、完全に落ち着いたと評価されるまで被験者に付き添うように規定された。これは、セッションの内容に関連しない非論争的なトピックについて「世間話 (small talk)」をすることによって評価された。例えば、療法士は、以下のことを尋ねることができる：

30

(a) もうすぐ6時です。普段、この時間帯に何をしていますか？

(b) 普段の夕食は何を食べますか？

(c) どんな料理を作るのが好きですか？

【0444】

被験者及び療法士は、洞察の早すぎる統合を避けるために、翌日までセッションの内容を議論しないことを推奨された。

【0445】

セッションの終わりに、療法士及び被験者が、一緒に軽い食事をして、セッションの終了を祝うこともあり得る。被験者の同意が得られれば、被験者の家族または友人も食事に参加することができる。

40

【0446】

安全性評価後、被験者は、家族または友人の世話で退院した。退院時の評価及び予期せぬ有害事象についての詳しい情報は、安全性の項目を参照のこと。

【0447】

セッション前：

サイロシビンセッションの日に、被験者は、午前8時～9時の間に臨床センターに到着した。被験者が到着する前に、療法士及びサポートアシスタント（治療チーム）が部屋を準備し、すべての手配に気を配ることが不可欠である。

50

【0448】

療法士及びサポートアシスタントは、被験者が到着した直後に歓迎の意を表し、いかなる質問または懸念事項も述べるができるようにするべきである。被験者は少なくとも軽度の不安を抱えている可能性が高いため、不安を検証し、新しい経験の前に不安であることは一般的であることを納得させることが重要である。「外で待つ」（本を読んでいる）は不安を増大させる傾向があるため、到着後から治療室に入るまでの時間はできるだけ短くする必要がある。

【0449】

行動規則は、再確認される。被験者は、以下を再確認する必要がある：

(a) セッションの期間中、部屋の中にいる。

10

(b) すべての指示は完全に安全を確保するために与えられるため、療法士の指示に従う。

(c) 対人的なグラウンディング (interpersonal grounding) 運動、誘導イメージ運動、呼吸運動を含む、療法士がセッション中に支援を提供する方法について正確に相互理解する。

【0450】

メンタルセット／意図の主な構成要素を、被験者と共に確認し、それには以下のようなことが含まれる：

(a) あらゆる経験が歓迎され、検閲または回避の必要はない、

(b) 可能な限り迅速かつ公然と恐ろしく見えるものに向き合うこと、

20

(c) いつでもグラウンディング、サポート、または共有のために手を差し伸べること、

(d) 重要な指示、すなわち信頼すること、手放すこと、開放的になることを忘れないこと、

(e) 必要に応じて深呼吸することを忘れないこと、

(f) ひとりぼっちになることはない、

(g) 療法士／アシスタントを楽しませる必要はない、及び

(h) 今日はあなたの日である。私たちは、あなたが私たちを必要とするかどうかに関わらず、あなたと一緒にいる。

【0451】

すべての合意が再確認され、被験者が治療室に落ち着くと、治療責任医師または指名された者が、満杯の水と共に5つのカプセルのサイロシピンを提供する。被験者がカプセルを取り、すべての水を飲んだ後、被験者は、ソファに戻り、音楽を聴き、呼吸に集中し、リラックスする必要がある。このとき、被験者が持参した写真または意味のある物を共有する、またはアートブックをパラパラめくって目を通す場合があるが、その際、療法士及びアシスタントが被験者の両側のソファに座っていることが多い。サイロシピンの初期効果が始まっているか、または始まろうとしているときに、被験者がリクライニングし、アイシェード及びヘッドフォンを受け取る前に、最後にトイレに行くように機会が与えられる。

30

【0452】

薬物の効果が始まる前に、治療に対する被験者の目標を再構築し、以下の質問を再訪することが有用である：「気分が良くなった、または回復したときに感じるものは何でしょうか？」このセッション中の被験者の主要なタスクが、統合段階中に療法士と話し合うことができる新しくかつ興味深い経験を、単純に収集することであることを、被験者に想起させる。療法士は、被験者に、サイロシピン療法の目的と、経験的処理の役割、すなわち、被験者が発生したものには何にでも開放的であり、かつ好奇心を持つことを可能にすること、ならびに被験者にとって以前は知られていなかった思考及び感情に出会うことの役割と、を想起させることができる。このプロセスが、サイケデリックな経験への解放及び意欲的な受動性を本質的に必要とすること、つまり、解放する意欲は、サイロシピン療法においてより良好な転帰と相関性があることを強調するべきである。療法士は、被験者に、治療チームが常に被験者を支援することを想起させる必要がある。

40

50

【0453】

被験者は、リラックスして、内的経験に集中するように促されるが、必要に応じて体を動かしたり、座ったり、話したり、ストレッチしたりしてもよい。時には、被験者は、動き回ったり、自分の感情を身体で表現する必要があることがある。身体的表現も含め、あらゆる表現が奨励される。

【0454】

作用の開始：

セッティング及び音楽

サイロシビンの投与量の見かけのレベルにかかわらず、標準プレイリストが、すべてのセッションで利用される。それは、被験者が部屋に入る前の柔らかい背景音楽から始まり、典型的な高用量セッションの様々な段階で続く。それは、沈黙の時間が含まれ得る。濃厚なセッションでは、音楽の選択が経験内容に影響を与えることはほとんどないように見えるが、非言語的に強力なサポートをしたり、各被験者に固有の内的内容の展開に関与し得る。サイロシビンセッションの後半の2時間では、ほとんどの音楽を鑑賞し、探求することができる。被験者は、通常の個人的な好みまたは現在の感情的な反応に関係なく、日が進むにつれて音楽を受け入れ、探索するように指示される。音楽を批判し、制御しようとすることは、しばしば、展開されるコンテンツに対する抵抗の症状であることがよくわかっている。療法士は、非常に珍しい状況では、プレイリストから外れることもあるが、標準プレイリストを展開させることが一般的に効果的であり、療法士を被験者に集中させることができる。このプレイリストは、サイケデリックセラピーを受けている多くの人たちとの経験の蓄積の中で、様々なものを提供するように巧みに設計されている。

【0455】

不安の管理

一過性の不安が、被験者が心理的内容の変化に遭遇するときに報告されることが多い。このような不安は、自然なことであり、必要なことであるとさえ考えられ得る。不安は、軽度の難治性、及び新たな経験の回避から極度のパラノイアに至るまで、様々な方法で表れ得る。ほとんどの場合、不安は、自ずと解消され、巧みな対人関係の支援によって最小限に抑えることができる。サイロシビンは、被験者が不安を正常化し、それを興奮とみなし、正直な両面性をもって出会いを経験するユニークな機会を提供する。

【0456】

急性の行動の開始中に、被験者は、視覚、聴覚、または嗅覚モードの知覚的变化、及び一連の異常な身体的感覚を経験し得る。これらの経験は、特にサイケデリックの経験を持たない被験者にとっては、不安を引き起こし得る。準備期間中、療法士は、被験者がこれらの経験に好奇心を持ち、自由に探求するように促す。

【0457】

被験者が不安及び感情的な苦痛を示し続ける場合、療法士は、治療的なタッチまたは対人的なグラウンディングを提供することができ、それは何かあった場合、被験者が準備中に同意し、リハーサルを行ったものである。対人的なグラウンディングの例は、次のとおりである：「私は、あなたのためにここにいることを改めて約束したいと思っています。ここがあなたにとって安全な場所になるように、必要なことは何でも行い、何が起きても完全に経験できるようにします。もし難しければ、耐え、それに挑戦し、できる限り探求してほしいと思います。必要なことは何でも聞いてください。」

【0458】

被験者が動揺及び／または怖がっている場合は、「あなたは、うつ病に対する新しい薬の臨床試験に参加していることを覚えておいてください。準備中に、不安、異常な感覚、及び激しい感情が生じる可能性について話しました。これは、単に薬物摂取効果です。これは安全であり、あなたに害はありません。リラックスして見守っていれば、これらの困難な経験は、非常に早く過ぎてしまいます。サイロシビンの効果が減少するにつれて、あなたは日常の現実に戻ります。」などの、簡単な注意喚起が有効である。

【0459】

療法士は、被験者が自分の内側に集中し、経験のすべての側面に完全に没頭するように促す。被験者は、準備のためにガイド付き画像または呼吸リラクゼーション技術を練習することを望み得る。

【0460】

気晴らし及び回避の管理

時折、被験者は、自分の心の異常な状態に対する認知制御を取り戻そうとして、新たな経験を避けたり、気持ちを紛らわせようとする。療法士は、そのような気晴らしが異なる形態をとり得ることを認識しなければならない。被験者は、会話をしたり、時期尚早に自分の経験、展望、または洞察を詳細に説明したりするかもしれない。これが起こると、療法士及びアシスタントは、できるだけ沈黙を保つことを目指し、それによって被験者及び被験者の内的経験が、サイロシビンセッションの経過を指示することを可能にすることができる。被験者が療法士と会話をする場合には、能動的な聴取スキルが必要とされ得る。これは現在の経験に注目し続けるように被験者を奨励するプロンプトとともに行われるべきである。以下の例に示すように、療法士は、いかなる新しい情報または単語も追加しないが、依然として被験者を認識する。

被験者：「はい、すべてのものがこの上なく輝いていて、まるで異世界の金属でできているかのようです。」

療法士：「あなたが、その異世界の経験に寄り添って、どこへ行くのかを見ていただけますか。」

【0461】

被験者が会話を続ける場合、療法士は、次のように言うことができる：「後で話そうとできるように、細部に注意を払ってもいいかもしれませんが。今、この話をすると、体験に集中することができなくなり、重要な細部を見落とす可能性があります。」

【0462】

ここで療法士は、新しいトピックを導入することなく、被験者のコメントを再び認める。その後、療法士は、被験者を現在の経験に戻す。

【0463】

時には、被験者が、トイレに行くか、水を飲むように求める場合がある。そのような要求の突然の緊急性の特徴は、彼らが本当に新たな事柄を回避しようとしていることを示唆し得る。そのような場合には、療法士は、「この音楽の終わりにトイレ休憩をとりましょう」または「まもなく水をお配りします。アイマスクを元に戻して、数分間リラックスしてみませんか？」というように示唆し得る。

【0464】

被験者が困難な経験を避けようとしている場合、その提案に耳を傾けてリラックスする場合がある。

【0465】

困難なシフトと有害事象

サイロシビン経験中に、感情及び気持ちは、すぐに変化し得る。このようなシフトは、積極的な指導を必要とする苦痛とは区別されなければならない。被験者が療法士の静かで邪魔にならない存在を必要としているのか、それとも積極的な指導を必要としているのかを、療法士が自分の臨床的判断で判断することが不可欠である。準備期間中、被験者は、いつでもどんな理由でも、特定の経験的シーケンスをナビゲートすることができないと感じたときには、療法士に支援を求めることができることを知らされている。

【0466】

支援は、タッチ療法、言葉の安心、誘導イメージ療法、または呼吸運動の形態であり得る。被験者の固有のプロセスへの最小限の介入及び干渉を可能にするために、一度に1つの手法を適用することが望ましい。準備セッションでは、療法士及び被験者は、感情的苦痛の場合に支援する最も有益な方法を話し合ってもよい。以下のように述べて、この会話を被験者に思い出してもらうことが役に立つかもしれない：「不安になるのは当たり前で、私が物理的なグラウンディングを通じ支援することに合意したことを覚えていますか。」

不安を感じる場合は、私の手を差し伸べるか、または何が役に立つか教えてください。」

被験者の感情的な苦痛への対処法の別の例を、以下に示す：

被験者：「マイナスの感情に押しつぶされそうです。」

療法士：「マイナスの経験についての会話を覚えていますか？」

被験者：「はい。あなたは、それらと一緒にいることを示唆しました。」

療法士：「あなたにはどう思われますか。」

被験者：「難しいですが、やってみます。もしできなかったら、あなたが助けてくれますか。」

療法士：「はい、できる限りのことをさせていただきます。あなたには、今感じていることに集中していただきたいです。」

被験者：「わかりました、そうします。気持ちが悪いです。」

療法士：「意識してみると、何か変化したり、変わったりするのを感じますか。」

被験者：「来るもの拒まず、来て、去っていくという感じです。」

療法士：「それについてどう感じますか。」

被験者：「それは、難しいです。」

療法士：「何が難しくさせているのでしょうか。」

被験者：「よくわかりません。」

療法士：「あなたの腕を握ってあげることは有用ですか。」

被験者：「はい、それは有用であると思います。」

【0467】

被験者が快適になったらすぐに、療法士は、さらに探索を続けるように促すべきである。必要なときにはあなたがそばにいて、統合の際には経験について話し合う機会があることを被験者に思い出させること。

【0468】

療法士は、臨床医／療法士と話すことができ、試験の外で心理療法を調整することができる。サイロシビンセッションと、被験者が現在受けている心理療法との統合に関する情報を提供すべきである（試験の全期間にわたって継続的に受け、ベースラインから21日以内に開始することはできない）。

【0469】

緊急薬の使用：

治験責任医師の判断では、利用可能なすべての方法を用いても被験者を落ち着かせることができず、被験者自身または他の人に対して現在脅威を与えている場合には、ベンゾジアゼピン系薬剤及び／または抗精神病薬の使用が認められる。これらは、それぞれの承認された処方情報及び用量レベルに従って投与されるべきである。被験者は、可能な限り侵襲的でない、苦痛の少ない方法で安全を確保すべきである。

【0470】

ピーク経験：

適切な投薬量及び急性の作用の発現により、「ピーク」経験は、摂取してから約60～90分後に生じ得る。ピーク経験の質及び強度に影響を与える要因としては、被験者の意識の中で何が起こってもそれに対応する能力、期待及び恐怖を手放してリラックスする被験者の能力、サイロシビンの用量などが挙げられる。

【0471】

非二元的、自我消滅または「統合力のある」経験が臨床応答の大きさ及び耐久性と正に相関することが示されているため、この状態には注意を払う必要がある。療法士の目的は、被験者がこの状態で完全に存在し、リラックスできるように促し、支援することである。言葉によるコミュニケーションは、最小限に抑える必要がある。

【0472】

非二元的な経験のピークに達した被験者は、静かになり、無反応になる傾向がある。万が一、被験者がそのような経験を早急に共有しようとする必要性を示したとしても、それは注意を乱すもの、または回避とみなすべきである。療法士は、被験者が静かにしてい

10

20

30

40

50

、感覚、洞察、及び感情に集中するように促し、後で話ができるように、できるだけ多くの経験の詳細を収集する必要がある。しかし、真の自我喪失及び非二元的経験では、自我は存在しない。記憶を思い起こすとき、被験者は、通常、言語を超えた状態であると主張する。

【0473】

超越的な非二重経験は、特に高用量のサイロシビンセッション中に頻繁にみられる。通常の自己意識をはるかに超えた知覚、例えば、自分自身の人間性及び周囲の環境に対する開放感及び強化されたつながりを経験する一体感などがあり得る。このような経験は、解釈が難しく、療法士自身の世界観を覆し得る。療法士は、これらの経験の性質または内容について理解する、支持する、または意見を持つ必要はないが、療法士は、それらを検証し、その異常な内容に基づいていかなる経験も否定または病理化することなく、被験者自身のそれらに対する見解に対する開放性を伝えることが不可欠である。これらの経験は、個人の物語との識別を超えた視点を被験者に提供するかもしれない。

10

【0474】

被験者が深い超越的な経験を報告しない場合、療法士が失望感を示さないことも同様に重要である。療法士は、被験者の経験に対する自分自身の反応及び反応に留意し、それらのすべてを検証する必要がある。しかしながら、それは療法士が異常な魔法の思考に同意しなければならないということではない。経験の検証は、単に経験を開く勇気、及び任意の経験がセッションの意図に役立つ可能性を認めることを意味する。

20

【0475】

サイロシビンセッションの終了：

薬効は、4～6時間持続する。最終段階では、被験者が話しすぎてセッションを早々に終了させないことが重要である。ほとんど何も起こっていないように見えても、音楽、ヘッドフォン、及びアイシェードを装備して定期的にソファに戻ること、予期せぬ新しい経験内容が得られるだけでなく、安全かつ完全な終結が得られることが多い。音楽の使用を継続し、療法士と被験者との間で軽い会話をするのが奨励される。これは、被験者を日常の現実にも再適応させることと、療法士が当面のリスクを評価することとの2つの役割を果たす。夕食または天気について軽い気軽な会話をするので、療法士は、被験者が現実にも再び入るのに苦労しているのか、またはセッションの内容に苦悩しているのかを評価する。

30

【0476】

これは、被験者と軽い食事をしながら話し合うことができ、被験者が選択した場合には、被験者の家族も含めることができる。療法士は、被験者が日常の現実にも十分に適応していることを確認し、帰宅する前に被験者が十分に旅行できる状態であることを確認する必要がある。被験者が、正常な状態に戻るのに長い期間を要する場合、療法士は、被験者に付き添うことが期待される。困難なセッションのために被験者が精神的支援を必要とする場合、療法士は、不快感が解消され、被験者が日常の現実にも完全に戻るまで、被験者を支援する必要がある。療法士は、これまでのセッションと同様に、オープンな質問及び共感的な配慮を用いて、被験者が支援されていると感じられるようにする。

40

【0477】

薬剤投与日における施設からの退院の具体的基準：

被験者は、セッションの開始後、完全にサイロシビンの効果が完全に消失されたことを確認するために、完全に8時間、治療施設に留まる。次いで、被験者は、治療者及び試験臨床医によって安全性について評価される。退院前に血圧をモニタリングする。

【0478】

被験者は、施設内で観察され、完全に歩行可能であること、良好なバランス感覚を有すること、心理的に安定していること、日常生活の動作が可能であることを確認する。また、被験者は、QIDS-SR-16（簡易抑うつ症状評価尺度－自己評価）、C-SSRS（コロンビア自殺重症度評価スケール）、及び5D-ASC（5次元変化した意識状態）にすべて記入するように求められる。これらのスケールは、試験チームによって実施さ

50

れ、臨床医は、被験者の感情的及び認知的安定性、自殺のリスク、ならびにサイロシビンの知覚変化効果が消失したかどうかを評価することができる。

【0479】

安全かつ機能的であると判断された場合、被験者は、同伴者として称される、家族または友人の世話で退院する。この人は、EQ-5D-3Lをすべて記入する前述の介護士ではない。翌朝のフォローアップ来院の計画は、退院前に確認される。

【0480】

治療センターから30分以上離れた場所に住んでいる被験者は、近隣の宿泊施設を提供され得る。

【0481】

被験者が帰る準備ができたなら、次のセッション（サイロシビンセッションから24時間以内の安全性評価及び統合）の時間及び場所に関する情報と、それ以前に助けが必要な場合の連絡先を伝える。療法士は、平日の午前9時から午後5時まで対応することになっており、緊急サービスの番号は、週末及び夜間でも使用することができる。被験者は、サイロシビンセッション後の夜、車の運転またはアルコールの使用をしないことに同意しなければならない。療法士は、夜遅くに被験者及び家族（複数可）に連絡を取り、被験者が快適かつ安全であることを確認する。

【0482】

異常な長期間の経験を有するか、または深刻な苦痛にさらされたままであり、副作用のリスクがあると考えられる被験者には、観察のために一晚滞在するように求められ、研究員によって支援される。

【0483】

精神病性反応の場合、被験者は、試験精神科医によって評価され、必要に応じて入院する。緊急プロトコルは、経口ベンゾジアゼピン、続いて必要に応じて抗精神病薬を特定する。

【0484】

併用療法：

スクリーニング（来院1）の30日前の間に被験者が服用していると報告するすべての処方薬及び非処方薬（例えば、市販薬及びハーブサプリメント）は、その来院で評価及び記録された。各薬剤について、文書には、商品名または一般名、単位を含む1日の総投与量（または毎日服用しない場合は、投与量、単位、予定及び実際の投与回数）、投与経路、ならびに使用理由を記載した。

【0485】

併用薬とは、インフォームド Consent 用紙に署名した時点から試験参加終了までに使用したすべての薬物及び治療法を指す。

【0486】

薬剤への変更、追加、または中止は、各試験来院中に評価及び記録された。すべての必要に応じた処方薬は、1日あたりの実際の錠剤数または服用量を反映したものに変換された。

【0487】

併発している不安及び不眠症の管理のための薬、または潜在的な精神作用効果を有する非精神科の薬は、以下の制限の範囲内で認められた。最初のスクリーニング（来院1）から最終試験来院（来院10、EOS）まで、被験者は、サイロシビン投与の12時間以内に服用しないなら、不眠症及び不安に対して、ベンゾジアゼピン類（1日あたり最大2mgのロラゼパム当量）を使用することが許可された。非精神病性状態に必要なに応じて使用された精神活性特性を有する処方薬及び非処方薬（例えば、アレルギーまたは風邪症状のための偽エフェドリン、睡眠障害のためのゾピクロン）は、週に2回を超えて使用してはならず、試験評価の12時間以内に使用されなかった。補助的な抗不安薬、催眠薬、または潜在的な精神作用特性を有する薬剤（市販の調製物を含む）の使用に関する文書記録を、各診療所来院時に入手した。

10

20

30

40

50

【0488】

被験者の福祉のために必要と考えられる療法が、試験臨床医の裁量で行われ得る。

【0489】

いくつかの実施形態では、サイロシビンセッション中の生理学的有害事象の発生を管理するために、以下の計画に従った：

(a) 頭痛：タイレノール 650 mg を 1 日 1 回、経口摂取、

(b) 症候性血圧上昇：処方箋に記載の短時間作用型の β 遮断薬を 1 日 1 回、経口または静脈内投与、

(c) 胸痛：ECG、ニトログリセリン舌下、アセチルサリチル酸を 1 日 1 回投与し、必要に応じてさらに評価を行う、

(d) 吐き気、嘔吐、誤嚥：事前注意、アイスチップ。

【0490】

救急薬を、サイロシビンセッション中及びその後に使用することができた。被験者を投薬するかどうかは、モニター及び責任ある医師が、医学的介入なしに患者及び他者の安全性を維持することができたと判断したかどうかによって決まった。

【0491】

ベンゾジアゼピン抗不安薬は、急性の精神的苦痛がある場合に選択される薬理学的介入である（例えば、迅速な発症、ピーク血漿濃度までの短い時間、及び治療作用の短い持続時間を有するロラゼパムまたはアルプラゾラムなどの薬物、IV 注射の手順が被験者の不安をさらに悪化させる可能性があるため、経口投与が好ましい）。

【0492】

抗精神病薬（例えば、リスペリドン）は、副作用が手に負えない精神病にまでエスカレートする場合に利用可能であった。

【0493】

薬理学的介入を必要とする急性不安または精神病症状が発症した場合には、被験者は、適切に管理された。救急薬は、それぞれの承認された処方情報及び用量レベルに従って投与された。被験者は、治験責任医師の意見で、被験者の状態が安定すれば、診療所から退院した。被験者は、自宅まで付き添われた。施設は、被験者によって安全に帰宅したことが通知され、電話がない場合は、施設スタッフが、被験者に直接連絡した。

【0494】

有害事象

試験期間中、すべての有害事象（AE）がモニターされ、記録され、AE の説明、開始日及び終了日、重症度、取られた措置、及び治療との関連性を含んだ。AE が発生した場合、最初の懸念事項は、試験被験者の安全性であった。

【0495】

AE は、医薬品を投与された被験者における任意の不適切な医学的事象であり、この治療と因果関係を必ずしも有する必要はない。したがって、AE は、医薬品に関連するとみなされるかどうかにかかわらず、医薬品の使用に一時的に関連する好ましくない、あらゆる意図しない兆候（例えば、異常な検査所見を含む）、症状、または疾患であり得る。

【0496】

手術、診断手順、及び治療手順などの医療介入は、AE ではなく、病状を治療するために取られる措置である。これらは、AE の治療として記録されるべきである。

【0497】

有効性及び評価項目：

有効性及び評価項目としては、MADRS、QIDS-SR-16、SDS、GAD-7、DSST、EQ-5D-3L（被験者及び介護士）、ならびにWASが挙げられる。

【0498】

3 週目の MADRS の合計スコアのベースラインからの変化は、反復測定分析のための混合効果モデルで評価される。モデルは、処置、来院、試験施設、以前のサイケデリック

10

20

30

40

50

な経験、処置×来院相互作用、ランダム効果としての被験者、及びベースラインMADR Sの合計スコアを含む。サイロシピンの最適用量と1mgのサイロシピンとの比較は、0.05の検定レベルで実施した。感度分析が、一次混合モデルの反復測定モデルにおいて、試験施設または国別の相互作用による治療をモデルに加えることにより実施した。それが(10%レベルで)有意であった場合、施設のさらなる調査が行われた。

【0499】

二項変数である4つのさらなる有効性エンドポイント(反応者、寛解者、及び持続応答者である被験者の割合)について、国別に層別化したCochran Mantel Haenszelカイ二乗検定を用いて分析し、サイロシピンの最適な治療用量と1mgのサイロシピンとを比較した。多重性を補正するためのステップダウン手順を用いた。

10

【0500】

時間事象(Time-to-event)の測定は、Kaplan-Meier法を使用して評価する。

【0501】

奏効率及び寛解率は、各来院時に要約した。

【0502】

各時点におけるQIDS-SR-16スケール及びGAD-7の合計スコアを含む連続的な有効性指標のベースラインからの変化を、治療法及び試験実施施設を因子とし、それぞれのベースラインスコアを共変量とした共分散分析モデルを用いて、最終観察繰越データに基づいて分析した。生活の質及び幸せ、機能及び関連する障害、認知機能、及び不安の探索的分析は、階層的ではない、すなわち、これらの分析では、多重性の補正は行われなかった。

20

【0503】

EQ-5D-3L及びEQ VASの次元スコアを含むすべての有効性エンドポイントのスコアは、観察期間中のすべての来院の記述統計を使用して、経時的に要約された。

【0504】

共変量の選択プロセスについては、いかなる分析が行われる前に承認されるべきSAPに記載された。

【0505】

連続行動サンプリングが、この試験の一部に同意したスマートフォンユーザのサブグループにおいて、Mindstrongのアプリケーション技術を用いて試験された。アプリのインストールに同意しない、またはスマートフォンを持っていない被験者は、この試験から除外されなかった。被験者のスマートフォンにMindstrongアプリがインストールされると、アプリは、スマートフォンからのデータ収集を開始し、これらのデータを安全なデータベースに定期的に変送する。この段階では、被験者は、普段通りに携帯電話を使用する以外、何もする必要はなかった。上記で説明したように、携帯電話の使用による個人データは、同意を得た被験者のサブグループで分析された。

30

【0506】

センサーデータ、キーボード操作、または音声及びスピーチの測定値と標準的な臨床評価との相関関係、及び臨床的な変化が従来の評価で明らかになる前に差し迫った再発を特定するアプリ機能の能力について評価した。これらの探索的評価の目的は、ケア及び治療結果に影響を与える臨床的に有意な気分の変化を予測するモバイル使用パターン(アプリ機能)を特定することである。

40

【0507】

安全性の分析：

安全性分析が、安全性集団からのデータを使用して実施された。安全性は、AE、バイタルサイン、臨床検査評価、及びECG所見に基づいて評価された。

【0508】

コロンビア自殺重症度評価スケール(C-SSRS)

【0509】

50

C－SSRSからの項目スコア、無作為化された治療によるすべての来院、前回の来院以降の自殺傾向を評価するバージョンからの項目スコア、及び治療によるすべてのベースライン後の来院（来院3から来院10までを含む）が集計される。サイロシビン投与後の自殺念慮及び自殺行動の要約統計は、無作為化された治療別に提示された。

【0510】

有害事象

AEは、国際医薬用語集（MedDRA）の分類を使用して、優先使用語（PT）によってコード化された。試験薬投与後に発症または悪化したすべての報告されたAEを、分析に含めた。AEの発生率は、治療群、重症度、及びサイロシビンとの関係別に要約した。重篤なAE及び試験からの離脱に至ったAEが、集計される。

10

【0511】

TEAEとは、サイロシビンの投与時または投与後に発症する任意のAE、またはサイロシビンの投与時または投与後に悪化する任意の既存の状態と定義される。

【0512】

TEAE及び治療関連のAEの発生率を、MedDRAの主要な器官別及びPT別の最大重症度及びサイロシビンとの最も関連性の高い関係別に要約した。この要約には、事象を報告した被験者の総数及びパーセンテージが含まれた。報告された事象の数を数える際には、連続的な事象、すなわち複数回報告され、かつ中止されなかった事象は、1回のみとし、同一被験者から複数回報告された非連続的なAEは、複数回の事象として数えた。

20

【0513】

心電図データ

ECGデータは、来院1から治療後（来院4）までの各ECGパラメータの変化の測定値に基づいて記述的に要約された。異常な状態の頻度集計を提供した。分析されたECG変数には、心拍数、PR間隔、QRS間隔、QT間隔、及び以下の補正方法を使用して補正されたQT間隔が含まれた：バゼットの式に従って補正したQT、及びフリデリシアの式に従って補正したQT。

【0514】

検査データ

予定されている各時点でのベースライン値からの平均及び平均変化を含む、記述統計を使用して、各治療群の検査データ（血液学及び血液化学パラメータ）を提示した。シフト表には、ベースラインと治療後で正常値／異常値を示す被験者の数が表示された。検査の異常の頻度が表にまとめられた。被験者別のデータリストには、正常な基準範囲外の検査値または顕著な異常所見が示された。

30

【0515】

バイタルサイン

バイタルサインである血圧（収縮期及び拡張期）、体温、脈拍数、及び呼吸数のベースラインからの変化を、記述統計を使用して、各治療群ごとに要約した。治療投与前に得られた最後の測定値は、ベースラインとして機能した。臨床的に重要な限界外の値を有する被験者の割合を要約した。来院1での体重及び身長のリストが提供される。

【0516】

40

人口学的特性及びベースライン特性

治療群は、被験者の人口学的特性に関して比較され、ベースライン特性は、記述統計を使用して要約され、正式な統計分析試験は実施されなかった。

【0517】

結果：

無作為化、対照、二重盲検試験では、単回用量の治療中のCOMP360サイロシビンを、233名の患者に、特別に訓練された療法士からの心理的支援と併せて与えた。すべての患者は、参加前に抗うつ剤を中止した。試験は、2つの活性用量のCOMP360、25mg及び10mgを、コンパレータ1mg用量と比較するよう推進された。MADRSは、試験施設から離れており、介入及び試験設計について知らず、効果的に三重盲検を形

50

成する、独立した評価者によって評価された。

【0518】

図9Bは、臨床試験からの患者内訳を示す。

【0519】

有効性

表4は、3つの投薬群における新しい治療を開始する参加者の割合を示す。データは、新しい治療を開始する参加者の同様の割合を示すが、25mgは、典型的には、10mg及び1mg群のものよりも遅い時点で新しい治療を開始した。

【表18】

10

表4. 新しい治療を開始する参加者の割合

うつ病の新しい治療を開始した参加者	COMP360 25mg	COMP360 10mg	COMP360 1mg	全体
	N=79	N=75	N=79	N=233
	n(%)			
2日目	0	0	0	0
1週目	0	5(6.7)	4(5.1)	9(3.9)
3週目	4(5.1)	4(5.3)	9(11.4)	17(7.3)
6週目	11(13.9)	10(13.3)	9(11.4)	30(12.9)
9週目	10(12.7)	5(6.7)	3(3.8)	18(7.7)
12週目	5(6.3)	3(4.0)	5(6.3)	13(5.6)
合計	30(38.0)	27(36.0)	30(38.0)	87(37.3)

20

【0520】

30

図9C及び図9Dは、MADRS合計スコア（一次分析：主分析）－MMRM分析におけるベースラインからの変化を示す。25mgと1mgとの間の治療の差での迅速な作用の開始は、2日目から明らかであり、6週目まで維持された。3週目での統計的に有意な一次エンドポイント、25mg対1mgが観察された。

【0521】

図9Eは、一般化線形混合モデル（GLMM）分析を使用して、来院によるMADRS応答者の数（応答者：ベースラインからのMADRS合計スコアの50%以上の低下）を示す。25mg群は、1mg群と比較して、2日目から3週目までの治療の差で迅速な応答を示した。25mg群対1mg群は、3週目のMADRSうつ病スケールで-6.6の差を示した（ $p=0.001$ 未満）。25mg群は、COMP360サイロシピン投与の翌日にMADRS有効性エンドポイントについて統計的有意性を示した（ $p=0.002$ ）。10mg対1mg用量は、3週目に統計的に有意な差を示さなかった（1mg群における17.7%（14名の患者）と比較して、25mg群では36.7%（29名の患者）が3週目に応答を示した）。結果は、単回25mg用量のCOMP360が、3週間後に、迅速かつ持続的な治療応答を伴って、抑うつ症状の重症度の非常に統計的に有意な、かつ臨床的に関連する低減を示したことを示す。表5は、2日目、1週目、及び3週目のMADRS応答者の数を示す。

40

50

【表 19】

表 5.2 日目、1 週目、及び 3 週目の MADRS 応答者の数

来院/統計	COMP360 25mg	COMP360 10mg	COMP360 1mg
	N=79	N=75	N=79
2 日目			
LS 平均 (95%CI)	-15.0 (-17.6、-12.3)	-12.0 (-14.8、-9.3)	-9.0 (-11.7、-6.4)
LS 平均差対 1mg (95%CI)	-5.9 (-9.6、-2.3)	-3.0 (-6.7、0.7)	-
p 値	0.001	0.116	-
1 週目			
LS 平均 (95%CI)	-13.1 (-15.6、-10.6)	-9.1 (-11.7、-6.4)	-6.8 (-9.4、-4.3)
LS 平均差対 1mg (95%CI)	-6.3 (-9.8、-2.8)	-2.2 (-5.8、1.3)	-
p 値	0.001 未満	0.214	-
3 週目			
LS 平均 (95%CI)	-12.0 (-14.6、-9.4)	-7.9 (-10.6、-5.2)	-5.5 (-8.2、-2.8)
LS 平均差対 1mg (95%CI)	-6.6 (-10.1、-2.8)	-2.4 (-6.1、1.2)	-
p 値	0.001 未満	0.193	-

N=集団における参加者の数、n=観察された数、LS=最小二乗、CI=信頼区間

【0522】

表 6 は、6 週目、9 週目、及び 12 週目の MADRS 応答者の数を示す。

【表 20】

表 6.6 週目、9 週目、及び 12 週目の MADRS 応答者の数

来院/統計	COMP360 25mg	COMP360 10mg	COMP360 1mg
	N=79	N=75	N=79
6 週目			
LS 平均 (95%CI)	-11.7 (-14.6, -8.8)	-6.0 (-9.1, -3.0)	-6.3 (-9.3, -3.4)
LS 平均差対 1mg (95%CI)	-5.3 (-9.4, -1.3)	0.3 (-3.8, 4.4)	-
p 値	0.010	0.891	-
9 週目			
LS 平均 (95%CI)	-9.4 (-12.5, -6.3)	-6.1 (-9.4, -2.9)	-5.4 (-8.6, -2.2)
LS 平均差対 1mg (95%CI)	-4.0 (-8.3, 0.3)	-0.7 (-5.1, 3.6)	-
p 値	0.070	0.743	-
12 週目			
LS 平均 (95%CI)	-9.6 (-12.8, -6.3)	-5.7 (-9.1, -2.3)	-6.0 (-9.3, -2.7)
LS 平均差対 1mg (95%CI)	-3.6 (-8.0, 0.9)	0.3 (-4.2, 4.8)	-
p 値	0.116	0.900	-

N=集団における参加者の数、n=観察された数、LS=最小二乗、CI=信頼区間

【0523】

図 9 F は、一般化線形混合モデル (GLMM) 分析を使用して、来院による MADRS 寛解者の数を示す (寛解者: MADRS 合計スコア 10 以下)。25mg 群は、1mg 群と比較して、2 日目から 3 週目まで治療の差での迅速な寛解を示した。1mg 群における 7.6% (6 名の患者) と比較して、25mg 群では 29.1% (23 名の患者) が 3 週目で寛解していた。1mg 群と比較して、25mg 群では少なくとも 2 倍の数の患者が、3 週目及び 12 週目に応答及び寛解を示した。

【0524】

図 9 F は、ロジスティック回帰分析を使用して、12 週目の MADRS 持続応答者の数を示す。25mg 群は、1mg 群と比較して、より高い割合の持続応答者を有した。12 週目までのプロトコル定義の持続応答 (プロトコル定義の持続応答 = 3 週目から 12 週目までの MADRS 応答基準を満たす患者) は、25mg 群における患者の 20.3% 対 1mg 群における 10.1% で、2 倍であった。他の TRD 試験と一致する持続応答の定義 (持続応答 = 3 週目及び 12 週目で、ならびに 6 週目及び 9 週目のうちの少なくとも 1 回の来院で MADRS 応答基準を満たす患者) を使用して、差は、25mg 群における患者の 24.1% 対 1mg 群における 10.1% で、2 倍超である。

【0525】

不安、自己報告されたうつ病、正及び負の情動、ならびに機能を含む探索的措置の分析は、3週間後に1mg用量を受けた患者と比較して、25mg用量のCOMP360サイロシピンを受けた患者についてより大きな改善を示した。これらの探索的措置はまた、COMP360サイロシピン療法の25mg用量群における患者が1mg群における患者に対して利点を有したことを示した。正及び負の情動を測定するPANASスケールでは、25mg群における患者は、COMP360投与の翌日及び3週目のアンケートの最終実施時に、正の情動（例えば、関心、興奮、強さを感じることを含む）のより高い増加、及び負の情動（例えば、苦痛、動揺、恐れを感じることを含む）のより大きな減少を有した。不安（GAD-7）、自己評価うつ病（QIDS-SR-16）、及び機能（SDS及びWSAS）を測定するスケールでも、1mg群と比較して25mg群における患者によって、3週目により大きな改善が示された。

10

【0526】

情動：PANAS（Positive Affect and Negative Affect Schedule）からの結果は、2日目及び3週目に25mg対1mg群においてベースラインからのより高い正の情動及びより低い負の情動変化を示した。正の情動及び負の情動について、3週目に25mg対1mg群に有利な最小二乗平均（95%信頼区間）治療差があった：それぞれ、6.17（3.53、8.82）及び-3.18（-5.59、-0.77）。

【0527】

不安：GAD-7（全般的な不安障害-7項目スケール）合計スコアにおけるベースラインからの変化は、3週目に25mg群対1mg群においてより大きかった。GAD-7について、25mg対1mg群に有利な最小二乗平均（95%信頼区間）治療差が3週目に見出された：-1.79（-3.35、-0.23）。

20

【0528】

自己報告されたうつ病：QIDS-SR-16（簡易抑うつ症状尺度-自己評価-16項目スケール）合計スコアにおけるベースラインからの変化は、1mg群と比較して、1週目、2週目、及び3週目に25mg群においてより大きかった。3週目での最小二乗平均治療差（95%信頼区間）は、-2.78（-4.62、-0.95）であった。

【0529】

機能：SDS（シーハン障害スケール）及びWSAS（Work and Social Adjustment Scale）におけるベースラインからの変化は、3週目に25mg群対1mg群においてより大きかった。3週目にSDS 25mg対1mgについての-6.49（95%信頼区間=-9.52、-3.46）の治療差、3週目に25mg対1mg間のWSASについての-5.11（95%信頼区間=-8.39、-1.82）の治療差があった。

30

【0530】

生活の質：EQ-5D-3L（EuroQol-5-Dimension-3-Level Scale）合計スコア及びEuroQol-Visual Analogue Scaleについて群間に差は見られず、すべての群が時間の経過と共に改善を示した。EQ-5D-3L合計スコアについて、3週目での25mg対1mg最小二乗平均治療差は、0.06であった（95%信頼区間=-0.03、0.15）。EuroQol視覚アナログスケールについて、3週目での25mg対1mg治療差は、6.77であった（95%信頼区間=-0.37、13.90）。25mg群における持続応答者の分析は、生活の質の変化が、臨床的に有意であり、これらの患者における平均スコアは、「正常」レベルに戻り、12週間まで維持されたことを見出した。

40

【0531】

認知：DSST（数字記号置換テスト）について群間に差は見られず、すべての群は、時間の経過と共に改善を示した。3週目の25mg対1mg群間の最小二乗平均治療差は、1.32であった（95%信頼区間=-1.00、3.64）。

50

【0532】

25mg群における持続応答者の分析は、生活の質、自己報告されたうつ病重症度、及び機能の変化が、臨床的に有意であり、これらの患者についての平均スコアは、「正常」レベルに戻り、12週間、試験の終わりまで維持されたことを見出した。

【0533】

持続性は、1年のフォローアップ試験で試験されている。

【0534】

安全性：

COMP360は、概して忍容性が良好であり、治療中に発生した有害事象（TEAE）の90%超が、重症度において軽度または中等度であった。試験では、179名の参加者が、少なくとも1つの治療中に発生した有害事象（TEAE）を報告した：25mg群では66名の参加者（83.5%）、10mg群では56名の参加者（74.7%）、及び1mg群では57名の参加者（72.2%）。

【0535】

表7は、群別の治療中に発生した有害事象を示す。AE発生率は、25mg群全体においてより高いが、主要な気分関連AE（多幸気分、うつ病、抑うつ気分、自殺念慮）は、25mg群においてより高い発生率を有しない。

10

20

30

40

50

【表 2 1】

表 7. 群別の治療中に発生した有害事象

MedDRA TEAE 優先用語 (少なくとも 5%)	COMP360 25mg	COMP360 10mg	COMP360 1mg	全体
	N=79	N=75	N=79	N=233
	n(%)			
頭痛	27(34.2)	16(21.3)	20(25.3)	63(27.0)
悪心	18(22.8)	7(9.3)	4(5.1)	29(12.4)
疲労	12(15.2)	5(6.7)	7(8.9)	24(10.3)
不眠症	8(10.1)	11(14.7)	14(17.7)	33(14.2)
不安	7(8.9)	13(17.3)	3(3.8)	23(9.9)
気分変動	7(8.9)	3(4.0)	1(1.3)	11(4.7)
腰痛	6(7.6)	0	3(3.8)	9(3.9)
めまい	6(7.6)	1(1.3)	1(1.3)	8(3.4)
自殺念慮	5(6.3)	5(6.7)	4(5.1)	14(6.0)
筋肉痛	5(6.3)	2(2.7)	1(1.3)	8(3.4)
多幸気分	4(5.1)	5(6.7)	4(5.1)	13(5.6)
うつ病	4(5.1)	6(8.0)	5(6.3)	15(6.4)
上腹部痛	4(5.1)	2(2.7)	1(1.3)	7(3.0)
苛立ち	4(5.1)	2(2.7)	1(1.3)	7(3.0)
パニック反応	4(5.1)	1(1.3)	1(1.3)	6(2.6)
抑うつ気分	3(3.8)	5(6.7)	4(5.1)	12(5.2)
知覚異常	3(3.8)	4(5.3)	1(1.3)	8(3.4)
思考障害	0	4(5.3)	0	4(1.7)

【0 5 3 6】

MedDRA = 国際医薬用語集、TEAE = 治療中に発生した有害事象、N = 集団における参加者の数、n = 観察された数

【0 5 3 7】

試験では、12名の参加者が、少なくとも1つの治療中に発生した重篤有害事象（TESAE）を報告した：25mg群では5名の参加者（6.3%）、10mg群では6名の参加者（8.0%）、及び1mg群では1名の参加者（1.3%）。

【0 5 3 8】

表 8 は、群別の治療中に発生した重篤有害事象を示す。TESAE 発生率は、25mg 及び 10mg 群間で同等であり、1mg 群ではより低かった。

10

20

30

40

50

【表 2 2】

表 8. 治療中に発生した重篤有害事象

MedDRA TESAE 優先用語	COMP360 25mg	COMP360 10mg	COMP360 1mg	全体
	N=79	N=75	N=79	N=233
	n(%)			
任意の TESAE	5(6.3)	6(8.0)	1(1.3)	12(5.2)
自殺行動	3(3.8)	0	0	3(1.3)
意図的な自傷行為	2(2.5)	2(2.7)	1(1.3)	5(2.1)
自殺念慮	2(2.5)	2(2.7)	0	4(1.7)
薬物離脱症候群*	1(1.3)	0	0	1(0.4)
不安を伴う適応障害	1(1.3)	0	0	1(0.4)
混合不安及び抑うつ気分を伴う適応障害	1(1.3)	0	0	1(0.4)
うつ病	0	1(1.3)	0	1(0.4)
入院	0	1(1.3)	0	1(0.4)

【0 5 3 9】

MedDRA = 国際医薬用語集、TEAE = 治療中に発生した有害事象、N = 集団における参加者の数、n = 観察された数

【0 5 4 0】

全体として、209名の患者が試験を完了し、25mg群から5名、10mg群から9名、及び1mg群から10名の離脱があった。

【0 5 4 1】

COMP360投与日に発生した治療中に発生した有害事象（TEAE）の大部分は、同日または翌日に消失し（77.4%）、これらの事象のほとんどは、本質的に軽度または中等度、例えば、頭痛、吐き気、疲労であった。幻覚（25mg及び10mg群でのみ生じた）及び錯覚（すべての群で生じた）を伴うすべてのTEAEは、投与日に開始し、同日に消失した。

【0 5 4 2】

TRD集団で定期的に観察されるように、自殺念慮、自殺行動、及び意図的な自傷行為のTEAEは、すべての群で観察された。患者の3分の2は、患者スクリーニング中に完了した自殺傾向スケールによって評価されるように、死ぬことを望むという以前の考えを有し、これは、これらの有害事象のうちの1つを報告するすべての患者を含んだ。

・自殺傾向を測定し、盲検化された遠隔評価者によって評価された、MADRSの項目10からのスコアでは、投与後の3つの群間に差はなく、治療群全体の平均スコアは、すべてのその後の時点でベースラインよりも低かった

・自殺念慮、自殺行動、及び意図的な自傷行為のTEAEのうち27件は、25mg群における7名、10mg群における6名、及び1mg群における4名を含む、17名の患者で発生した

・これらの事象のうちの14件は、治療中に発生した重篤有害事象（TESAE）として報告され、これらは、25mg群における4名の患者、10mg群における4名の患者、

及び 1 m g 群における 1 名の患者を含む、9 名の患者で発生した

・これらの T E S A E の大部分（14 のうちの 10 の事象）は、C O M P 3 6 0 サイロシピンセッションの少なくとも 1 週間後に発生した

【0543】

すべての自殺行動は、サイロシピン療法セッションの少なくとも 1 か月後に起こり、これらの事象を報告するすべての患者は、事象発症時に非応答者であった。

【0544】

実施例 3．実施例 2 の長期フォローアップ試験

試験設計

以下の実施例は、実施例 2 からの持続応答者集団の試験の長期フォローアップである。実施例 2 からの 58 名の参加者を、長期 52 週間のフォローアップ試験のために選択した。58 名の患者のうち、22 名が 25 m g 用量のサイロシピンを受け、19 名が 10 m g 用量のサイロシピンを受け、17 名が 1 m g 用量のサイロシピンを受けた。持続応答者集団は、3 週目及び 12 週目、ならびに 6 週目及び 9 週目のうちの少なくとも 1 つでのベースライン M A D R S 合計スコアの 50 % 以上の低減を有した実施例 2 からの参加者として特徴付けられた。この試験における患者のいずれも、実施例 2 における 12 週目の M A D R S 来院前にうつ病のための治療を受けなかった。患者を、ベースラインから 12、16、20、24、28、40、及び 52 週間までの M A D R S 合計スコアの変化について分析した。

【0545】

試験目的及び結果

この試験の一次エンドポイントは、サイロシピンの投与後の抑うつ事象までの中央時間を決定することであった。抑うつ事象は、以下を含む：

- ・新しい抗うつ剤治療の開始（期間のみにおける初めての新しい抗うつ剤治療）、
- ・うつ病／自殺傾向による入院、
- ・自殺未遂、切迫した自殺未遂の予防、または自殺既遂、
- ・M A D R S 項目 10 についての悪化によって測定される増加した自殺傾向、
- ・C - S S R S によって測定される積極的自殺念慮、
- ・M A D R S 悪化、及び
- ・有害事象または有効性の欠如のための中止。

【0546】

抑うつ事象までの中央時間は、10 m g 及び 1 m g の両方の群と比較して、25 m g の群における参加者の大部分についてより長かった（表 9）。表 9 に示されるように、25 m g のサイロシピンを投与された患者についての抑うつ事象までの中央時間は、189 日（24 日、95 % C I）であったが、10 m g 及び 1 m g のサイロシピンを投与された患者についての抑うつ事象までの中央時間は、それぞれ、43 日及び 21 日であった。

【表 23】

表 9. 任意の抑うつ事象までの時間(日数)についての KM 四分位数の推定値(95%CI)

四分位(KM)	25mg(N=22)	10mg(N=19)	1mg(N=17)
Q1	24.0(2.0、132.0)日	19.0(2.0、41.0)日	6.0(2.0、14.0)日
Q2(中央)	189.0(24.0、-)日	43.0(19.0、142.0)日	21.0(3.0、78.0)日
Q3	-(199.0、-)日	-(43.0、-)日	78.0(21.0、-)日

【0547】

この試験の二次エンドポイントは、ベースラインから治療の 12、16、20、24、

28、40、及び52週間後までのMADRS合計スコアの変化を決定することであった。ベースラインから52週間まで、いずれの群の持続応答者も、うつ病のための新しい治療を開始しなかった。結果は、28週目までに観察された持続応答の観点から、治療差が、1mgに対して25mgを投与された患者に有利であることを示した(表10~13)。「n*」は長期試験を離脱した被験者を考慮して変更されたことに留意されたい。表10は、応答者(特定の時点でMADRS合計スコアにおけるベースラインからの50%以上の低減を有する参加者)についてのMADRSを示し、表11は、寛解者(特定の時点でMADRS合計スコア10以下を有する参加者)についてのMADRSを示し、表12は、持続応答者((リードイン試験で)投薬後3週目に応答基準を満たし、12週目、16週目、20週目、24週目、28週目、40週目、及び52週目を含む12週目、16週目、20週目、24週目、28週目、40週目、及び52週目までのすべてのその後の来院でも応答基準を満たす患者の割合として定義される)についてのMADRSを示し、表13は、緩やかな持続応答者(緩やかな持続集団は、3週目及び12週目、ならびに6週目及び9週目のうちの少なくとも1つでベースラインMADRS合計スコアの50%以上の低減を有した参加者を含む)についてのMADRSを示す。

10

【表24】

表 10.2 日目~52 週目の応答者についての MADRS

来院	25mg (N=22) n/n*(%)	10mg (N=19) n/n*(%)	1mg (N=17) n/n*(%)
2 日目	12/22(54.5)	8/19(42.1)	3/17(17.6)
1 週目	10/22(45.5)	7/18(38.9)	2/14(14.3)
2 週目	-	-	-
3 週目	9/20(45.0)	6/15(40.0)	1/11(9.1)
6 週目	6/18(33.3)	3/11(27.3)	3/9(33.3)
9 週目	4/16(25.0)	5/10(50.0)	1/8(12.5)
12 週目	6/16(37.5)	4/10(40.0)	2/7(28.6)
16 週目	7/12(58.3)	1/5(20.0)	0/5
20 週目	6/11(54.5)	1/3(33.3)	2/4(50.0)
24 週目	5/11(45.4)	2/3(66.7)	2/4(50.0)
28 週目	4/9(44.4)	2/4(50.0)	1/4(25.0)
40 週目	1/6(16.7)	3/5(60.0)	2/4(50.0)
52 週目	2/6(33.3)	2/5(40.0)	0/4
パーセンテージは、観察結果が欠落していない全分析セットにおける参加者の数(表中n*として特定される)に基づく。			

20

30

40

50

【表 2 5】

表 11.2 日目~52 週目の寛解者についての MADRS

来院	25mg (N=22) n/n*(%)	10mg (N=19) n/n*(%)	1mg (N=17) n/n*(%)
2 日目	9/22(40.9)	8/19(42.1)	2/17(11.8)
1 週目	8/22(36.4)	4/18(22.2)	1/14(7.1)
2 週目	-	-	-
3 週目	8/20(40.0)	4/15(26.7)	0/11
6 週目	5/18(27.8)	2/11(18.2)	1/9(11.1)
9 週目	3/16(18.8)	5/10(50.0)	0/8
12 週目	4/16(25.0)	3/10(30.0)	0/7
16 週目	4/12(33.3)	0/5	0/5
20 週目	5/11(45.5)	1/3(33.3)	0/4
24 週目	4/11(36.4)	1/3(33.3)	1/4(25.0)
28 週目	3/9(33.3)	2/4(50.0)	0/4
40 週目	0/6	3/5(60.0)	1/4(25.0)
52 週目	0/6	2/5(40.0)	0/4
パーセンテージは、観察結果が欠落していない全分析セットにおける参加者の数(表中 n*として特定される)に基づく。COMP 001 から登録された参加者は、2 週目の MADRS 来院をしなかった。			

10

20

30

40

50

【表 2 6】

表 12. 12 週目~52 週目の持続応答者についての MADRS

来院	25mg (N=22) n/n*(%)	10mg (N=19) n/n*(%)	1mg (N=17) n/n*(%)
12 週目	4/16(25.0)	3/10(30.0)	0/7
16 週目	4/12(33.3)	1/5(20.0)	0/5
20 週目	4/11(36.4)	0/3	0/4
24 週目	4/11(36.4)	0/3	0/4
28 週目	2/9(22.2)	0/4	0/4
40 週目	0/6	0/5	0/4
52 週目	0/6	0/5	0/4
パーセンテージは、持続応答者状態をそれらの観察された MADRS 合計スコアに基づいて一意に定義することができ、ベースライン後にうつ病のための任意の新しい治療を受けなかった全分析セットにおける参加者の数(表中 n*で特定される)に基づく。			

10

20

30

40

50

【表 2 7】

表 13. 12 週目~52 週目のリラックスした持続応答者についての MADRS

来院	25mg (N=22) n/n*(%)	10mg (N=19) n/n*(%)	1mg (N=17) n/n*(%)
12 週目	5/16(31.3)	4/10(40.0)	0/7
16 週目	5/12(41.7)	1/5(20.0)	0/5
20 週目	5/11(45.5)	0/3	0/4
24 週目	5/11(45.5)	1/3(33.3)	1/4(25.0)
28 週目	3/9(33.3)	1/4(25.0)	0/4
40 週目	0/6	1/5(20.0)	0/4
52 週目	1/6(16.7)	1/5(20.0)	0/4
パーセンテージは、持続応答者状態をそれらの観察された MADRS 合計スコアに基づいて一意に定義することができ、ベースライン後にうつ病のための任意の新しい治療を受けなかった全分析セットにおける参加者の数(表中 n*で特定される)に基づく。			

【0548】

実施例 4：非応答者患者集団における治療抵抗性うつ病の治療のためのサイロシピンを試験する臨床試験

この試験の目的は、第 1 の用量のサイロシピンに応答しなかった患者において治療抵抗性うつ病を治療することにおける第 2 の用量のサイロシピンの有効性を評価することである。この試験では、患者は、患者に投与される実験用量に基づいて 3 つの群に割り当てられる。(表 1 4)。MADRS は、ベースライン (第 1 の用量のサイロシピンの投与前) 及び第 1 の用量の投与後 3 週目までの各患者について決定される。患者が第 1 の用量のサイロシピンの投与後にサイロシピン治療に非応答性である (「非応答者」) と決定される場合、患者は、第 1 の用量の量に等しい第 2 の用量のサイロシピンが投与される (すなわち、第 1 及び第 2 の用量のサイロシピンの両方は、1 mg、10 mg、または 25 mg である)。MADRS などの臨床評価は、患者を非応答者として特定するために第 1 の用量のサイロシピン後に行われる。臨床うつ病評価は、第 1 の用量のサイロシピン後 1 日目から 3 週目までの任意の時点で実施され得る。第 2 の用量のサイロシピンは、第 1 の用量のサイロシピンから約 3 週間後に投与される。第 1 の用量のサイロシピンに応答しなかった患者は、第 2 の用量のサイロシピンに応答することが企図される。

10

20

30

40

50

【表 2 8】

表 14. 実施例 4 の試験群

試験群	用量
群 1	1mg
群 2	10mg
群 3	25mg

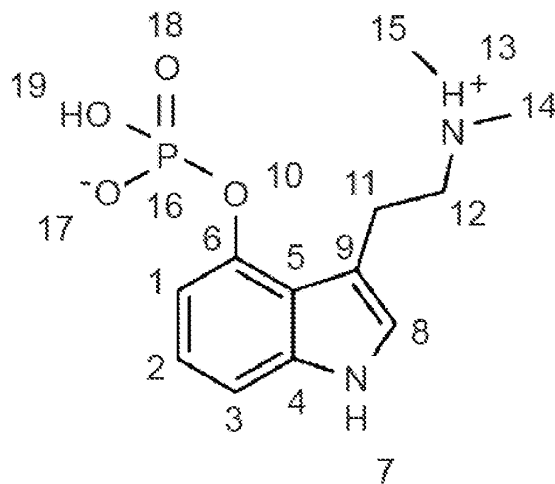
10

【0 5 4 9】

本明細書に引用されるすべての文書、特許、特許出願、刊行物、製品説明書、及びプロトコルは、あらゆる目的のためにそれらの全体が参照により組み込まれる。

【図面】

【図 1】



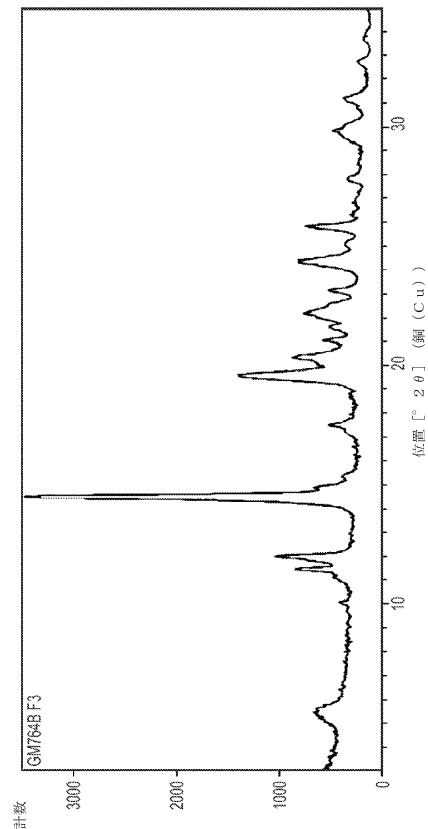
サイロシビン

 $C_{12}H_{17}N_2O_4P$

正確な質量 : 284.09

モル重量 : 284.25

【図 2 A】



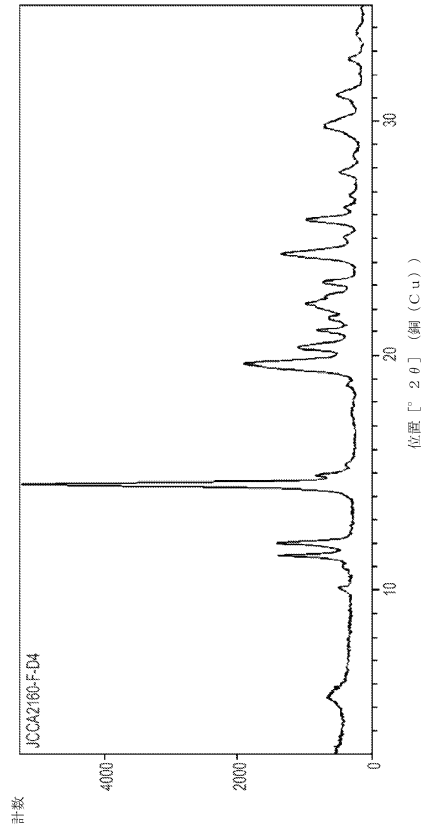
20

30

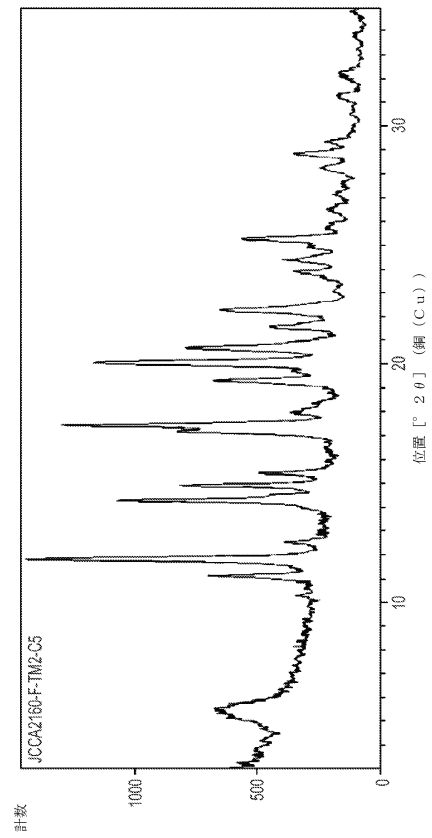
40

50

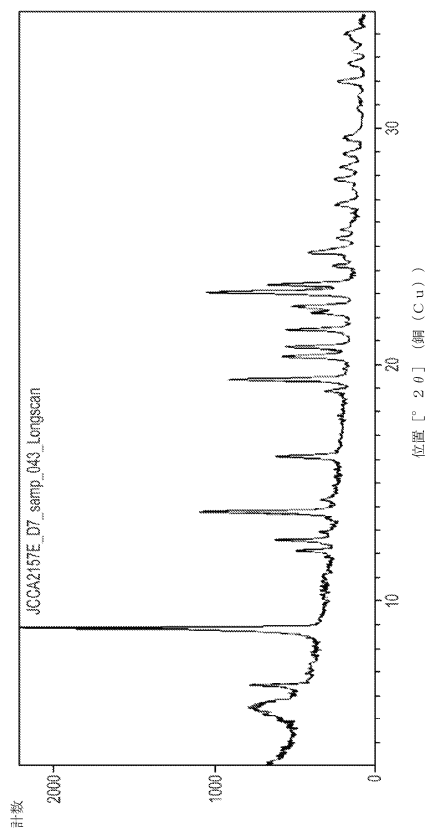
【図 2 B】



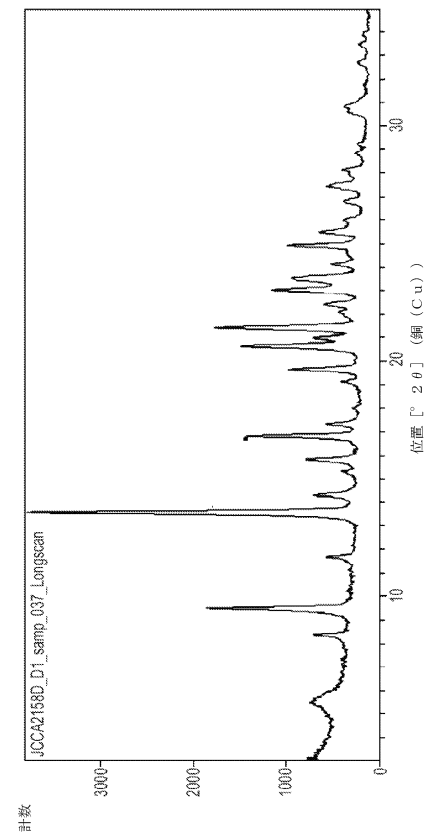
【図 2 C】



【図 2 D】



【図 2 E】



10

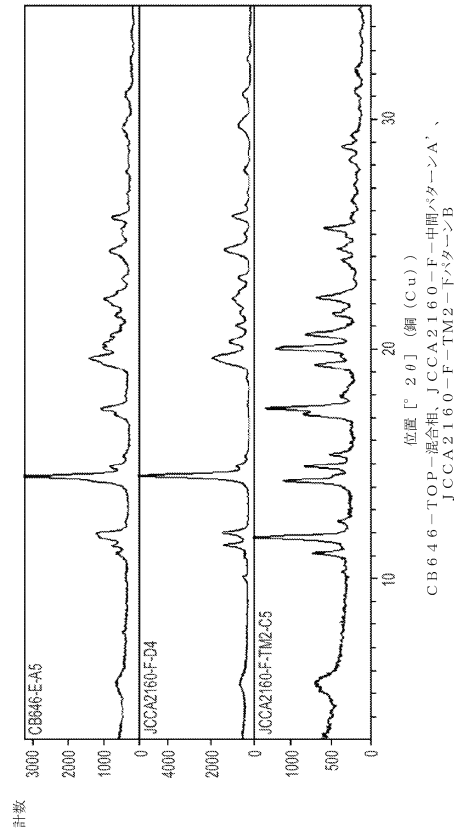
20

30

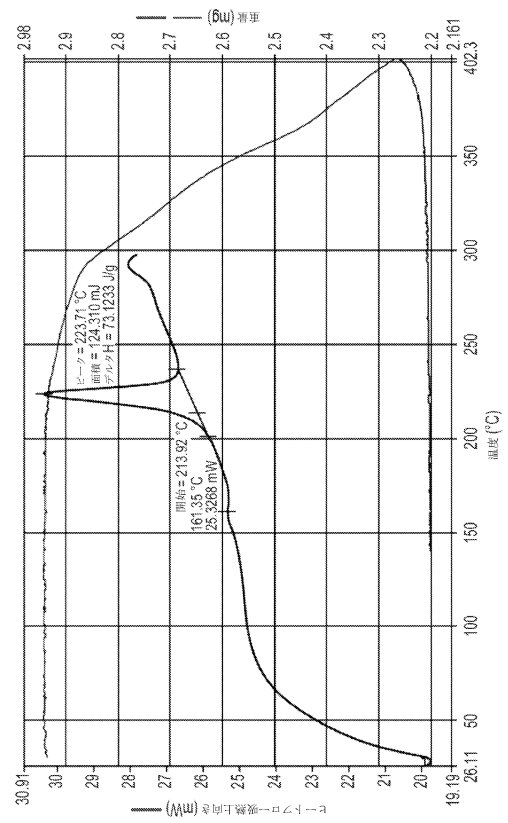
40

50

【図 2 F】



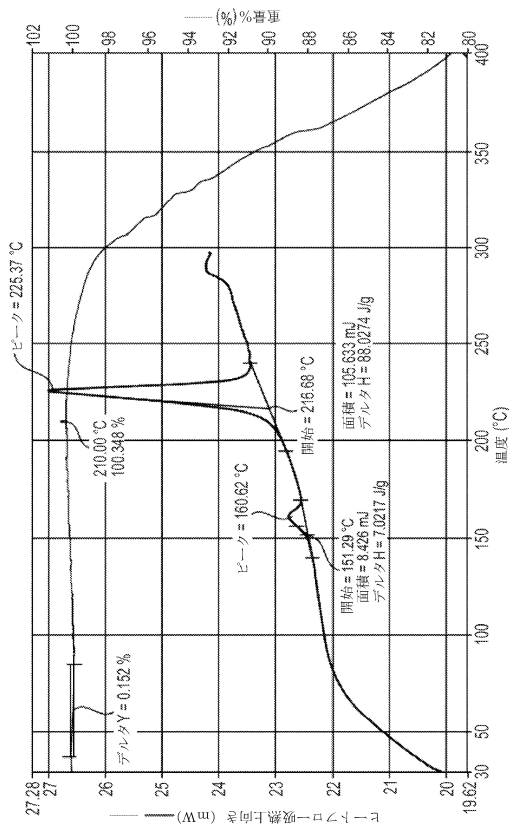
【図 3 A】



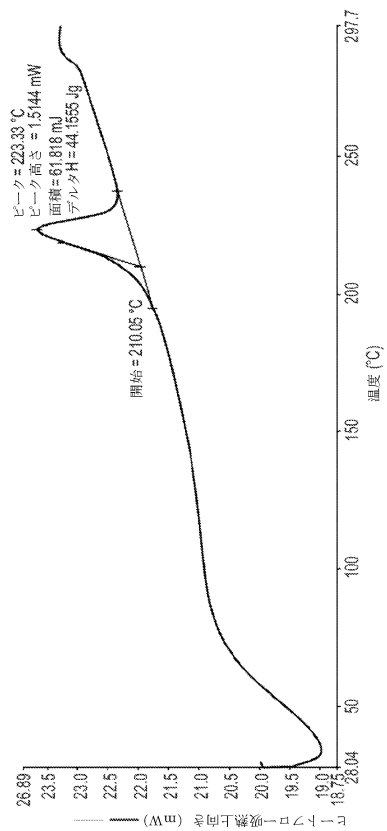
10

20

【図 3 B】



【図 3 C】

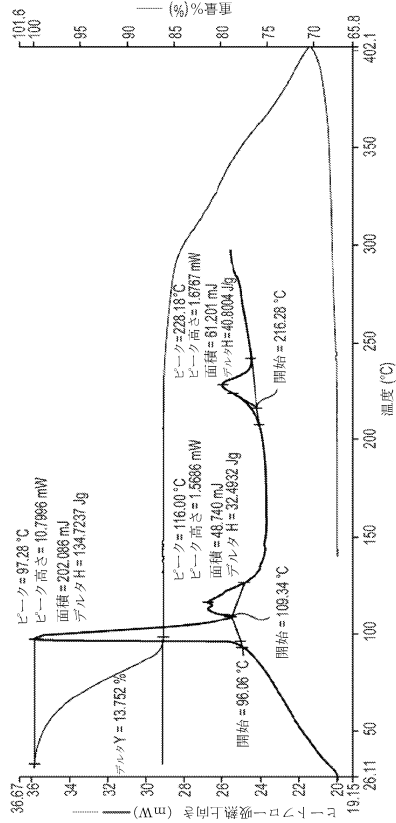


30

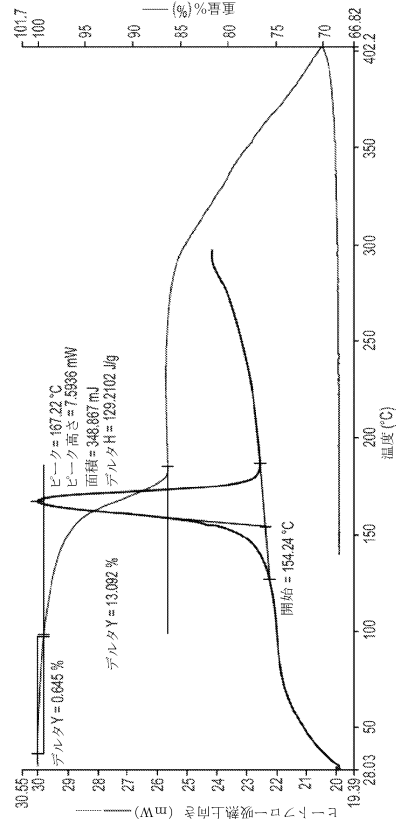
40

50

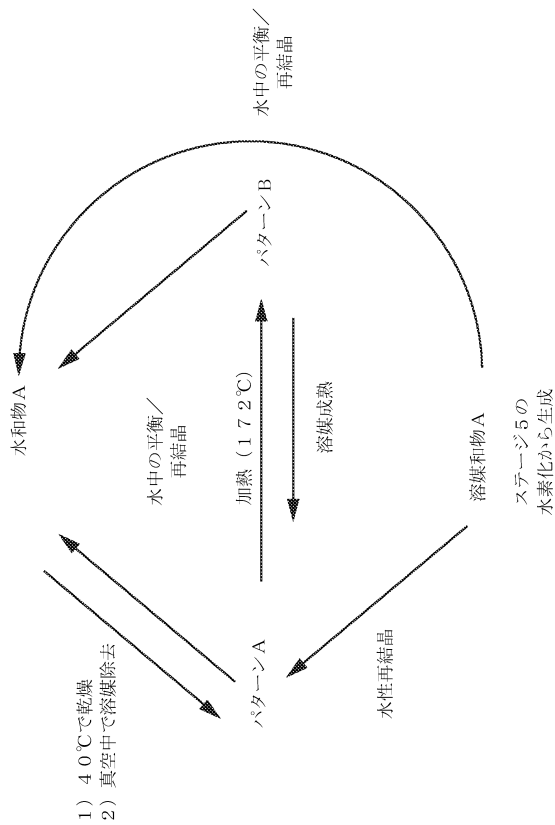
【図 3 D】



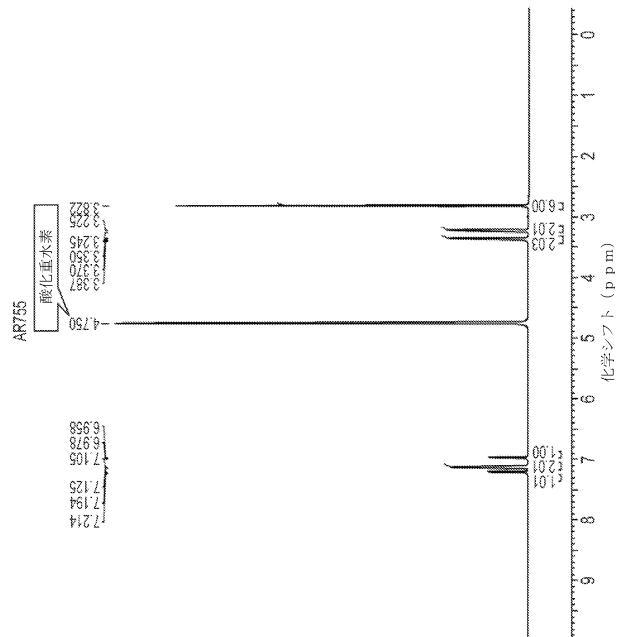
【図 3 E】



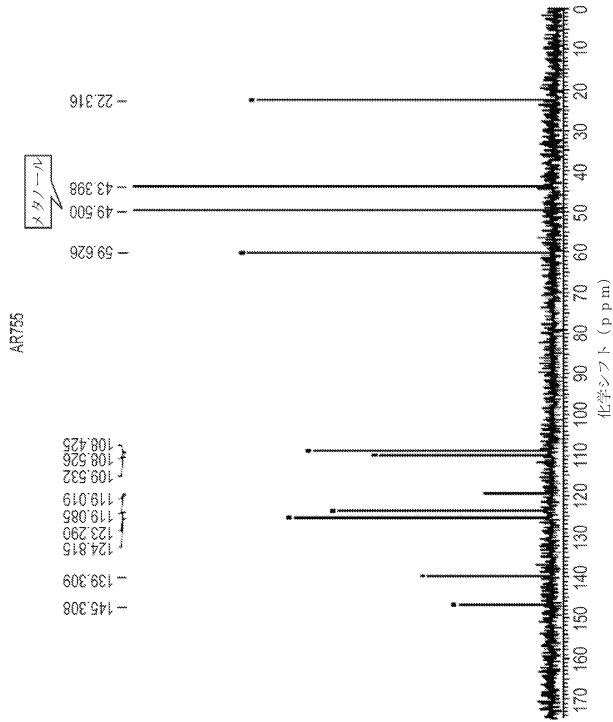
【図 4】



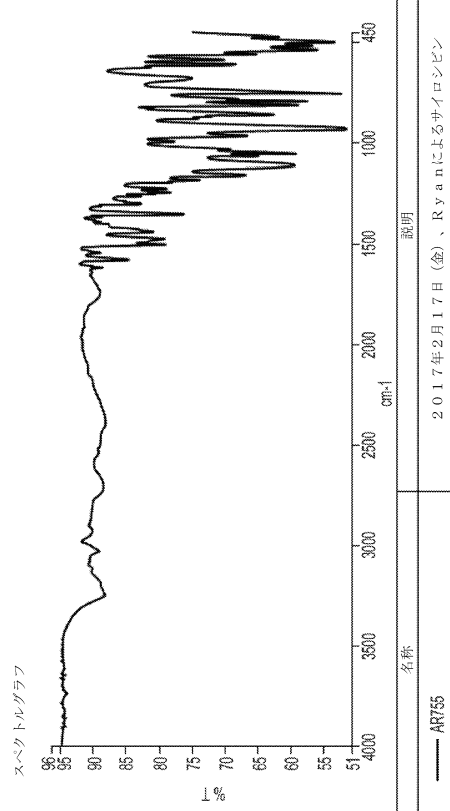
【図 5】



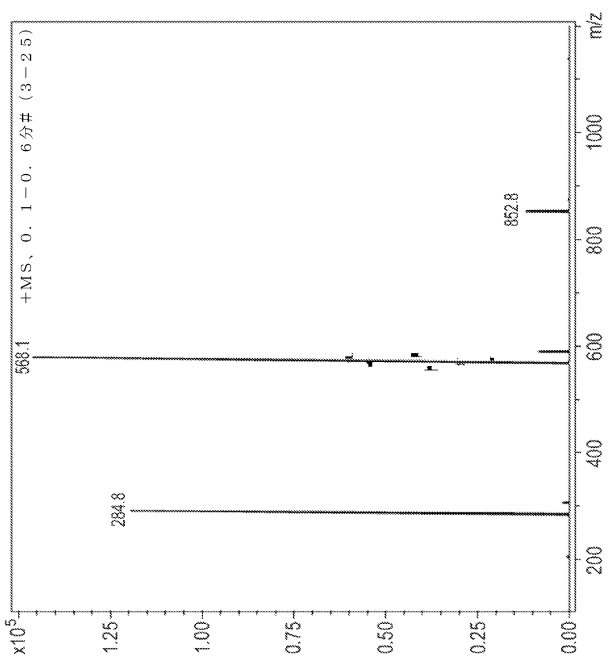
【図 6】



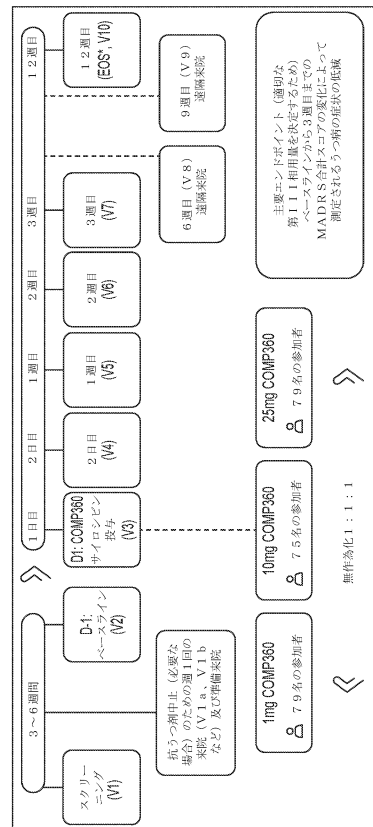
【図 7】



【図 8】



【図 9 A】



10

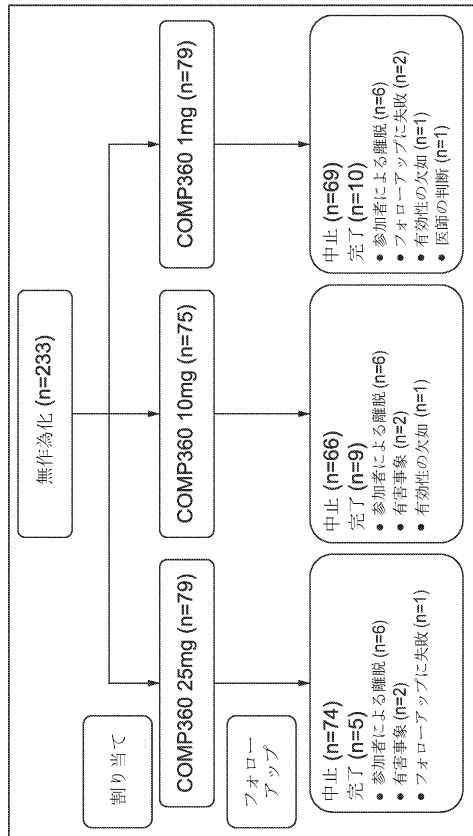
20

30

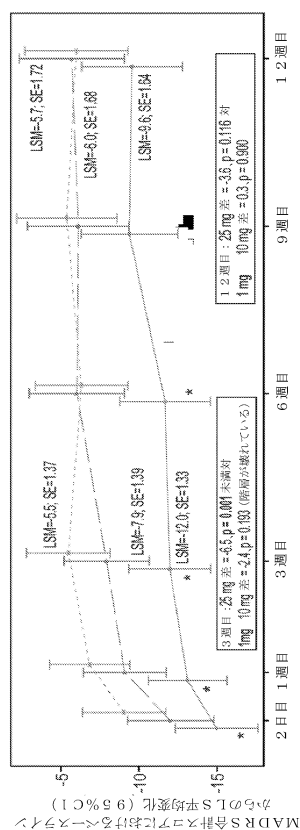
40

50

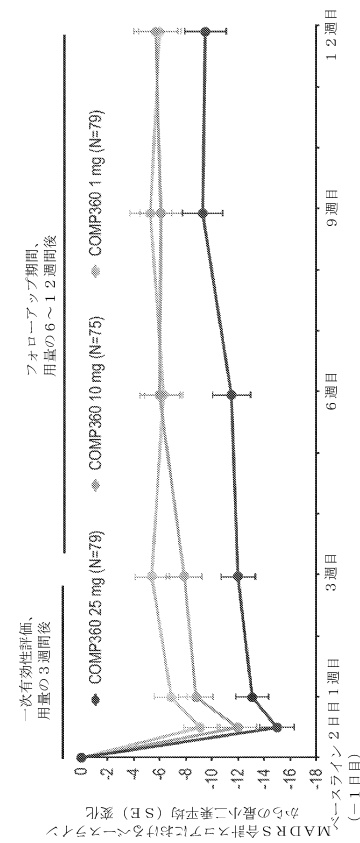
【図 9 B】



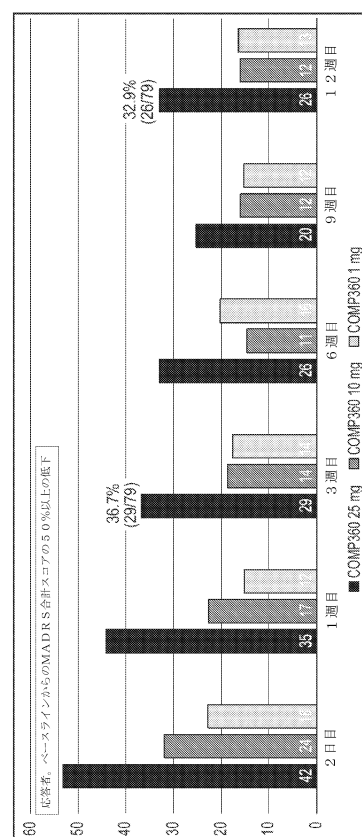
【図 9 D】



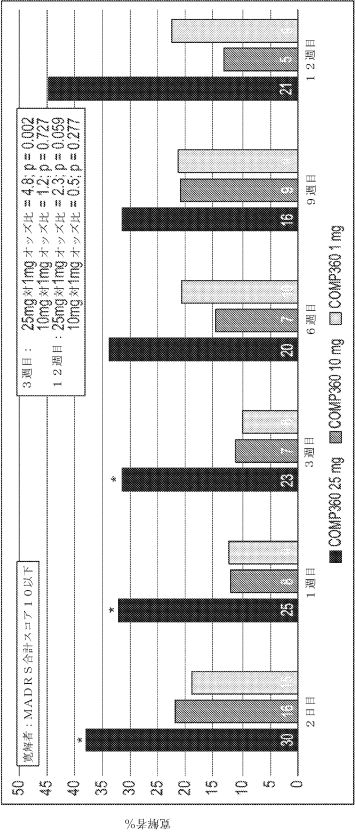
【図 9 C】



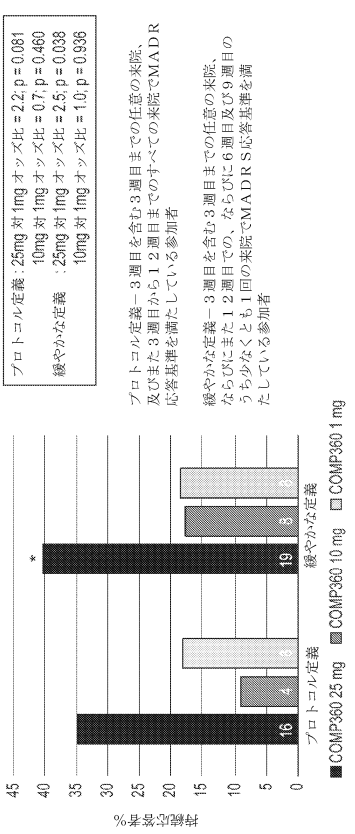
【図 9 E】



【図 9 F】



【図 9 G】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/048713

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/675 A61K47/00 A61P25/24 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2020/212952 A1 (COMPASS PATHFINDER LTD [GB]) 22 October 2020 (2020-10-22) page 2, line 6 - line 7 Claim 36 Claim 158 Claim 133 Claims 61-64 page 18, paragraph 2 Claim 26 Dosing procedure section; paragraph [0001] Efficacy and outcome measures section; paragraph [0001] page 44, paragraph 5 page 15, paragraph 2 ----- -/-	1-55
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 17 February 2023		Date of mailing of the international search report 24/02/2023
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Healy, Cathal

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/048713

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CARHART-HARRIS R L ET AL: "Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up", PSYCHOPHARMACOLOGY, SPRINGER VERLAG, BERLIN, DE, vol. 235, no. 2, 8 November 2017 (2017-11-08), pages 399-408, XP036477494, ISSN: 0033-3158, DOI: 10.1007/s00213-017-4771-X [retrieved on 2017-11-08] Abstract methods, results and conclusion sections; page 299 -----	1-55
Y	R L CARHART-HARRIS ET AL: "Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study", LANCET PSYCHIATRY, vol. 3, no. 7, 17 May 2016 (2016-05-17), pages 619-627, XP055708476, DOI: 10.1016/S2215-0366(16)30065-7 Summary; page 619 right hand column; page 626, paragraph 3 -----	1-55
Y	MERTENS LEA J ET AL: "Therapeutic mechanisms of psilocybin: Changes in amygdala and prefrontal functional connectivity during emotional processing after psilocybin for treatment-resistant depression", JOURNAL OF PSYCHOPHARMACOLOGY., vol. 34, no. 2, 1 February 2020 (2020-02-01), pages 167-180, XP055933492, GB ISSN: 0269-8811, DOI: 10.1177/0269881119895520 Retrieved from the Internet: URL:https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/0269881119895520> left hand column, introduction; page 167 ----- -/--	1-55

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/048713

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	VANN JONES SIMON ANDREW ET AL: "Psychedelics as a Treatment for Alzheimer's Disease Dementia", FRONTIERS IN SYNAPTIC NEUROSCIENCE, vol. 12, 21 August 2020 (2020-08-21), XP055976041, DOI: 10.3389/fnsyn.2020.00034 left hand column; page 3, paragraph 3 -----	1-55
Y	Anonymous: "Psilocybin in Depression Resistant to Standard Treatments - Full Text View - ClinicalTrials.gov", / 13 July 2021 (2021-07-13), XP093024023, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC T04959253?term=depression&cond=psilocybin& draw=2&rank=11 [retrieved on 2023-02-15] the whole document -----	1-55

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/048713

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020212952 A1	22-10-2020	AU 2020257625 A1	04-11-2021
		AU 2020258086 A1	11-11-2021
		AU 2020259406 A1	04-11-2021
		CA 3138008 A1	22-10-2020
		CA 3138094 A1	22-10-2020
		CA 3138100 A1	22-10-2020
		CN 113993522 A	28-01-2022
		CN 113993523 A	28-01-2022
		CN 114206349 A	18-03-2022
		EP 3955918 A1	23-02-2022
		EP 3955919 A1	23-02-2022
		EP 3955936 A1	23-02-2022
		JP 2022529353 A	21-06-2022
		JP 2022529476 A	22-06-2022
		JP 2022529781 A	24-06-2022
		KR 20220008824 A	21-01-2022
		KR 20220009954 A	25-01-2022
		KR 20220009955 A	25-01-2022
		TW 202103699 A	01-02-2021
		US 2022088041 A1	24-03-2022
		US 2022169668 A1	02-06-2022
		US 2023000883 A1	05-01-2023
		US 2023023092 A1	26-01-2023
		WO 2020212948 A1	22-10-2020
		WO 2020212951 A1	22-10-2020
		WO 2020212952 A1	22-10-2020

フロントページの続き

,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,D
K,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),O
A(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,B
B,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI
,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,
LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,
PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,V
N,WS,ZA,ZM,ZW

イギリス国，ダブリューエー１４ ２ディーティー チェシャー， オルトリナム， アシュリー ロ
ード １， ３アールディー フロア コンパス パスファインダー リミテッド内

(72)発明者 グッドウィン，ギー マニング

イギリス国，ダブリューエー１４ ２ディーティー チェシャー， オルトリナム， アシュリー ロ
ード １， ３アールディー フロア コンパス パスファインダー リミテッド内

(72)発明者 ツアイ，ジョイス

イギリス国，ダブリューエー１４ ２ディーティー チェシャー， オルトリナム， アシュリー ロ
ード １， ３アールディー フロア コンパス パスファインダー リミテッド内

(72)発明者 マーウッド，リンジー

イギリス国，ダブリューエー１４ ２ディーティー チェシャー， オルトリナム， アシュリー ロ
ード １， ３アールディー フロア コンパス パスファインダー リミテッド内

(72)発明者 ミストリー，スニール

イギリス国，ダブリューエー１４ ２ディーティー チェシャー， オルトリナム， アシュリー ロ
ード １， ３アールディー フロア コンパス パスファインダー リミテッド内

F ターム（参考） 4C076 AA54 BB01 CC01 DD47 EE38

4C086 AA01 AA02 BC13 MA01 MA03 MA04 MA05 MA37 MA52 NA05
ZA12