

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-510294
(P2025-510294A)

(43)公表日 令和7年4月14日(2025.4.14)

(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	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	4 C 0 8 6	
A 6 1 P	25/24 (2006.01)	A 6 1 P	25/24		
A 6 1 P	25/18 (2006.01)	A 6 1 P	25/18		
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全101頁) 最終頁に続く
(21)出願番号 特願2024-557206(P2024-557206)		(71)出願人 524031463		ジーエイチ・リサーチ・アイルランド・リミテッド アイルランド・D O 2・R Y 9 5・ダブリン・2・ドーソン・ストリート・ジョシュア・ドーソン・ハウス	
(86)(22)出願日 令和5年3月27日(2023.3.27)					
(85)翻訳文提出日 令和6年11月22日(2024.11.22)					
(86)国際出願番号 PCT/EP2023/057878					
(87)国際公開番号 WO2023/186831					
(87)国際公開日 令和5年10月5日(2023.10.5)		(74)代理人 100108453		弁理士 村山 靖彦	
(31)優先権主張番号 22000084.8		(74)代理人 100188558			
(32)優先日 令和4年3月27日(2022.3.27)		(74)代理人 100110364			
(33)優先権主張国・地域又は機関 欧州特許庁(EP)		(74)代理人 100110364		弁理士 実広 信哉	
(31)優先権主張番号 22000085.5		(74)代理人 100110364			
(32)優先日 令和4年3月27日(2022.3.27)		(74)代理人 100110364			
(33)優先権主張国・地域又は機関 欧州特許庁(EP)		(72)発明者 タイス・ターヴィ		ドイツ・1 0 1 1 9・ベルリン・クリスティーネンシュトラッセ・3 3	
(31)優先権主張番号 23153996.6					
		最終頁に続く		最終頁に続く	
(54)【発明の名称】 精神運動遅滞の治療のための5-メトキシ-N, N-ジメチルトリプタミン					

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

精神運動遅滞に罹患している患者の治療に使用するための 5-メトキシ-N, N-ジメチルトリプタミン (5-MeO-DMT) またはその薬学的に許容される塩であって、静脈内、筋肉内、または皮下経路を介して投与される、前記 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

前記治療により精神運動遅滞が低下または消失する、請求項 1 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

前記精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約 2 時間後、前記 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩の最後の投与から 1 日目、例えば約 24 時間後、7 日目、14 日目、及び／または 28 日目に観察される、請求項 2 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

前記精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約 2 時間以内に発生し、前記精神運動遅滞の低減または消失は、前記 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩の最後の投与から少なくとも 6 日間まで、具体的には前記 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩の最後の投与から少なくとも 14 日間まで、より好ましくは少なくとも 28 日間まで持続する、請求項 2 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

前記患者が、前記精神運動遅滞に関連する精神障害または神経系障害に罹患している、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

前記精神障害または神経系障害に罹患している患者は、前記障害の治療抵抗性形態に罹患している、請求項 5 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

前記患者が、前記精神運動遅滞に関連するうつ病エピソードを特徴とする障害に罹患している、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

前記うつ病エピソードを特徴とする障害に罹患している患者は、前記障害の治療抵抗性形態に罹患している、請求項 7 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

前記患者が、前記精神運動遅滞に関連する大うつ病性障害 (MDD) に罹患している、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

前記 MDD に罹患している患者は、前記障害の治療抵抗性形態に罹患している、請求項 9 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

前記患者が、前記精神運動遅滞に関連する分娩後うつ病 (PPD) に罹患している、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 12】

前記 P P D に罹患している患者は、前記障害の治療抵抗性形態に罹患している、請求項 1 1 に記載の使用のための 5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 3】

前記患者は、加えて母体機能不全にも罹患している、請求項 1 1 または 1 2 に記載の使用のための 5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 4】

前記患者の母体機能のパーキン指数 (B I M F) スコアが 8 0 以下、例えば 6 5 以下である、請求項 1 3 に記載の使用のための 5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 5】

前記治療が母体機能を改善する、請求項 1 3 または 1 4 に記載の使用のための 5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 6】

前記母体機能の改善が、前記 B I M F 合計スコアの 1 0 % 以上、好ましくは 2 0 % 以上の改善によって反映される、請求項 1 5 に記載の使用のための 5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 7】

前記母体機能の改善が、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩の最後の投与から 7 日目、1 4 日目、及び／または 2 8 日目の少なくとも前記 B I M F 合計スコアの改善によって反映される、請求項 1 5 または 1 6 に記載の使用のための 5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 8】

少なくとも前記 B I M F 合計スコアの改善によって反映される前記母体機能の改善が、前記 5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約 6 日間以内に発生し、少なくとも前記 B I M F 合計スコアの改善によって反映される前記母体機能の改善が、前記 5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩の最後の投与から少なくとも 1 4 日間まで持続し、より好ましくは、前記 5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩の最後の投与から少なくとも約 2 8 日間まで持続する、請求項 1 5 または 1 6 に記載の使用のための 5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 9】

前記患者が、前記精神運動遅滞に関連する双極性障害に罹患している、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の使用のための 5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 0】

前記患者が、前記精神運動遅滞に関連する双極性 I I 型障害に罹患している、請求項 1 9 に記載の使用のための 5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 1】

前記患者が、前記精神運動遅滞に関連する双極性 I 型障害に罹患している、請求項 1 9 に記載の使用のための 5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 2】

前記患者は、進行中の大うつ病エピソードに罹患している、請求項 1 9 ～ 2 1 のいずれか一項に記載の使用のための 5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 3】

前記双極性障害に罹患している患者は、前記障害の治療抵抗性形態に罹患している、請求項 1 9 ～ 2 2 のいずれか一項に記載の使用のための 5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 4】

前記患者が、前記精神運動遅滞に関連する季節性情動障害に罹患している、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の使用のための 5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩。

10

20

30

40

50

【請求項 25】

前記季節性情動障害に罹患している患者は、前記障害の治療抵抗性形態に罹患している、請求項 24 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 26】

前記患者が、前記精神運動遅滞に関連する持続性抑うつ障害に罹患している、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 27】

前記持続性抑うつ障害に罹患している患者は、前記障害の治療抵抗性形態に罹患している、請求項 26 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 28】

前記患者が、前記精神運動遅滞に関連する精神活性物質の使用に起因する精神及び行動障害に罹患している、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 29】

前記患者が、前記精神運動遅滞に関連する物質使用障害（SUD）に罹患している、請求項 28 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 30】

前記患者は、前記障害の治療抵抗性形態に罹患している、請求項 28 または 29 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 31】

前記患者が、前記精神運動遅滞に関連する精神病性障害に罹患している、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 32】

前記精神病性障害に罹患している患者は、前記障害の治療抵抗性形態に罹患している、請求項 31 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 33】

前記患者が、前記精神運動遅滞に関連する統合失調症に罹患している、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 34】

前記統合失調症に罹患している患者は、前記障害の治療抵抗性形態に罹患している、請求項 33 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 35】

前記患者が、前記精神運動遅滞に関連する認知症に罹患している、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 36】

前記患者が、前記精神運動遅滞に関連するアルツハイマー型認知症に罹患している、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 37】

前記患者が、前記精神運動遅滞に関連するレーヴィ小体型認知症に罹患している、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 38】

前記患者が、前記精神運動遅滞に関連する血管性認知症に罹患している、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される

50

塩。

【請求項 39】

前記患者が、前記精神運動遅滞に関連するパーキンソン病型認知症に罹患している、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 40】

前記患者が、前記精神運動遅滞に関連するパーキンソン病に罹患している、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 41】

前記患者が、前記精神運動遅滞に関連する慢性疲労症候群に罹患している、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 42】

前記慢性疲労症候群に罹患している患者は、前記障害の治療抵抗性形態に罹患している、請求項 41 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 43】

前記治療が、関連する精神運動遅滞にも罹患している患者における診断された障害の改善につながる、請求項 5～42 のいずれか一項に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 44】

臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの低下によって反映される、関連する精神運動遅滞にも罹患している患者における前記診断された障害の前記改善は、前記 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約 2 時間後、前記 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩の最後の投与から 1 日目、例えば約 24 時間後、7 日目、14 日目、及び／または 28 日目に観察される、請求項 43 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 45】

臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの低下によって反映される、関連する精神運動遅滞にも罹患している患者における前記診断された障害の前記改善が、前記 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約 2 時間以内に発生し、臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの低下によって反映される、関連する精神運動遅滞にも罹患している患者における前記診断された障害の前記改善が、前記 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩の最後の投与から少なくとも 6 日間まで、具体的には前記 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩の最後の投与から少なくとも 14 日間まで、より好ましくは少なくとも 28 日間まで持続する、請求項 43 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 46】

前記患者が、前記精神運動遅滞に関連する睡眠障害に罹患している、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 47】

前記睡眠障害が、前記精神運動遅滞に関連する不眠症である、請求項 46 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 48】

前記患者が、前記精神運動遅滞に関連する特発性睡眠障害に罹患している、請求項 46 または 47 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 49】

前記患者は、前記障害の治療抵抗性形態に罹患している、請求項 46～48 のいずれか一項に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

10

20

30

40

50

【請求項 50】

前記睡眠障害が、関連する精神運動遅滞に罹患し、かつ、うつ病エピソードを特徴とする障害、例えば大うつ病性障害（MDD）；双極性障害（BD）、例えば双極性Ⅰ型障害及び双極性Ⅱ型障害；分娩後うつ病（PPD）；季節性情動障害及び持続性抑うつ障害；精神活性物質の使用に起因する精神及び行動障害、例えば物質使用障害（SUD）；精神病性障害、例えば統合失調症；認知症、例えばアルツハイマー型認知症（AD）；レビー小体型認知症（DLB）；血管性認知症及びパーキンソン病型認知症；パーキンソン病（PD）；ならびに慢性疲労症候群などの精神障害または神経系障害にも罹患している患者において発生する、請求項 46、47、または 49 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 51】

前記治療が、精神運動遅滞及び睡眠障害の改善につながり、また更に、前記関連する精神障害または神経系障害の改善につながる、請求項 50 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 52】

前記治療が前記睡眠障害の改善につながる、請求項 46～51 のいずれか一項に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 53】

臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの低下によって反映される、前記睡眠障害の前記改善が、前記 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩の最後の投与から 1 日目、例えば約 24 時間後、7 日目、14 日目、及び／または 28 日目に観察される、請求項 52 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 54】

臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの低下によって反映される、前記睡眠障害の前記改善が、前記 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約 24 時間以内に発生し、臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの低下によって反映される、前記睡眠障害の前記改善が、前記 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩の最後の投与から少なくとも 6 日間まで、具体的には前記 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩の最後の投与から少なくとも 14 日間まで、より好ましくは少なくとも 28 日間まで持続する、請求項 52 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 55】

臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの低下によって反映される、前記睡眠障害の前記改善が、前記 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩の最後の投与から 7 日目に観察され、好ましくは少なくとも 14 日間まで持続し、より好ましくは少なくとも 28 日間まで持続する、請求項 52 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 56】

前記 5-MeO-DMT またはその塩は、前記患者に至高幻覚体験を体験させる用量または投薬計画で投与される、請求項 1～55 のいずれか一項に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 57】

約 1 mg～約 10 mg の投与量の 5-MeO-DMT が投与されるか、または等モル量の薬学的に許容される塩が投与される、請求項 1～56 のいずれか一項に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 58】

約 2 mg、または約 5 mg、または約 8 mg の投与量が投与されるか、または等モル量の薬学的に許容される塩が投与される、請求項 1～56 のいずれか一項に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

50

【請求項 59】

約 1 mg、または約 2 mg、または約 3 mg の投与量が投与されるか、または 5-MeO-DMT の代わりに等モル量の前記薬学的に許容される塩が投与される、請求項 1～56 のいずれか一項に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 60】

前記 5-MeO-DMT またはその塩が、第 1 の投与では第 1 の投薬量で投与され、前記 5-MeO-DMT またはその塩が、0～6 回の後続の投与で投与され、前記患者が至高幻覚体験を体験した場合を除いて、各後続の投与では前の投与よりも高い投薬量が用いられる、請求項 1～57 のいずれか一項に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 61】

前記 5-MeO-DMT が、第 1 の投与では約 1 mg～約 3 mg の投与量で投与され、続いて、前記患者が既に至高幻覚体験を体験した場合を除いて、第 2 の投与では約 4 mg～約 6 mg の投与量に増加され、続いて、前記患者が既に至高幻覚体験を体験した場合を除いて、第 3 の投与では約 7 mg～約 9 mg の投与量に増加されるか、または 5-MeO-DMT の代わりに等モル量の前記薬学的に許容される塩が投与される、請求項 1～57 または 60 のいずれか一項に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 62】

前記 5-MeO-DMT の第 1 の投与量は約 2 mg であり、前記 5-MeO-DMT の第 2 の投与量は約 5 mg であり、前記 5-MeO-DMT の第 3 の投与量は約 8 mg であるか、または 5-MeO-DMT の代わりに等モル量の前記薬学的に許容される塩が投与される、請求項 61 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 63】

前記 5-MeO-DMT が、第 1 の投与では約 0.5 mg～約 1.5 mg の投与量で投与され、続いて、前記患者が既に至高幻覚体験を体験した場合を除いて、第 2 の投与では約 1.5 mg～約 2.5 mg の投与量に増加され、続いて、前記患者が既に至高幻覚体験を体験した場合を除いて、第 3 の投与では約 2.5 mg～約 3.5 mg の投与量に増加されるか、または 5-MeO-DMT の代わりに等モル量の前記薬学的に許容される塩が投与される、請求項 1～57 または 60 のいずれか一項に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 64】

前記 5-MeO-DMT の第 1 の投与量は約 1 mg であり、前記 5-MeO-DMT の第 2 の投与量は約 2 mg であり、前記 5-MeO-DMT の第 3 の投与量は約 3 mg であるか、または 5-MeO-DMT の代わりに等モル量の前記薬学的に許容される塩が投与される、請求項 63 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 65】

2 回の投与の間隔が、1 時間以上かつ 24 時間以下、例えば約 1～4 時間、好ましくは 1～2 時間である、請求項 60～64 のいずれか一項に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 66】

至高幻覚体験の発生が、30 項目の改訂版 Mystical Experience Questionnaire (MEQ30) の 4 つの下位尺度（神秘的、肯定的な気分、時間及び空間の超越、ならびに言いようのなさ）の各々において、最大可能スコアの少なくとも 60 % を達成することによって同定されるか、または、Altered States of Consciousness (ASC) 質問票の Oceanic Boundlessness (OBN) 次元の最大可能スコアの少なくとも 60 % を達成すること

50

によって同定されるか、または、Peak Experience Scale (PES) Total Scoreで少なくとも75を達成することによって同定される、請求項56～65のいずれか一項に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項67】

前記至高幻覚体験の発生は、Peak Experience Scale (PES) Total Scoreで少なくとも75を達成することによって同定される、請求項66に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項68】

前記5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩が、静脈内注射を介して投与される、請求項1～67のいずれか一項に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、精神障害または神経系障害、例えば、うつ病エピソードを特徴とする障害、例えば大うつ病性障害(MDD)；双極性障害(BD)、例えば双極性Ⅰ型障害及び双極性Ⅱ型障害；分娩後うつ病(PPD)；季節性情動障害及び持続性抑うつ障害；精神活性物質の使用に起因する精神及び行動障害、例えば物質使用障害(SUD)；精神病性障害(Psychotic Disorder)、例えば統合失調症；認知症、例えばアルツハイマー型認知症(AD)；レーヴィ小体型認知症(DLB)；血管性認知症及びパーキンソン病型認知症；パーキンソン病；慢性疲労症候群に罹患している患者における、精神運動遅滞の治療のための改善された方法に関する。

20

【0002】

精神運動遅滞はまた、睡眠障害、例えば不眠症に罹患している患者にも発生し得る。

【0003】

この治療は、治療的有効量の5-メトキシ-N,N-ジメチルトリプタミン(5-MeO-DMT)またはその薬学的に許容される塩を、それを必要とする患者に投与することを含む。

【背景技術】

30

【0004】

精神運動遅滞は、エネルギー及び活動性の低下、ならびに意欲の低下を特徴とする。精神運動遅滞は、個人における思考の鈍化及び身体運動の低下を伴う。精神運動機能障害は、身体的及び情動的反応の目に見える鈍化を引き起こし得る。

【0005】

従って、精神運動遅滞、特に精神障害または神経系障害に関連する精神運動遅滞を治療する改善された方法が必要とされている。

【発明の概要】

【0006】

本発明の目的は、具体的には、上述の療法よりも有効な(すなわち、a)臨床反応を経験する患者のパーセンテージがより大きく、b)臨床反応平均値がより大きく、c)臨床反応の発現がより早く、及び／またはd)臨床反応がより持続する)、改善された療法を提供することである。

40

【0007】

本発明の更なる目的は、上述の療法よりも優れた安全性プロファイルを有する、及び／またはより優れた忍容性を有する、改善された精神活性療法のための化合物及び上記の療法のための投与計画を提供することである。本発明の別の目的は、先に記載した療法よりも簡便な、改善された精神活性療法用の化合物及び当該療法用の投与計画を提供することである。本発明の別の目的は、先に記載した療法よりも患者の服薬率が高いこと(治療開始率が高いことを含む)に関連する、改善された精神活性療法用の化合物及び当該療法用

50

の投与計画を提供することである。本発明のなお更なる目的は、かかる改善された精神活性療法から利益を受ける、特定の疾患態様及び特定の疾患態様の亜群を同定することである。

【0008】

本発明は、精神運動遅滞に罹患している患者の治療に使用するための5-メトキシ-N, N-ジメチルトリプタミン(5-MeO-DMT)またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0009】

本発明は、精神運動遅滞、具体的には、精神または神経系障害、例えば、うつ病エピソードを特徴とする障害、例えば大うつ病性障害(MDD)；双極性障害(BD)、例えば双極性I型障害及び双極性II型障害；分娩後うつ病(PPD)；季節性情動障害及び持続性抑うつ障害；精神活性物質の使用に起因する精神及び行動障害、例えば物質使用障害(SUD)；精神病性障害、例えば統合失調症；認知症、例えばアルツハイマー型認知症(AD)；レーヴィ小体型認知症(DLB)；血管性認知症及びパーキンソン病型認知症；パーキンソン病；慢性疲労症候群に罹患している患者における精神運動遅滞の治療のための改善された方法を提供する。

【0010】

本発明はまた、睡眠障害、例えば不眠症に罹患している患者における精神運動遅滞の治療のための改善された方法を提供する。

【0011】

本発明はまた、精神運動遅滞の治療に有用な用量範囲及び投与計画を提供する。

【0012】

本発明の文脈では、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩は、静脈内、筋肉内、または皮下投与を介して投与される。

【0013】

5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩は、患者に至高幻覚体験を体験させる用量または投薬計画で投与される。約1mg～約10mgの投与量の5-MeO-DMT、または等モル量の薬学的に許容される塩が投与され得る。

【発明を実施するための形態】

【0014】

定義

本発明との関係において使用される場合、特に断りのない限り、「5-MeO-DMT」という用語は、5-MeO-DMT遊離塩基を指す。5-MeO-DMTの薬学的に許容される塩も使用され得ることが企図される。このような塩は特に、酸付加塩であり、当該酸は、例えば、酢酸、安息香酸、クエン酸、フマル酸、臭化水素酸、塩酸、フッ化水素酸、ヨウ化水素酸、シュウ酸、コハク酸及びトリフリン酸から選択され得る。好ましい例は、臭化水素酸塩である。投与されることになる塩の適切な重量は、等モル量が使用されると仮定して、遊離塩基の重量から計算され得る。

【0015】

本発明との関係において使用される場合、治療対象の「患者」とは、認可された医療行為に従って免許を持つ専門家によって精神運動遅滞に罹患しているか、あるいは、認可された医療行為に従い免許を持つ専門家によって精神運動遅滞に関連する精神障害または神経系障害であると診断されている、ヒト被験者である。後者の場合、精神運動遅滞の評価は、診断の一部であってもなくてもよい。

【0016】

精神障害または神経系障害の診断は、例えば、American Psychiatric Associationより刊行されたDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Fifth Edition(DSM-5)に従ったものであり得る。場合によっては、以下の特定の状態の考察から明らかであるように、その基準は、本発明による治療から特に利益を得る

10

20

30

40

50

患者または患者群をより良好に定義するために修正または補足され得る。診断は、いかなる場合でも医師または心理学者が行う。ヒト被験者自身が当該障害に自分が罹患していると考えることでは十分でない。

【0017】

本発明との関係において使用される場合、特に断りのない限り、「治療する」及び「治療」という用語には、疾患、状態、または障害の対処を目的とする患者の管理及びケアが含まれるものとし、また、疾患の徴候及び／または症状を緩和するため、または疾患、状態、もしくは障害を消失させるための本発明による化合物の投与及び方法が含まれる。

【0018】

「精神運動遅滞の治療」には、精神運動遅滞の対処を目的とする患者の管理及びケアが含まれるものとし、また、精神運動遅滞の徴候及び／または症状を緩和するか、または精神運動遅滞を消失させるため本発明による化合物の投与及び方法が含まれる。

【0019】

精神運動遅滞は、睡眠障害、例えば、不眠症、精神障害もしくは神経系障害、または別の医学的状态に関連し得る。

【0020】

患者は治療抵抗性の疾患に罹患している可能性がある。治療抵抗性とは、患者が少なくとも2つの適切な治療コースの後に十分な改善を示さなかったことを意味する。特に、患者は、少なくとも2つの適切な治療コースの後に十分な改善を示さず、ここで、2つのコースのうちの少なくとも1つは薬物療法であった。例えば、患者は、少なくとも2つの適切な薬物療法コースの後に十分な改善を示さなかった。少なくとも2つの過去の治療コースは、具体的には、例えば患者が進行中のうつ病エピソードにおける抑うつエピソードを特徴とする障害に罹患している場合に、進行中の疾患エピソードの間に投与された。

【0021】

本発明との関係において使用される場合、特に断りのない限り、「治療的有効量」という用語は、研究者、医師または他の臨床医により求められているヒトにおける生物学的反応または臨床反応を誘発する、活性化合物または医薬成分の量を意味するものとし、このヒトにおける生物学的反応または臨床反応には、治療される疾患、状態、または障害の徴候及び／または症状の緩和が含まれる。

【0022】

「臨床反応」には、限定されないが、評価尺度上の改善が含まれる。これらの尺度は、(i) 精神運動遅滞または精神運動遅滞の態様、及び／または(ii) 精神障害もしくは神経系障害、またはかかる障害の態様、及び／または(iii) 睡眠を評価する。

【0023】

状態の重症度及び重症度の変化は、症状の重症度、治療反応、及び治療有効性の指標である臨床全般印象度(CGI)評価尺度によって評価することができる。

【0024】

CGI評価尺度は、治療前及び治療後における患者の全般的機能を臨床医の見解で簡潔に独立して評価するために開発された(Busner, J. and Tagrum, S. D., 2007. The Clinical Global Impressions Scale: Applying a Research Tool in Clinical Practice. Psychiatry 2007, 29-37)。

【0025】

CGI-重症度(CGI-S)は、臨床医が答えなければならない1つの質問に基づいている:「この特定の集団に対しての臨床経験を総合して考慮すると、患者の精神疾患は現在どの程度であるか?」これは以下の7段階の尺度で評価される:1=正常(疾患がまったくない)、2=精神疾患の境界線上、3=軽度の疾患、4=中等度の疾患、5=顕著な疾患、6=重度の疾患、7=非常に重度の疾患がある患者。

【0026】

CGI-Sは、治療前後のスコアを比較することによって治療の成功を評価するために

使用され得る。

【0027】

臨床反応は、臨床全般印象度－重症度（CGI－S）スコアの低下によって反映され得る。本発明によれば、CGI－Sスコアの低下とは、CGI－Sが少なくとも1段階低下することを意味する。好ましくは、CGI－Sは少なくとも2段階低下する、及び／またはスコアが0になる。特に好ましいのは、CGI－Sが少なくとも3段階低下する、及び／またはスコアが0になる場合である。

【0028】

代替的に、治療の成功はCGI改善度（CGI－I）を用いて評価することができ、CGI－Iのフォーマットは同様に簡潔なものである。治療後、臨床医は患者の全体的な臨床状態を治療前の状態（いわゆるベースライン値）と比較する。繰り返しになるが、ただ1つの質問が7段階の尺度で評価される：「プロジェクト加入時（投薬開始前）の患者の状態と比較して、この患者の状態は、1＝治療を開始してから非常に改善した、2＝かなり改善した、3＝最小限に改善した、4＝ベースライン（治療開始時）から変わらなかった、5＝最小限に悪化した、6＝かなり悪化した、7＝治療を開始してから非常に悪化した」。

10

【0029】

患者全般印象度（PGI）は、被験者全般印象度（SGI）としても知られており、臨床全般印象度（CGI）と対をなす尺度である。PGIは、CGIに基づいて患者用に適応させた1項目からなる。PGIにより、疾患の重症度（PGI－S）または疾患の改善度（PGI－I）が測定され得る。

20

【0030】

本明細書に記載される尺度の個々の項目の他に、個々の項目の下位の組み合わせを用いて、特定の疾患態様を評価してもよい。

【0031】

本発明との関係において使用される場合、特に断りのない限り、「投与」（または「適用」）という用語は、活性化合物または医薬成分の所定量であり得る量を、任意の経路によって患者の中に導入することを意味するものとする。活性化合物は、静脈内投与、筋肉内投与または皮下投与によって投与される。

【0032】

本発明との関係において使用される場合、特に断りのない限り、「用量」及び「投与量」及び「投薬量」という用語は、個々の投与において患者に投与される、活性化合物または医薬成分の量を意味するものとする。「投与計画」（または「投薬計画」）という用語は、1回以上の個々の投与の定められた順序を意味するものとする。

30

【0033】

精神運動遅滞

精神運動遅滞に罹患している患者で観察される主な態様は、エネルギー及び活動性の低下、ならびに意欲の低下である。

【0034】

精神運動遅滞は、個人における思考の鈍化及び身体運動の低下を伴う。精神運動機能障害は、身体的及び情動的反応の目に見える鈍化を引き起こし得る。

40

【0035】

精神運動遅滞は、精神障害もしくは神経系障害または他の何らかの医学的状态と関連し得る。

【0036】

精神運動遅滞をもたらすか、またはそれに関連する精神障害または神経系障害としては、うつ病エピソードを特徴とする障害、例えば大うつ病性障害（MDD）；双極性障害（BD）、例えば双極性I型障害及び双極性II型障害；分娩後うつ病（PPD）；季節性情動障害及び持続性抑うつ障害；精神活性物質の使用に起因する精神及び行動障害、例えば物質使用障害（SUD）；精神病性障害、例えば統合失調症；認知症、例えばアルツハ

50

イマー型認知症（AD）；レーヴィ小体型認知症（DLB）；血管性認知症及びパーキンソン病型認知症；パーキンソン病；慢性疲労症候群が挙げられる。

【0037】

精神運動遅滞はまた、睡眠障害、例えば不眠症に罹患している患者にも発生し得る。

【0038】

精神運動遅滞の測定

精神運動遅滞は、様々な態様を測定することによって評価することができる。これとしては、例えば、トレイルメイキングテスト（TMT）、数符号置換検査（DSST）、またはギブソンのらせん迷路試験（Gibson Spiral Maze Test、GSM）、及び当技術分野で既知のその他のものなど、様々な種類の描画課題及び試験が挙げられ得る。

10

【0039】

例えば、トレイルメイキングテスト（TMT）では、被験者は、数字（TMT A）または数字と文字との組み合わせ（TMT B）のいずれかを含む25個の円を昇順に接続しなければならない。課題の要件は、TMT-Bと類似しているが、被験者は数字と文字とを交互に切り替える必要がある（1、A、2、B、3、Cなど）。したがって、この試験は、処理速度（TMT A）または認知の柔軟性（TMT B）を評価する。各パートのスコアは、課題を完了するのに要した時間を表す。

【0040】

書字運動能力に関する別の試験は、精神運動速度のみを評価するギブソンらせん迷路（GSM）であり、認知能力の影響を受けない。GSMを完了した被験者は、らせん迷路を境界線に触れずに開始点から終点まで正確に辿らなければならない。

20

【0041】

数符号置換検査（DSST）も精神運動速度を測定するものであり、これは数字－記号のペアとそれに続く数字のリストからなる。各数字の下に、被験者は対応する記号をできるだけ速く記入しなければならない。スコアは、90秒間で正しく報告された記号の数である。運動検査の更なる例は、指タッピング試験である。

【0042】

したがって、ある特定の試験は、精神運動遅滞の運動態様及び認知態様の両方の測定値を組み合わせるが、更なる他の試験は、運動の態様のみを評価する。

30

【0043】

発話の分析は、精神運動遅滞の更なる指標となり得る。

【0044】

評価及び測定に利用可能な主な尺度としては、精神運動遅滞の重症度、サルペトリエール遅滞評価尺度（Salpetriere Retardation Rating Scale、SRRS）、ならびに運動焦躁及び遅滞尺度（Motor Agitation and Retardation Scale、MARS）が挙げられる。

【0045】

Widlocherによって開発されたサルペトリエール遅滞評価尺度（SRRS）は、15の項目によって認知及び運動の態様を評価する。最初の3つの測定動作、具体的には、歩行の質、ならびに四肢、体幹、頭、及び首の運動の鈍さ。次の3つの項目は、言葉の流れ、声のトーン、及び反応の長さを含む発話に焦点を当てる。2つの項目は、認知機能を客観的に測定するように設計されている。これらの質問は、面接での会話に基づいており、患者が話題に取り組み、それを展開する能力を測定する。更なる項目は主観的であり、反芻、疲労、興味のレベル、時間の知覚、記憶、及び集中力を評価する。尺度の最後の項目は、患者の精神運動遅滞の全体的評価に関する。これらの項目は、呈する症状の重症度に基づいて0（症状なし）～4（重症）までスケールされ、合計スコアは0～60の範囲にわたる。

40

【0046】

運動焦躁及び遅滞尺度（MARS）は、運動の態様のみを評価する。これは、抑うつ障

50

害における精神運動障害を評価するために設計された。精神運動障害は、目、顔、声、四肢、及び体幹を含む5つの主要な身体カテゴリに分けられ、合計で19項目の尺度がある。目カテゴリの項目には、注視の方向、まばたきの量、凝視、及び眼球運動が含まれる。顔カテゴリに関連付けられる項目には、顔の表情及び顔の表現度が含まれる。声のカテゴリは、音量、不明瞭さ（slurring）、トーン、及び開始時間を含む項目を有する。四肢カテゴリ下の項目には、手、足、及び脚の動き、歩行、運動の緩慢さ、ならびに手の緊張が含まれる。体幹カテゴリの項目には、姿勢、不動性、及び軸方向の動きが含まれる。各項目の重症度は1～4の範囲であり、4が最も重症である。19個の項目のうち9個が運動焦燥に関連し、10個の項目が運動遅滞を評価する。遅滞の項目には、歩調の異常、体幹／四肢近位の不動性、姿勢の虚脱、運動緩慢（すなわち、四肢及び体幹のカテゴリ）、顔の表現度の欠如、伏し目（すなわち、目及び顔のカテゴリ）、及び声量の低下、不明瞭な発話、発話開始の遅れ、単調な話し方（すなわち、声のカテゴリ）が含まれる。MARS尺度は、運動徴候の迅速な臨床的評価を提供する。

10

【0047】

精神障害及び神経系障害を評価するための尺度

精神障害または神経系障害の重症度を評価するために、多くの尺度が提案されてきた。こうした尺度は、本人が施行することができるか、または臨床医が施行することができる試験に基づく。

【0048】

本発明に従って使用され得る尺度としては、以下でより詳細に論じられる精神障害または神経系障害の診断及び／またはモニタリングのために当技術分野で公知のものが挙げられる。

20

【0049】

治療成績は、治療コース完了後の1つ以上の時点で、1つ以上の指数または尺度を用いて評価される。

【0050】

評価は、急性の幻覚体験が弱まった後で行われ得る。早期評価に適切な時点は、一般的には最後の投与から約2～3時間後である。早期評価は、一般的には、例えば、最後の投与から約2時間後または約3時間後に実施され得る。

【0051】

しかしながら、睡眠障害に対する効果の評価は、治療の翌日（すなわち、1日目）で最も早く実施することができ、このため、治療された患者は少なくとも一晚睡眠を取る機会を有する。

30

【0052】

したがって、1日目における評価または1日目での評価とは、投与翌日の評価を意味する。評価は、最後の投与から12時間後以降に実施され、いかなる場合でも、最後の投与から1晩以降、かつ最後の投与から36時間以内に実施される。評価は約24時間後に行われ得る。

【0053】

7日目における評価または7日目での評価とは、投与してから7回目の日（投与日は0日目）の評価を意味する。類似の定義が、日単位で測定される他の評価タイミングにも適用される。

40

【0054】

より長い想起期間（例えば、MADRSでは通常7日間）で策定されているエンドポイントに基づき、薬物投与後の早い時点（例えば、2時間）で、例えば、精神障害または神経系障害の重症度を評価するための尺度のうち1つを用いて臨床反応を評価する場合、こうしたエンドポイントを合理的に修正することができる（例えば、MADRSの想起期間を2時間に変更し、薬物投与前のベースラインで記録した睡眠項目は繰り越す）。想起期間が具体的に示されていない限り、同じことが本明細書で適用される任意の他の尺度に対しても適用される。

50

【0055】

早い時点では、概説した配慮が適用されるが、これは、一方では、臨床反応を評価するために、治療前の患者の状態が治療後に記録される任意のスコアに与える影響を可能な限り低く保つべきであり、もう一方で、薬物を投与してから2時間後では睡眠項目を評価できないためである。

【0056】

より遅い時点（例えば、1日目以降）では、通常、任意の治療前のスコアを繰り越す必要がないように、必要に応じて適応させた想起期間を用いて、臨床反応を評価するための関連尺度の全項目を評価することができる。

【0057】

安静時ネットワーク及び精神運動遅滞

脳の処理は、機能的磁気共鳴画像法（fMRI）によって調べることができる。脳活動は血流に関連しており、様々な脳領域間の自発的な血中酸素濃度依存性（BOLD）信号の変動の時間的相関関係を測定することができる。

【0058】

脳の機能画像は、数分間にわたって取得される。低周波BOLD信号の振動パターンが脳全体で観察される。この自発的信号を分解すると、相関変動及び反相関変動を有する分布領域が明らかになる。

【0059】

このように、安静時fMRIを使用して、明確な認知的作業が存在しない時（すなわち、安静時）に協調活動を示す空間的に異なる脳領域のセットである、大規模な機能ネットワーク、いわゆる安静時ネットワーク（RSN）を特性決定することができる。信号変化のコヒーレントなパターンを有する脳領域のネットワークを特性決定する観察されたパターンは、安静時ネットワーク（RSN）と呼ばれる。

【0060】

異なる安静時ネットワークが、主に作業fMRI実験で見られる安静時ネットワークと活性化パターンとの間の空間的類似性に基づいて、同定及び命名されている。

【0061】

したがって、安静時fMRIを使用して、脳の固有の機能的組織化（functional organization）を評価することができる。安静時ネットワークは、注意、記憶、認知制御、デフォルトモード、運動、及び感覚系の態様について特性決定されている。

【0062】

RSNは、複雑な脳機能の様々な態様を司ることが示されており、これらの結合ネットワークは、様々な疾患状態で損なわれることが判明している。特定の形態の精神運動遅滞を含むかかる疾患状態は、特定の安静時ネットワーク内での、及び／または1つ以上の追加の安静時ネットワーク内の1つ以上の領域間での、機能的結合の変化と関連する。

【0063】

例えば、体性感覚運動ネットワーク（SMN）から、視覚（VN）、背側注意（DAN）、及びデフォルトモードネットワークへの機能的結合の異常が報告されており、これは、抑うつ障害における精神運動遅滞及び焦躁の両方と相関した。

【0064】

多くの場合で、精神運動遅滞に関与する安静時ネットワークは、うつ病エピソードを特徴とする精神障害または神経系障害、例えば大うつ病性障害（MDD）；双極性障害（BD）、例えば双極性I型障害及び双極性II型障害；分娩後うつ病（PPD）；季節性情動障害及び持続性抑うつ障害；精神活性物質の使用に起因する精神及び行動障害、例えば物質使用障害（SUD）；精神病性障害、例えば統合失調症；認知症、例えばアルツハイマー型認知症（AD）；レーヴィ小体型認知症（DLB）；血管性認知症及びパーキンソン病型認知症；パーキンソン病；慢性疲労症候群の影響を受ける。

【0065】

10

20

30

40

50

精神運動遅滞に關与する安静時ネットワークは、睡眠障害、例えば不眠症によっても影響を受ける。実際、精神運動遅滞と睡眠の機能障害とは相関している。

【0066】

精神運動遅滞及び精神障害または神経系障害の治療

本発明によれば、精神障害または神経系障害に罹患している患者における精神運動遅滞は治療可能である。更に、睡眠障害、例えば不眠症に罹患している患者に発生する精神運動遅滞は治療可能である。

【0067】

上記で詳述した別の状態と関連した精神運動遅滞に罹患している患者において、本発明による精神運動遅滞の治療は、精神運動遅滞が関連する状態の改善をもたらす。

【0068】

本発明による治療は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の投与によるものである。

【0069】

患者に投与される5-MeO-DMTは、安静時ネットワーク内及び／または安静状態ネットワーク間で確立された機能的結合パターンを中断させる。この中断は、ネットワークが再結合する際に、病的な結合不良の結合のリセットをもたらす。新たな健康な機能的結合が確立され、その効果は持続する。

【0070】

したがって、本発明によれば、本明細書に記載される療法によってこれらの安静時ネットワークに影響を与えると、精神運動遅滞が改善され、治療された患者が精神障害または神経系障害に罹患している場合は、その障害も改善され、治療される患者が睡眠障害、例えば不眠症に罹患している場合、睡眠障害、例えば不眠症も改善される。

【0071】

精神運動遅滞に罹患している患者における5-MeO-DMTの臨床応用を更に裏付けるために、本発明者らは、精神疾患が理由で治療された患者における5-MeO-DMTの使用に関する臨床データを評価し、他の障害を有する患者においても一般的に観察される精神運動遅滞の特定の改善に着目した。

【0072】

このデータは、治療抵抗性の抑うつ（TRD、以下の実施例の節も参照のこと）と診断された患者の治療における5-MeO-DMTの使用を検討する、最近完了した臨床試験に由来するものである。TRDは特定の病状であるが、以下に詳述するように、本発明者らは、当該試験で得られた特定の臨床的所見が精神運動遅滞に関連する他の病状の治療の考案に関連すると判断した。

【0073】

当該臨床試験では、5-MeO-DMTを吸入によって投与した（以下の実施例の節でより詳細に記載するとおり）。患者は種々の群に割り付けられた。本発明との関係においては、12mgの単一用量が投与された群、及び患者が申告した幻覚体験の強さによって決定される1日内の複数回の漸増用量（6mg、12mg及び18mg）を可能にした1日内の個別化投与計画（IDR）を受けた群が興味深い。

【0074】

集められたデータは、Montgomery-Asbergうつ病評価尺度（MADRS）を含むいくつかの尺度を背景にした、治療された患者の評価を含む。本試験の焦点は、全体的なMADRSスコアの改善を通じて治療効果を実証することであったが、本発明者らは、様々な評価尺度を含む目に焦点を当て、精神運動遅滞に関連する項目と同様に、特定のサブスコアの項目が、精神運動遅滞が、体性運動／感覚運動ネットワーク、視覚ネットワーク、背側注意ネットワーク、及びデフォルトモードネットワークの内部で、及び／またはそれらの間で同様に变化した機能的結合に基づくその他の病状にも関連することに気付いた。

【0075】

集められたコホート内の複数の患者が、有意な改善を示し、その結果は、5-MeO-DMTがこれらの症状を呈する患者の治療に適した化合物であるという、本発明者らの発見を裏付けるものである。

【0076】

より具体的には、5-MeO-DMTの投与によって治療され得る態様は、精神運動遅滞である。5-MeO-DMTは、患者に投与されると、上記患者の精神運動遅滞を低減または消失させることができる。

【0077】

精神運動遅滞に特に関連があるMADRS尺度項目は「無気力」であり、これは物事に取り掛かることの困難さ、または日常的活動の開始及び実行の遅さを表す。

【0078】

スコア0は、何かに取り掛かることにほとんど困難がなく、緩慢さが無いことを意味する。患者が活動を始めることが困難である場合、スコア2が割り当てられる。スコア4は、簡単な日常活動を始めることが困難で、実行に努力を要することを意味する。完全に無気力であり、患者が援助なしには何もできない場合、スコア6が割り当てられる。

【0079】

個別化投与計画を受けている試験群で、8名の患者すべてのMADRSの項目「無気力」のスコアを集計すると、ベースラインが27であった。

【0080】

2時間後にはスコアは10に低下し、これは17点または63%の改善に相当する。治療後1日目にはスコアは5に低下し、これは22点または81%の改善に相当する。治療後7日目にはスコアは3に低下し、これは24点または89%の改善に相当する。

【0081】

12mg群では、4名の患者すべてのMADRSの項目「無気力」のスコアを集計すると、ベースラインが16であった。2時間後にはスコアは10に低下し、これは6点または38%の改善に相当する。治療後1日目にはスコアは0に低下し、これは16点または100%の改善に相当する。治療後7日目にはスコアは3に低下し、これは13点または81%の改善に相当する。

【0082】

したがって、特に精神運動遅滞への関連性がある尺度項目「無気力」のスコアは、著しく改善される。本発明者らは、5-MeO-DMTが、患者、特に、精神障害もしくは神経系障害、または睡眠障害、例えば不眠症にも罹患している患者の精神運動遅滞を治療するために使用され得ると結論付ける。

【0083】

結果として、本発明によれば、精神運動遅滞に罹患している患者を5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩で治療することにより、精神運動遅滞が軽減または消失する。

【0084】

活性剤

上記の説明から、精神運動遅滞自体が著しい疾患負担をもたらすものであり、適切な治療を受けるに値することが示される。

【0085】

本発明者らは、慎重に選択された幻覚薬によって、精神運動遅滞の重要な態様の治療を改善することができ、病状を全体的に改善することができる考えた。

【0086】

幻覚薬の1つの群には、セロトニン受容体とも呼ばれる5-ヒドロキシトリプタミン(5-HT)受容体(いくつかのサブタイプを有する5-HT₁~5-HT₇の7つのファミリーが記載される)に結合する化合物が伴われる。リゼルギン酸ジエチルアミド(LSD)、シロシビン、及びN,N-ジメチルトリプタミン(DMT)が例である。これらのセロトニン作動性薬剤は、しばしば「幻覚発動薬」と呼ばれ、質的な意識変容状態(例え

10

20

30

40

50

ば、多幸感、トランス状態、時間及び空間の超越、霊的体験、自己境界の溶解、または臨死体験でさえも）を誘発する主な能力を際立たせているが、鎮静、昏睡、または過度の刺激等の他の効果はごくわずかである。

【0087】

化学的には、セロトニン作動性幻覚発動薬は、フェニルアルキルアミンまたはインドールアミンのいずれかであり、インドールアミン類はエルゴリン及びトリプタミンの2つのサブセットに分けられ、後者はトリプタミンから誘導される。

【0088】

各種セロトニン作動性幻覚発動薬は、様々なセロトニン受容体（特に、5-HT_{1A}、5-HT_{2A}、及び5-HT_{2C}）に対して異なる結合親和性及び活性化効力を有し、それらの活性は、その他の標的（例えばモノアミントランスポーター及び微量のアミン関連受容体）との相互作用によっても調節され得る。

【0089】

LSD、シロシビン及びDMT（DMTを含有するシャーマン用アヤワスカ調合物を使用）などのセロトニン作動性幻覚薬を特定の精神障害に使用した、最近発表された臨床研究は、それらの化合物が特定の精神障害に対する現在利用可能な治療の代替となり得ることを示唆している。しかしながら、これらの化合物が抑鬱症状に罹患している患者において躁病を誘発し得るという報告が存在するため、その臨床用途が除外される場合がある。

【0090】

例えば、Lake et al. (Lake, C. R., Stirba, A. L., Kinneman, R. E. Jr, Carlson, B., Holloway, H. C., 1981. Mania associated with LSD ingestion. American Journal of Psychiatry. 138 (11): 1508-9) は、LSDまたはLSDアナログを摂取した後に躁病発作を起こした患者について報告している。その患者はLSD中毒の急性症状を経験した後、それは消失したが、約3週間後に精神病レベルの典型的な躁病エピソードが起こった。Hendin and Penn (Hendin, H. M., Penn, A. D., 2021. An episode of mania following self-reported ingestion of psilocybin mushrooms in a woman previously not diagnosed with bipolar disorder: A case report. Bipolar Disorders 23 (4): 1-3) は、シロシビンマッシュルーム摂取後の自己申告による躁病エピソードについて報告している。Szmulewicz et al. (Szmulewicz, A. G., Valerio, M. P., and Jose M Smith, J. M., 2015. Switch to mania after ayahuasca consumption in a man with bipolar disorder: a case report. International Journal of Bipolar Disorders (2015) 3: 4) は、双極性障害を有する男性における、DMT含有調合物であるアヤワスカ摂取後の躁状態への転換について報告している。

【0091】

更なる症例報告が、Brown, T., Shao, W., Ayub, S., Chong, D., & Cornelius, C. (2017). A Physician's attempt to self-medicate bipolar depression with N, N-dimethyltryptamine (DMT). Journal of Psychoactive Drugs, 49 (4), 294-296で見られる。

【0092】

本発明者らは、躁病もしくは軽躁病の誘発を回避するために、または少なくとも躁病もしくは軽躁病の誘発のリスクを低減するためには、投与される化合物は適切に選択される

必要があり、特定の投与計画で投与されることが好ましいと考えた。

【0093】

本発明者らは、5-メトキシ-N, N-ジメチルトリプタミン (5-MeO-DMT) を、治療に用いるのに特に興味深い幻覚発動薬として同定した。5-MeO-DMTは、他の幻覚発動化合物の薬理学的プロファイルとは異なる独特な薬理学的プロファイルを有する。

【0094】

5-MeO-DMTは、強力かつ速効性の天然に存在するセロトニン (5-HT) 作動薬であり、5-HT_{1A}受容体及び5-HT_{2A}受容体の両方に作用し、他の古典的な幻覚発動薬と比較して5-HT_{1A}受容体サブタイプに対する親和性が高い。

10

【0095】

下の実施例の節でさらに詳述するように、死後のヒト脳の海馬に位置する5-HT_{1A}受容体における、シロシン (シロシビンが脱リン酸化されたものであり、シロシビンの取り込み後に形成される)、DMT及び5-MeO-DMTの阻害定数 (K_i 値) は、それぞれ、48、38及び1.80 nMである。したがって、5-HT_{1A}受容体に対して、5-MeO-DMTは高い親和性を示し、シロシン及びDMTは中程度の親和性を示す。死後のヒト脳の前頭皮質に位置する5-HT_{2A}受容体における、シロシン、DMT及び5-MeO-DMTの阻害定数 (K_i 値) は、それぞれ、37、117及び122 nMである。したがって、5-HT_{2A}受容体に対して、シロシンは中程度／強度の親和性を示し、DMT及び5-MeO-DMTは比較的弱い親和性を示す。

20

【0096】

前述した他の精神活性化合物と比較して5-MeO-DMTは、5-HT_{1A}受容体に対する親和性が強化されており、強力な作動薬として作用する。シロシン及びDMTの場合、5-MeO-DMTと比較して5-HT_{2A}結合への寄与が高く、後者は、3つの化合物のうちで、5-HT_{1A}に対する親和性と5-HT_{2A}に対する親和性との差が最も大きい。したがって、5-MeO-DMTの全体的な効果において、他の2つの化合物と比較すると、5-HT_{1A}の結合は5-HT_{2A}結合よりもはるかに大きな役割を果たしている。

【0097】

5-HT_{1A}受容体活性化作用は衝動性及び攻撃性を低下させるが、5-HT_{2A}受容体活性化作用はこれらの同じ特性を短期的に増加させる可能性があると報告されている。更に、ドーパミン系は躁病の原因に関係しており、ドーパミンの作動が増加すると躁病がもたらされる。LSD、シロシビン、及びDMTは全て、種々のドーパミン受容体に対する親和性が5-MeO-DMTと比較して大きい。

30

【0098】

LSD、シロシビンまたはDMTなどの他の幻覚発動薬と比較して、5-MeO-DMTは、好ましくは本明細書に記載の投与スキームを使用して、うつ病エピソードによって特徴付けられる障害、例えば、大うつ病性障害 (MDD)、分娩後うつ病 (PPD)、持続性抑うつ障害、季節性情動障害及び双極性障害 (BD)、例えば双極性I型障害及び双極性II型障害、精神病性障害、例えば統合失調症など、またはパーソナリティ障害、例えば統合失調型パーソナリティ障害を含む、精神疾患または神経系障害に罹患している患者において、躁病または軽躁病を誘発する重大なリスクを伴うことなく、患者に投与することができる。このような精神疾患または神経系障害に罹患している患者は、本発明に従って治療されると、治療により発現する躁病または軽躁病を経験することがない。

40

【0099】

また、精神活性物質の使用に関連した、治療により発現する躁病または軽躁病の報告は、それぞれの化合物 (例えば、DMT／アヤワスカ、シロシビン、LSD) が大量に使用されたことを示しているように思われることにも留意されたい。

【0100】

5-MeO-DMTを逐次的に漸増させて用量設定した本発明者らのアプローチは、有

50

害事象が付随する可能性がある過剰用量の投与リスクを著しく低減するものである。

【0101】

また更に、治療抵抗性の抑うつ（TRD）に罹患している患者における、抗うつ薬による単発の軽躁病イベントの誘発が報告されている（Bader, Cynthia D., and David L. Dunner. "Antidepressant-induced hypomania in treatment-resistant depression." *Journal of Psychiatric Practice* 13. 4 (2007): 233-237）。しかしながら、最近終了したTRD患者における5-MeO-DMTの臨床試験では、軽躁病を誘発するエビデンスは示されなかった。

【0102】

5-MeO-DMTは、至高体験、すなわち、「自我の喪失」と説明される情緒的観点の転換を特徴とする経験を誘発することができ、これは多くの場合で他の幻覚発動薬よりも急速に「宇宙との一体感」という圧倒的な感覚をもたらし、かつ急性幻覚効果の持続期間が短い（例えば、経口シロシビン及び経口LSDの数時間に対し、静脈内注射後5～30分）。こうした5-MeO-DMTの特性は、5-MeO-DMT治療下での安静時ネットワーク（RSN）活性の特異的变化により説明され得る治療プロファイルの改善と関連している。

【0103】

更に、5-MeO-DMTは5-HT₇受容体作動薬であり、この受容体に対して高い親和性を示す。本発明者らは、組換えヒト5-HT₇受容体、放射性リガンドとしての [³H] LSD、及びセロトニンを用いて非特異的結合を推定し、K_iを2.3 nMと決定した。

【0104】

したがって、5-MeO-DMTは、上述した5-HT_{1A}受容体及び5-HT_{2A}受容体の他に、5-HT₇受容体とも相互作用する。5-MeO-DMTは、この受容体に対して作動薬として作用し、高い（ナノモル）結合親和性を示す。

【0105】

5-HT₇受容体は、神経発生、シナプス形成及び樹状突起棘形成において一定の役割を有する。とりわけ、5-HT₇受容体は、学習及び記憶などの中枢プロセス、睡眠調節及び概日リズム、ならびに侵害受容と関連している。

【0106】

5-HT₇受容体は特に、脊髄、縫線核、視床、視交叉上核を含む視床下部、海馬、前頭前野、線条体複合体、扁桃核、及び小脳のプルキンエニューロンで発現している。

【0107】

視交叉上核は概日時間調整系の中心的ペースメーカーである。視交叉上核は様々な脳領域で概日リズムを調整している。この調整が中断されると、疾患状態、特に睡眠障害を伴う疾患状態が生じることになる。睡眠障害に罹患している患者における安静時機能的結合解析により、視交叉上核とデフォルトモードネットワーク内の領域との間での機能的結合の変調が明らかになった。

【0108】

視交叉上核における5-HT₇受容体の発現は、睡眠／覚醒サイクルの調節における当該受容体の機能に対応している。本発明者らは、このことにより、当該受容体に作用する5-MeO-DMTで睡眠障害に罹患している患者を治療することが可能になると考えている。

【0109】

本発明者らは、ネットワークの機能的結合の「リセット」及び神経可塑性効果を伴う5-MeO-DMTの薬理学的効果の1つのメディエーターとして、5-HT₇受容体に対する5-MeO-DMTの結合が、睡眠障害に罹患している患者の治療における5-MeO-DMTの薬効に寄与していると考えている。

【0110】

本発明者らは更に、ネットワークの機能的結合の「リセット」及び神経可塑性効果を含む、5-MeO-DMTが及ぼす効果の2つのメディエーターとしての、5-MeO-DMTの5-HT₇受容体に対する結合、加えて5-HT_{1A}受容体に対する結合により、認知機能障害、不安、否定的思考、睡眠障害、または社会的／情動的引きこもりなどの他の症状または病状に罹患している患者においても、薬効をもたらすことが可能になると考える。このことは、本明細書で言及される研究において実証された臨床結果によって裏付けられる。

【0111】

5-MeO-DMTの別の特徴は、半減期の短さである。

【0112】

5-MeO-DMTは、主にモノアミンオキシダーゼAが媒介する脱アミノ経路によって不活性化され、シトクロムP450 2D6 (CYP2D6) 酵素によってO-脱メチル化される。

【0113】

本発明者らは、5-MeO-DMTの薬物動態特性を調査し、吸入された5-MeO-DMTの迅速な吸収及び分布を認め、最大濃度及び薬理学的効果を投与中及び投与直後に認めた。

【0114】

吸入後の5-MeO-DMTの薬物動態特性を分析すると、血漿中濃度が非常に急速に低下することが示される。投与10分後には既に濃度がC_{max}の10%以下に下がっており、2時間後にはC_{max}の1%以下となり、3時間後にはもはや5-MeO-DMTは血漿中で検出されない。このことは、試験した全用量範囲(6mg、12mg、18mg)にわたり当てはまる。1~4時間の時間枠内で反復投与しても蓄積は認められなかった。本明細書に開示されるように用量設定を漸増させても蓄積されることがなく、したがって、例えば、投与してから10分、2時間、または3時間後に血漿中濃度が高くなることはない。

【0115】

5-MeO-DMTの特性により、本化合物は、特に精神障害または神経系障害に罹患している患者のための、精神運動遅滞の治療に特に適したものになる。

【0116】

また、以下でより詳しく述べるように、5-MeO-DMTの特性により、特異的な投薬計画も可能になる。

【0117】

本発明によれば、5-MeO-DMTの同位体バリエーション及びその薬学的に許容される塩も使用され得る。5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の使用に対する言及がなされる場合、同位体バリエーションの使用もまた企図される。

【0118】

こうしたバリエーションは、特に、5-MeO-DMTの重水素化形態及びかかる形態の薬学的に許容される塩である。

【0119】

5-MeO-DMTの重水素化形態は、重水素含有量が、この同位体の天然存在比に基づいた予想よりも多い形態である。

【0120】

5-MeO-DMTの重水素化形態は、特に、1つ以上の規定の水素位置に重水素が導入されている形態である。

【0121】

5-MeO-DMTの重水素化形態の例としては、限定されないが、1-ジユウテリオ-2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルエタンアミン、1,1-ジユウテリオ-2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルエタンアミン、1,1,2,2-テトラユウテリオ-2-(5-メトキシ

10

20

30

40

50

－1 H－インドール－3－イル）－N，N－ジメチルエタンアミン、及びN，N－ジメチル－2－〔5－（トリジュウテリオメトキシ）－1 H－インドール－3－イル〕エタンアミンが挙げられる。

【0122】

更なる例としては、N－結合メチル基の1つ以上の水素位置に重水素が導入されている5－MeO－DMT形態が挙げられる。よりいっそうの例としては、1つ以上の重水素原子によってインドール環系の水素原子が置換されている5－MeO－DMT形態が挙げられる。なお、上記置換パターンの組み合わせも企図されることに留意されたい。

【0123】

これらの化合物の調製方法は、当該技術分野において公知である。

10

【0124】

本発明によれば、5－MeO－DMT重水素化形態の混合物、1つ以上の重水素化形態と非重水素化5－MeO－DMTとの混合物、5－MeO－DMT重水素化形態の薬学的に許容される塩、かかる塩の混合物、加えて、重水素化5－MeO－DMTの塩と非重水素化5－MeO－DMTの塩との混合物も使用され得る。

【0125】

更に本発明によれば、重水素化5－MeO－DMT及び重水素化5－MeO－DMTの塩は、対応する非重水素化形態の量と等モルの量で使用される。

【0126】

本発明によれば、5－MeO－DMTのプロドラッグ及びかかるプロドラッグの薬学的に許容される塩も使用され得る。こうした5－MeO－DMTのプロドラッグは、代謝的に5－MeO－DMTへと変換され得る。したがって、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩の使用に対する言及がなされる場合、これを5－MeO－DMTプロドラッグまたはその塩に置き換えてもよい。

20

【0127】

好適なプロドラッグでは、インドール部分の1位における水素が、投与後に分離され得る有機部分で置換されている。

【0128】

好適な有機部分の例は、 $-C(O)OR^1$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CH(R^3)OR^4$ 、 $-C(O)OCH(R^3)OC(O)R^4$ 、 $-C(O)OCH(R^3)OC(O)OR^4$ 、 $-CH(R^3)C(O)R^4$ 、 $-CH(R^3)OC(O)R^4$ 、 $-CH(R^3)OC(O)OR^4$ であり、各 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、独立して水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、各アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して置換されているかまたは置換されていない。

30

【0129】

有機部分の好ましい例は、 $-CH(R^3)OC(O)R^4$ 及び $-C(O)OR^1$ であり、 R^1 、 R^3 、及び R^4 は上記のように定義される。

【0130】

プロドラッグ（とりわけ、上記構造のもの）は、薬学的に許容される塩の形態で使用することもできる。

40

【0131】

プロドラッグの具体例は、5－MeO－DMTカルボキシーイソプロピルバリネート、好ましくは特に、ニトリフルオロ酢酸塩としての塩形態（1－（（S）－2－アミノ－3－メチルブタノイル）オキシ）－2－メチルプロピル3－（2－（ジメチルアミノ）エチル）－5－メトキシ－1 H－インドール－1－カルボキシレートニトリフルオロ酢酸塩）及び5－MeO－DMTピバル酸メチル（3－（2－（ジメチルアミノ）エチル）－5－メトキシ－1 H－インドール－1－イル）ピバル酸メチル）である。

【0132】

本明細書で述べたプロドラッグの調製方法は、当該技術分野において公知である。

50

【0133】

本発明によれば、雄 Sprague-Dawley (SD) ラットにおいて、プロドラッグを 10 mg/kg で経口投与した後に測定した代謝産物 5-MeO-DMT の T_{max} 値は、好ましくは 1 時間以下、より好ましくは 0.7 時間以下、特に 0.5 時間以下である。

【0134】

更に本発明によれば、5-MeO-DMT のプロドラッグ及び 5-MeO-DMT のプロドラッグの塩は、対応する非プロドラッグ形態の量と等モルの量で使用される。

【0135】

投与様式

治療的有効量の 5-MeO-DMT は、静脈内投与、筋肉内投与、または皮下投与によって投与される。これらの経路を介した投与により、迅速な作用の発現が保証され得る。最も好ましい投与経路は、静脈内経路を介した投与、すなわち、静脈内注射による投与である。

【0136】

5-MeO-DMT は、薬学的に許容される塩、好ましくは臭化水素酸塩として、または注射による投与用の製剤の形態で使うことができ、こうした製剤用の賦形剤及びビヒクルの例は、当該技術分野で公知である。

【0137】

投与計画

本発明はまた、用量範囲、特定の用量、ならびに投与計画（投与スキーム）及び適切な投与経路も提供する。

【0138】

本発明は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を投与した後の急性期における至高幻覚体験の発生が、精神運動遅滞、特に上で定義した 1 つ以上の態様に罹患している患者における 5-MeO-DMT の治療効果を、因果関係において促進するか、または少なくとも根底にある未知の治療機序の代理行動マーカーとして促進する、という本発明者らの結論に一部基づいている。

【0139】

したがって、これまでに試験された幻覚剤、投与計画、及び投与経路と比較して、より迅速に、より多くの割合の患者に、かつ個々の患者においてより優れた再現性で至高体験を実現することが、より優れた治療プロファイルをもたらすことになる。

【0140】

更に、本発明は、至高体験の発生率を増加させ、それによって治療効果を増大させるように設計された、再投与を頻繁に伴う投与計画（1日1回超、または毎日など）を可能にする根拠として、5-MeO-DMT の作用持続時間が短いこと、及び関連する耐性がないこと（すなわち、再投与後の幻覚効果の減弱または消失がない）にも依拠している。このような短時間内での反復投与は、個人内の用量最適化も可能にし、それによって、そうでない場合に身体的副作用（セロトニン症候群等）、負の精神反応（後の時点における、体験のフラッシュバック等）、躁病や軽躁病の誘発、または変性状態の記憶がほとんどないかまったくなく、あまり意味のない幻覚体験（いわゆる「ホワイトアウト」）をもたらし得る、過剰投与のリスクが低減される。更に、低用量から始めることによって、患者は一般的に幻覚体験に慣れ、高用量で生じるいっそう強烈な症状に対する準備ができ、それによって、その高用量での体験に肯定的な影響が及ぶことになる。また、低用量で治療を開始できるという見通しは、治療アプローチに対する患者の受容性を高め、患者集団レベルでの全体的な服薬率を向上させるであろう。

【0141】

至高体験率の増加及び至高体験の再現性の調整を意図し、また、治療効果を改善し、副作用を減少させ、服薬率を向上させることを意図する、セロトニン作動性幻覚発動薬の頻繁な再投与は、他の幻覚発動薬ではできない可能性があるが、これは、幻覚効果の発現が

10

20

30

40

50

遅く、かつ持続時間が長いこと、ならびに数日間持続し得る耐性が急速に形成されること（すなわち、再投与後に幻覚効果が減弱するか、または消失する）に起因する。

【0142】

精神運動遅滞に罹患している、本明細書で定義される患者は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の投与によって治療される。

【0143】

好ましい実施形態では、5-MeO-DMTは単独療法として投与される（すなわち、患者は、精神運動遅滞に対する他の治療を一切受けない）。

【0144】

本明細書で定義される、精神運動遅滞に罹患している患者に投与される5-MeO-DMTの投薬量は、約1mg～約10mgの範囲、またはこの範囲内の任意の量であり、これは、臭化水素酸塩などの5-MeO-DMTの薬学的に許容される塩をベースとする投与用製剤の形態で投与され、その重量は、等モル量を使用されることを仮定して、5-MeO-DMT遊離塩基の記載重量から計算することができる。5-MeO-DMTの有効な特定量は、例えば、約1mg、約2mg、約3mg、約4mg、約5mg、約6mg、約7mg、約8mg、約9mg、及び約10mgである。本明細書において、「約1mg～約10mg」等の範囲が示される場合、本発明者は、その範囲内の全ての離散値を企図しており、そのうちのいくつかは具体的に言及されているが、（単に簡潔性のために）それらの全てが言及されているわけではないことに留意されたい。

【0145】

好ましい実施形態では、本明細書に定義される、精神運動遅滞に罹患している患者を、治療的有效量の5-MeO-DMTで治療するための改善された方法は、5-MeO-DMTの投与から約2時間以内に臨床反応が発生することを含む。

【0146】

好ましい実施形態では、本明細書に定義される、精神運動遅滞に罹患している患者を、治療的有效量の5-MeO-DMTで治療するための改善された方法は、5-MeO-DMTの投与から約2時間以内に発生した臨床反応を含む臨床反応が、5-MeO-DMTの最後の投与から少なくとも約6日間、好ましくは5-MeO-DMTの最後の投与から少なくとも約14日間、より好ましくは5-MeO-DMTの最後の投与から少なくとも約28日間持続することを含む。

【0147】

好ましい実施形態では、本明細書に定義される、精神運動遅滞に罹患している患者を、治療的有效量の5-MeO-DMTで治療するための改善された方法は、1回超の5-MeO-DMTの用量を投与することを含む。

【0148】

好ましい実施形態では、この1回超の5-MeO-DMTの用量は、1つ以上の治療ブロックで患者に投与され、各ブロックは2～7回の投与からなり、各治療ブロック内の各投与の間隔は約1時間以上かつ約24時間以下であり、1つの治療ブロックの終了から次の治療ブロックの開始までの間隔は約6日以上である。

【0149】

更により好ましい実施形態では、この1回超の5-MeO-DMTの用量は、1つ以上の治療ブロックで患者に投与され、各ブロックは1～3回の投与からなり、各治療ブロック内の各投与間隔は約24時間であり、1つの治療ブロックの終了から次の治療ブロックの開始までの間隔は約6日以上である。

【0150】

最も好ましい実施形態では、この1回超の5-MeO-DMTの用量は、1つ以上の治療ブロックで患者に投与され、各ブロックは1～3回の投与からなり、各治療ブロック内の各投与間隔は約1～4時間、好ましくは1～2時間であり、1つの治療ブロックの終了から次の治療ブロックの開始までの間隔は約6日以上である。

【0151】

10

20

30

40

50

一実施形態では、各投与及び各治療ブロックにおいて個々の患者に投与される5-MeO-DMTの投薬量は、その個々の患者に対して一定であり、約1mg～約10mgから選択される。

【0152】

好ましい実施形態では、個々の患者に投与される5-MeO-DMTの投薬量は、各治療ブロック内の第1の投与については約1mg～約2mgから選択され、次いで、各治療ブロック内の後続の各投与については、10mgに達するかまたはその治療ブロック内の投与が全て投与されるかのいずれか早い方まで増加される。

【0153】

更により好ましい実施形態では、個々の患者に投与される5-MeO-DMTの投薬量は、各治療ブロック内の第1の投与については約1mg～約2mgから選択され、次いで、各治療ブロック内の後続の各投与については、10mgに達するかまたはその治療ブロック内の投与が全て行われるかのいずれか早い方まで増加され、あるいは患者が至高幻覚体験を経験するか、または管理する医師が認められた副作用に基づいて更なる用量の増加は不適切であると判断するまで増加される。

【0154】

後続の投与で投薬量を増加させる実施形態では、次の投与の投薬量は、前回の投与の投薬量に約0.25mg～約3mg、好ましくは約0.5mg～約3mgを加えることによって決定される。例えば、第1の投与の投薬量が1mgであり、投薬量の増加が3mgである場合、予め言及した停止基準のうちの1つに達していない限り、第2の投与の投薬量は4mgとなる。好ましくは、第3の投与の投薬量は7mgとなる。

【0155】

好ましい実施形態では、各治療ブロックにおいて個々の患者に投与される5-MeO-DMTの投薬量は、第1の投与については約1mg～約3mgから選択され、次いで、患者がその治療ブロック内で至高幻覚体験をまだ経験していないか、または管理する医師が認められた副作用に基づいて更なる用量の増加は不適切であると判断していない限り、第2の投与については約4mg～約6mgから選択される投薬量に、第3の投与については約7mg～約9mgから選択される投薬量に増加される。第1、第2、及び第3の投与について、有効な具体量は、例えば、約2mg、約5mg、及び約8mgである。

【0156】

追加の好ましい実施形態では、各治療ブロックにおいて個々の患者に投与される5-MeO-DMTの投薬量は、第1の投与については約0.5mg～約1.5mgから選択され、次いで、患者がその治療ブロック内で至高幻覚体験をまだ経験していないか、または管理する医師が認められた副作用に基づいて更なる用量の増加は不適切であると判断していない限り、第2の投与については約1.5mg～約2.5mgから選択される投薬量に、第3の投与については約2.5mg～約3.5mgから選択される投薬量に増加される。第1、第2、及び第3の投与について、有効な具体量は、例えば、約1mg、約2mg、及び約3mgである。

【0157】

更に好ましい実施形態では、個々の患者に投与される5-MeO-DMTの投薬量は、第1の治療ブロックの第1の投与については約1mg～約2mgから選択され、次いで、第1の治療ブロック内の後続の各投与については、10mgに達するかまたはその治療ブロック内の投与が全て投与されるかのいずれか早い方まで増加され、あるいは患者が至高幻覚体験を経験したか、または管理する医師が認められた副作用に基づいて更なる用量の増加は不適切であると判断するまで増加され、その第1の治療ブロックにおける最高投与量が、全ての後続の治療ブロック及びそれらの後続の治療ブロック内の投与についての投与量として使用される。例えば、患者が8mgの用量で至高幻覚体験を経験したために、第1の治療ブロックにおける最高投与量が8mgである場合、全ての後続の治療ブロック及びそれらの後続の治療ブロック内の投与についての投薬量は8mgとなる。

【0158】

特に好ましい実施形態では、個々の患者に投与される 5-MeO-DMT の投薬量は、第 1 の治療ブロックの第 1 の投与については約 1 mg ～ 約 3 mg から選択され、次いで、患者がその治療ブロック内で至高幻覚体験をまだ経験していないか、または管理する医師が認められた副作用に基づいて更なる用量の増加は不適切であると判断していない限り、第 1 の治療ブロックの第 2 の投与については約 4 mg ～ 約 6 mg から選択される投与量に、第 1 の治療ブロックの第 3 の投与については約 7 mg ～ 約 9 mg から選択される投与量に増加され、その第 1 の治療ブロックにおける最高投与量が、全ての後続の治療ブロック及びそれらの後続の治療ブロック内の投与についての投与量として使用される。第 1 の治療ブロックにおける第 1、第 2 及び第 3 の投与について、有効な具体量は、例えば、約 2 mg、約 5 mg、及び約 8 mg である。

10

【0159】

特に好ましい実施形態では、個々の患者に投与される 5-MeO-DMT の投薬量は、第 1 の治療ブロックの第 1 の投与については約 0.5 mg ～ 約 1.5 mg から選択され、次いで、患者がその治療ブロック内で至高幻覚体験をまだ経験していないか、または管理する医師が認められた副作用に基づいて更なる用量の増加は不適切であると判断していない限り、第 1 の治療ブロックの第 2 の投与については約 1.5 mg ～ 約 2.5 mg から選択される投与量に、第 1 の治療ブロックの第 3 の投与については約 2.5 mg ～ 約 3.5 mg から選択される投与量に増加され、その第 1 の治療ブロックにおける最高投与量が、全ての後続の治療ブロック及びそれらの後続の治療ブロック内の投与についての投与量として使用される。第 1 の治療ブロックにおける第 1、第 2 及び第 3 の投与について、有効な具体量は、例えば、約 1 mg、約 2 mg、及び約 3 mg である。

20

【0160】

5-MeO-DMT の薬学的に許容される塩は、上記の投与計画の全てにおいて使用されることが好ましく、投与されることになる塩の適切な重量は、等モル量が使用されると仮定して、記載された遊離塩基の重量から算出され得ることが理解される。

【0161】

本発明によれば、5-MeO-DMT は、MAO 阻害剤と共に投与されないことが好ましい。

【0162】

患者における「至高幻覚体験」の発生は、30 項目の改訂版 *Mystical Experience Questionnaire* (MEQ-30) の 4 つの下位尺度（神秘的、肯定的な気分、時間及び空間の超越、ならびに言いようのなさ）の各々において、最大可能スコアの少なくとも 60 % を達成することによって同定され得る (Barrett FS, J Psychopharmacol. 2015; 29 (11): 1182-90 に記載されている通り)。

30

【0163】

患者における「至高幻覚体験」の発生はまた、*Altered States of Consciousness* (ASC) 質問票の *Oceanic Boundlessness* (OBN) 次元において、最大可能スコアの少なくとも 60 % を達成することによっても同定され得る (Roseman L et al., Front Pharmacol. 2018; 8: 974 に記載されている通り)。

40

【0164】

本発明によれば、患者における「至高幻覚体験」の発生は、*Peak Experience Scale* (PES) *Total Score* (*Peak Psychedelic Experience Questionnaire* (PPEQ) と呼ばれる) において、少なくともスコア 75 を達成することによって同定されることが好ましく、このスコアは、以下の 3 つの質問：1. その体験はどれくらい強烈であったか、2. どの程度自制を失ったか、3. その体験はどれくらい深遠（すなわち、意義深い）であったか、に対して患者が 0 ～ 100 でスコア化した回答を平均したものである。

【0165】

50

精神運動遅滞及び睡眠障害の治療

睡眠障害は、特発性であるか、または、例えば精神障害または神経系障害などの医学的状态に関連して発生するかに関わらず、睡眠の質、タイミング、または持続時間に影響を及ぼす状態を指す。それは、人の覚醒中に適切に機能する人の能力に影響を与え、否定的な感情が高くかつ肯定的な感情が低いパターンに関連付けられている。

【0166】

睡眠には、高速眼球運動（REM）睡眠及び非REM睡眠という2つの基本的なタイプが存在する。非REM睡眠は、4つの段階（I～IV）に分割することができる。これらの非REM段階は、睡眠の深さの増加に対応している。毎晩の正常な人間の睡眠の4～5サイクルの各々の間で、非REM睡眠とREM睡眠とが交互に繰り返される。夜間の早い段階では、非REM睡眠は、より深く、また特に最初の睡眠サイクル内で不釣り合いに多くの時間を占める。夜が深まるにつれて、非REM睡眠は浅くなり、各サイクルのうちより多くがREM睡眠に割り当てられる。

【0167】

通常健康な睡眠は、上で概説したような異なる段階からなり、終夜を通して連続的に厳密に制御された順序で進む。

【0168】

この厳密な制御が中断されると、睡眠障害がもたらされる。

【0169】

睡眠障害の一般的な形態は、睡眠の開始及び維持の障害（不眠症）、過剰傾眠の障害（過眠症）、睡眠・覚醒スケジュールの障害（概日リズム障害）、睡眠、睡眠段階、または部分的な目覚めに関連する機能障害（睡眠時異常行動）、睡眠中の呼吸障害を特徴とする障害（睡眠関連呼吸障害）、及び睡眠中の異常な運動を特徴とする障害（睡眠関連運動障害）を包含する。広義には、疲労も睡眠障害とみなされ得る。

【0170】

不眠症は、人々の入眠または睡眠維持が困難になる睡眠障害である。不眠症を有する人々は、入眠が困難であり、夜間に頻繁に覚醒して帰眠が困難であり、過度な早朝覚醒があり、睡眠が爽快でなく、及び／または睡眠不足に起因する疲労、眠気、気分、集中力の問題、作業中もしくは運転中の事故など少なくとも1つの日中の問題を有する。

【0171】

過眠症は、日中の過度の眠気、及び／または長時間の夜間の睡眠を特徴とする。寝ぼけ（sleep drunkenness）もまた、過眠症の患者に見られる症状である。これは、睡眠から覚醒に移行することの困難である。寝ぼけを経験する個体は、覚醒時の錯乱、見当喪失、緩慢さ、及び繰り返される帰眠を報告する。

【0172】

概日リズム障害は、個人の体内概日リズムの変化に起因する、またはその概日リズムと所望のもしくは必要な業務もしくは社会的スケジュールとの不一致に起因する、慢性的または反復性の睡眠障害を特徴とする。この同期不全は、一過性である場合もあり、持続的である場合もある。その後の臨床像は、不眠症及び過眠症の両方の要素を併せ持つ。睡眠期間は通常、短くなり、かつ中断され、望まれる覚醒状態中の遂行能力は低下し、通常の睡眠スケジュールに戻るための一時的な機会は不首尾に終わる。

【0173】

睡眠時異常行動は、入眠前、睡眠中、または睡眠と覚醒の間を目覚め期間中に人々が経験する異常な行動的または生理学的活動（夢遊症または悪夢など）を特徴とする様々な形態の睡眠障害を指す。特徴、重症度、及び頻度に関してはかなりの変動が存在する。睡眠時異常行動は睡眠の質を損なう場合がある。

【0174】

睡眠関連呼吸障害は、睡眠中の異常な呼吸困難を特徴とする。呼吸は、呼吸筋と脳との協調作用に大きく依存する複雑なプロセスである。睡眠及び血液中の酸素と二酸化炭素とのバランスに深刻な影響を与える可能性があるこれらの睡眠障害は、慢性いびき、睡眠時

10

20

30

40

50

無呼吸、睡眠関連の低換気及び／または低酸素血症として現れる。これらの障害のうちいくつかでは、覚醒中も呼吸が異常である。気流の減少は、微小な目覚めまたは覚醒を伴う断続的な低酸素症をもたらす、睡眠の断片化及び日中の過度の眠気を引き起こす。炎症及び内皮機能不全の結果、血管の弾力性が低減し、血液凝固が増加して、個体がアテローム性動脈硬化症にかかりやすくなる可能性があり、これは、酸素供給の減少とあわせて、心臓及び脳の損傷を引き起こす可能性がある。

【0175】

反復的で、比較的単純であり、通常は常同的である睡眠関連運動障害では、運動が睡眠または睡眠の開始を妨害する。これらの中で最も一般的なのは、下肢静止不能症候群（RLS）及び周期性四肢運動障害（PLMD）である。

【0176】

疲労（fatigue）とは、休息または睡眠で解決しない疲れ（tiredness）の状態を表す。これは、疲弊、倦怠、または活力減退の感覚であり、通常は、人の肉体的または精神的資源の弱化または枯渇として経験され、作業能力の低下及び刺激応答効率の低下を特徴とする。一定期間の激しい活動後に精神的または肉体的な疲労が生じるのは正常であるが、健康状態の症候として、こうした活動がない場合でも生じる場合がある。

【0177】

適切な量または質の睡眠が得られないことは、人格の変化につながる場合があり、既存の精神疾患を悪化させるだけでなく、精神疾患の発症の誘因にもなる場合がある。

【0178】

高齢者は、不眠症及び概日リズム異常などの睡眠障害のリスクが特に高い。高齢患者の重度かつ持続的な睡眠障害は、精神運動遅滞などの神経精神症状をもたらす場合がある。睡眠不足はまた、肥満、糖尿病、及び心疾患の発症の一因となることで、生活に悪影響を与える場合もある。

【0179】

睡眠障害の治療は、その種類及び根本的な原因に応じて異なる。良好な睡眠衛生、健康的な睡眠環境、及び一貫した睡眠・覚醒スケジュールの維持は、多くの場合、一次治療として考慮される。成功しない場合、治療は、薬物療法または心理療法も伴う。

【0180】

利用可能な治療は、すべての患者で成功するわけではなく、副作用を伴う場合があり、及び／または関連する治療効果を達成するために長期間の治療を必要とする場合がある。

【0181】

精神障害または神経系障害に関連する睡眠障害に罹患している患者において、精神障害または神経系障害の既知の治療法は、必ずしも睡眠障害を改善するわけではない。

【0182】

例えば、睡眠障害は、うつ病などの精神障害と関連していることが多い。しかしながら、うつ病の治療は、必ずしも付随する睡眠障害の改善をもたらすわけではない。ほとんどの抗うつ薬は睡眠アーキテクチャに影響を与えることが証明されているが、一部の分類の抗うつ薬は睡眠を改善するものの、他のものは睡眠障害を引き起こす可能性がある（Hutka et al. Association of Sleep Architecture and Physiology with Depressive Disorder and Antidepressants Treatment. Int J Mol Sci. 2021 Jan 29; 22(3): 1333. , Abstract)。

【0183】

睡眠を評価するために、睡眠時間、睡眠アーキテクチャ、睡眠潜時、ならびに終夜にわたる覚醒の頻度及び期間などのパラメータが測定され得る。定量的測定基準は、ポリソムノグラフィー、アクティグラフィー、及び睡眠潜時の決定を含む客観的な方法を用いて、または自己申告式測定（質問票）によって測定され得る。

【0184】

ポリソムノグラフィーは、患者を専門クリニックで終夜モニタリングすることを必要と

10

20

30

40

50

する技術である。眼球運動、脳及び筋肉の活動、呼吸努力及び空気流、血中酸素レベル、体の配置及び運動、いびき、及び心拍数などの様々な機能が終夜測定される。

【0185】

睡眠潜時は、多重睡眠潜時試験（MSLT）によって測定され得る。この試験は、様々な試験仮眠にわたって人が入眠するのにかかる時間を決定するための客観的な尺度を提供する。約10分間の平均睡眠潜時が正常であるとみなされ、8分間未満は睡眠障害を示唆する。付随する脳活動の分析は、睡眠障害の更なる診断に役立ち得る。

【0186】

睡眠評価質問票は、併存疾患及び薬物使用などの睡眠の質に影響を与え得る他の要因に加えて、睡眠の深さの知覚、目覚めの困難さ、及び睡眠後の安静感などの睡眠の質の構成要素の評価を取得する。

【0187】

睡眠の定量的測定値が正常であっても、睡眠の愁訴が持続する場合が多いため、睡眠試験の定性的側面の評価が重要である。

【0188】

質問票は、複雑な臨床的問題の迅速かつ正確な評価を容易にするだけでなく、患者の経過を追跡するのに役立つ可能性がある。したがって、患者が記入する自己申告式の睡眠質問票は、臨床診療における睡眠障害の評価の重要な柱である。

【0189】

様々な睡眠の質の指標が知られている。以下の指標には、一般的に睡眠を評価するための質問票、ならびに特に不眠症、過眠症、概日リズム障害、及び睡眠時異常行動を評価するための質問票の例がそれぞれ含まれる。しかしながら、本発明は、特定の指標または質問票の使用に限定されない。

【0190】

睡眠の質は、一般的には、例えば、Sleep Quality Scale（SQS）及びSleep-50質問票で評価することができる。

【0191】

Sleep Quality Scale（SQS）は、様々な患者及び研究集団における睡眠の質を評価するのに好適な一般的で効率的な測定を達成するための包括的な評価ツールである。注意力、集中困難、または記憶障害（項目15、「睡眠不足のために思考が困難である」、項目19「睡眠不足のために仕事でミスをする」、項目21「睡眠不足のために物事を忘れっぽくなる」、項目22「睡眠不足のために仕事に集中するのが困難である」）、睡眠後の回復、睡眠の開始及び維持の問題、覚醒困難、ならびに睡眠の満足度などの症状に関する個別の質問を、0（「ほぼない」）から3（「ほぼ常にある」）で採点することができ、スコアが高いほどより急性の睡眠障害を示す。

【0192】

SLEEP-50質問票は、一般集団における様々な種類の睡眠障害をスクリーニングするために設計された50個の項目からなる。この尺度は、睡眠時無呼吸、不眠症、ナルコレプシー、下肢静止不能／周期的脚運動障害、概日リズム睡眠障害、夢遊症、悪夢、睡眠に影響を及ぼす要因、及び睡眠の愁訴が日常機能に与える影響などの睡眠に関連する最も一般的な障害及び愁訴、ならびに診断に必要な因子のうちのいくつかを反映する9つの下位尺度からなる。各項目に関して、回答者は1（「全くない」）から4（「非常に」）までの範囲の尺度を与えられ、直前の1ヶ月間または別の適した想起期間にわたってその記述が自身の経験にどの程度一致したかを示すことを求められる。

【0193】

質問票は、睡眠障害を診断するために、特定の下位尺度（例えば、不眠症）だけでなく、影響の下位尺度も特定のカットオフポイントを超えることを要求する（Spoormaker et al. Initial validation of the SLEEP-50 questionnaire. Behav Sleep Med. 2005; 3(4): 227-46、最適なカットオフ値及び採点手順については表4を参照）。

10

20

30

40

50

【0194】

治療の成功は、(i) スコアの低下によって、好ましくは(ii) カットオフ値を下回る低下によって示される。

【0195】

睡眠障害を評価する一般的な質問票は、ピッツバーグ睡眠質問票である。他の手段は、不眠症重症度質問票 (insomnia severity index) 及びEspieの睡眠障害質問票である。

【0196】

ピッツバーグ睡眠質問票 (PSQI) は、総合的な睡眠の質及び障害を評価する。PSQIは、19の質問を含む自己評価式の質問票である。回答者は、過去1ヶ月または別の適切な想起期間にわたり、どれくらいの頻度で特定の睡眠困難を経験したかを知らせるよう求められる。

【0197】

自己評価式の19の質問は、睡眠時間及び睡眠潜時の推定、ならびに具体的な睡眠関連問題の頻度及び重症度の推定を含む、睡眠の質に関する多種多様な因子を評価するものである。こうした19の項目は、7要素のスコアに分類される：(1) 主観による睡眠の質、(2) 睡眠潜時、(3) 睡眠時間、(4) 常習的な睡眠効率、(5) 睡眠障害、(6) 睡眠薬の使用、(7) 日中の活動障害。

【0198】

各要素には0～3のスコアが割り当てられる。スコアが高いほど、より急性の睡眠障害であることが示される。ピッツバーグ睡眠質問票の採点方法の詳細は、Buysse et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry Res. 1989 May; 28 (2): 193-213の付録で見ることができる。

【0199】

次いで、7要素のスコアが合計されて、0～21点の範囲の1つの総合スコアが算出される。「0」は困難がないことを指し示し、「21」は全領域における重度の困難を指し示す。総合スコアのカットオフ値は5であり、睡眠障害がある人となない人とが区別される。>5の総合スコアは、患者が少なくとも2つの領域で重度の困難を有しているか、または3つ超の領域で中等度の困難を有していることを示している。

【0200】

PSQIを用いて治療成績を評価する場合、治療の成功は、(i) スコアの低下により、好ましくは(ii) 5以下の低下により示される。

【0201】

不眠症重症度質問票 (ISI) は、主観的な睡眠の質、症状の重症度、睡眠に対する主観的な満足度、不眠症による日常機能の障害の程度 (項目3「睡眠障害がどれほど日常機能を妨げていると思うか」 (例えば、日中の疲労感、仕事／雑用の遂行能力、集中力、記憶、気分など)、回答者が自身の不眠症を他者と比較してどれほど顕著であると感じているか、及び睡眠障害によって生じる全体的な苦痛のレベルに関する5項目からなる質問票である。個々の回答は、0 (=なし) から4 (=非常に) と採点され得る。合計スコアが高いほど、より重度の不眠症に相当する。合計スコアが0～7の場合、「臨床的に有意な不眠症なし」を示し、8～14は「閾値下の不眠症」を意味し、15～21は「臨床的不眠症 (中等度の重症度)」であり、22～28は「臨床的不眠症 (重度)」を意味する (A. Shahid et al. (eds.), STOP, THAT and One Hundred Other Sleep Scales, Springer Science+Business Media, LLC 2012; Bastien et al. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. Sleep Med. 2001 Jul; 2 (4): 297-307)。

【0202】

ISIの通常の想起期間は2週間であるが、本明細書では、他の適切な想起期間も使用され得る。

【0203】

治療の成功は、臨床的に有意な不眠症の場合では、(i)例えば>7ポイント、具体的には>8ポイントのスコアの低下によって、好ましくは(ii)カットオフ値を下回る低下によって示される。

【0204】

Espieの睡眠障害質問票(SDQ)は、不眠症の主観的経験を評価する。静止不能／焦燥、精神的過活動、不眠症の結果、及び入眠準備の欠如に関する評点を有するSDQは、特に睡眠障害の原因についての信念に関連する。回答者は、5点の尺度を使用して、不眠症に関する特定の記述が自身の経験を表す頻度を示し、1は「全く正しくない」を意味し、5は「ほとんどの場合で正しい」を意味する。スコアが高いほど、不眠症の原因及び相関関係に関する信念が機能不全であることを示す(A. Shahid et al., loc. cit.; Espie et al. *Insomniacs' attributions. psychometric properties of the Dysfunctional Beliefs and Attitudes about Sleep Scale and the Sleep Disturbance Questionnaire*. J Psychosom Res. 2000 Feb; 48(2): 141-8)。

10

20

【0205】

治療の成功は、スコアの低下によって示される。

【0206】

過眠症または傾眠過剰は、エプワース眠気尺度、スタンフォード眠気尺度、または特発性過眠症重症度尺度によって評価され得る。

【0207】

エプワース眠気尺度(ESS)は、日中の全体的な眠気を評価する。質問票では、回答者は、午後の仮眠または渋滞で停止した車の中で座しているときなど、相対的に非活動的な時点を表す8つの異なる状況で入眠する可能性がどの程度あるかを評価するように求められる。0~3の尺度を使用して(0は「決して居眠りしないであろう」を意味し、3は「居眠りする可能性が高い」を意味する)、回答者は自身の入眠の可能性を評点する。採点は0~24の範囲であり、スコアが高いほど、日中の眠気の重症度が高い。カットオフスコアの10は、潜在的に臨床的なレベルで日中の眠気を同定する(A. Shahid et al., loc. cit. Johns et al., *A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale*. Sleep, 1991 Dec; 14(6): 540-5)。

30

【0208】

治療の成功は、(i)スコアの低下によって、好ましくは(ii)10以下への低下によって示される。

40

【0209】

スタンフォード眠気尺度は、眠気の主観的尺度であり、特定の瞬間の眠気を評価する。1つの項目のみからなるこの尺度は、回答者が現在の知覚される眠気のレベルを最もよく表す7つの記述のうち、1つを選択することを求める。1(=活動的で元気な気分、注意深い、すっかり目覚めている)から7(=ほぼ夢想している、もうすぐ睡眠が開始する、目覚めた状態を維持する努力を失っている)の尺度を用いて、眠気のレベルを評価する(A. Shahid et al., loc. cit.; Hoddes et al. *The development and use of the Stanford sleepiness scale (SSS)*. Psychophysiology, 1972, 9, 150)。

50

【0210】

治療の成功は、スコアの低下によって示される。

【0211】

睡眠時異常行動は、パリ覚醒障害重症度尺度（PADSS）によって評価され得る。

【0212】

パリ覚醒障害重症度尺度（PADSS）は、睡眠時異常行動を列挙する自己評価尺度であり、その頻度を評価し、またこれは結果の評価を含む（Arnulf et al. A scale for assessing the severity of arousal disorders. Sleep. 2014 Jan 1; 37 (1) : 127-36）。

10

【0213】

治療の成功は、（i）スコアの低下によって、好ましくは（ii）カットオフ値を下回る低下によって示される。

【0214】

睡眠関連呼吸障害を評価する一般的な質問票は、ベルリン質問票である（A. Shahid et al., loc. cit.; Netzer et al., Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. Ann Intern Med. 1999 Oct 5; 131 (7) : 485-91）。適切な想起期間も選択され得る。

20

【0215】

治療の成功は、スコアの低下によって示される。

【0216】

睡眠関連運動障害を評価する一般的な質問票は、International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scaleである（A. Shahid et al., loc. cit.; Walters et al.; International Restless Legs Syndrome Study Group 2003. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. Sleep Medicine 4 (2), pp. 121-132）。

30

【0217】

治療反応は、スコアの減少によって評価することができる。

【0218】

疲労は、一般的には、例えばFACES（疲労、アネルギー、意識、エネルギー、眠気）によって評価される。

【0219】

FACES（疲労、アネルギー、意識、エネルギー、眠気）評価尺度は、疲れ（tiredness）、眠気、及び疲労（fatigue）を区別するための50項目のチェックリストである。回答者は、0（「全くない」）から3（「強い」）までの範囲の尺度を使用して、前週または別の適切な想起期間中に、各感情またはエネルギー状態を経験した度合いを示す。エネルギー下位尺度に属する項目を除き、スコアが高いほど、より急性の疲れまたは疲労の状態を示す（A. Shahid et al., loc. cit.; Shapiro et al., Development of an adjective checklist to measure five FACES of fatigue and sleepiness. Data from a national survey of insomniacs. J Psychosom Res. 2002 Jun; 52 (6) : 467-73）。

40

【0220】

効果的な治療は、疲れ及び／または疲労のスコアを減少させ、及び／またはエネルギー

50

下位尺度のスコアを増加させる。

【0221】

治療反応は、ポリソムノグラフィーもしくはアクティグラフィーなどの上記の定量的測定値、及び／または上記の質問票の使用によって評価することができる。それぞれの睡眠尺度に応じて、合計スコアの有意な減少もしくは増加のそれぞれ、または有病率、頻度及び日常機能への影響のそれぞれの有意な減少は、治療により誘発された睡眠障害の改善を示す。

【0222】

使用することが可能な、精神運動遅滞またはその側面を評価する一般的な検査は、サルペトリエール遅滞評価尺度（SRRS）である。

【0223】

病態生理及び関与する潜在的な代償機構の理解を高めるために、安静時fMRIが睡眠障害の患者に広く適用されている。

【0224】

安静時ネットワークの変化は、不眠症、過眠症、概日リズム障害、睡眠時異常行動、睡眠関連呼吸障害、及び睡眠関連運動障害で見ることができる。

【0225】

不眠症患者では、デフォルトモードネットワーク（DMN）内及び顕著性ネットワーク内で機能的結合不全が観察され、顕著性ネットワークは感情的刺激及び感覚刺激の検出及び統合に関与している。研究によると、これらのネットワークは感情状態と身体状態とを統合する重要な領域を含んでおり、これらのネットワーク内及び／またはこれらのネットワークと他の脳領域との間の機能的結合不全は、患者の覚醒状態、主観的苦痛、及び睡眠連続性の低下の基礎となり得る。

【0226】

例えば、健康な被験者における睡眠遮断は、デフォルトモードネットワーク、背側注意ネットワーク、及び顕著性ネットワーク内の、及び／またはこれらの間での機能的結合の変化につながり、これらの脳の機能的結合の変化は、アルツハイマー病患者の脆弱性パターンにいくらか類似している。

【0227】

過眠症患者においては、デフォルトモードネットワークが影響を受ける。例えば、特発性過眠症では、異なるDMNハブである楔前部及び内側前頭前皮質は有意な変化を示し、DMNの機能的結合は、自己申告された眠気の重症度と相関する。

【0228】

夜勤の看護師と昼間勤務の看護師との差異を調査する研究により、概日リズムのリズム異常が、睡眠調節に関与する小脳の安静時機能の変化、ならびに反応性及び警戒などの認知機能に寄与することが明らかになった。更に、DMNの機能的結合は、概日表現型の初期と後期とで根本的に異なる。他の形態の睡眠障害と同様に、概日リズム障害は、脳の機能的結合に変化をもたらす可能性がある。安静時の脳の機能的結合の変化は、概日リズム障害を伴う様々な疾患で報告されている。

【0229】

睡眠時異常行動事象中に機能的脳イメージングを実施することは技術的に困難であるが、楔前部の差異が、非REM睡眠時異常行動を表す覚醒の障害において観察されている。

【0230】

楔前部は、視覚、聴覚、及び体性感覚情報の分析及び統合、ならびに動作の監視に関与している。楔前部は、DMNの小領域である。したがって、睡眠時異常行動患者においては、デフォルトモードネットワークが影響を受ける。

【0231】

閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）などの睡眠関連呼吸障害に罹患している患者における安静時fMRI試験は、OSA脳損傷の主因のうちのいくつかである、酸化ストレスに対する長期的曝露、間欠性低酸素症、低炭酸ガス血症及び高炭酸ガス血症、ならびに睡眠断片

10

20

30

40

50

化が、特にデフォルトモードネットワーク（DMN）ならびに覚醒及び感覚運動系に關与する領域で、有意な全般的及び局所的結合不足をもたらし得ることを実証した。

【0232】

睡眠関連運動障害、例えば、睡眠中の周期性四肢運動は、デフォルトモードネットワークの小領域である前頭前運動制御経路の変化によって反映される。また、赤核及び脳幹の追加の活性化を伴う小脳及び視床の活動が觀察され得る。

【0233】

多くの場合、睡眠調節に關与する安静時ネットワークの異常な機能的結合は、精神運動遲滞にも關与する。したがって、本發明によれば、本發明の療法によりこれらのネットワークに影響を与えることで、睡眠障害の改善がもたらされ、治療された患者が精神運動遲滞に罹患している場合は、精神運動遲滞の改善ももたらされる。

10

【0234】

TRDまたは分娩後うつ病（PPD）に罹患している患者の試験からの臨床データは、睡眠障害が成功裏に治療され得ることを裏付ける。

【0235】

5-MeO-DMTの投与を伴う試験では、とりわけMADRSの「睡眠の減少」の項目（不眠症を反映する）が評価された。

【0236】

MADRSの「睡眠減少」の項目は、健康な時の被験者自身の正常なパターンと比較して、睡眠の持続または深さが減少した経験を示す。被験者が通常通り睡眠している場合、スコア0が割り当てられる。スコア2は、軽度の入眠困難、または軽度に減少した、浅い、または途切れがちな睡眠を反映する。スコア4は、少なくとも2時間、睡眠が減少または途切れることを意味する。スコア6は、2～3時間未満の睡眠を意味する。

20

【0237】

個別化投与計画を受けている試験群の全患者8例にわたるMADRS「睡眠減少」項目のスコアを集計すると、ベースラインが25であった。治療してから1日目（治療が睡眠に与える影響を評価する最も早い時点）には、スコアが12に低下し、これは13点または52%の改善に相当する。治療後7日目にはスコアが9に低下し、これは16点または64%の改善に相当する。

【0238】

12mg群の全患者4例にわたるMADRS「睡眠減少」項目のスコアを集計すると、ベースラインが12であった。治療後1日目にはスコアが10に低下し、これは2点または17%の改善に相当する。治療後7日目にはスコアが6に低下し、これは6点または50%の改善に相当する。

30

【0239】

したがって、特に睡眠障害への関連性がある尺度項目「睡眠減少」のスコアは、著しく改善される。本發明者らは、特に精神障害または神経系障害に罹患している患者における睡眠障害を治療するために5-MeO-DMTを使用することができると結論付けている。

【0240】

睡眠障害、特に不眠症、及び関連する精神運動遲滞に罹患している患者を5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩で治療することにより、精神運動遲滞が低減または消失し、睡眠障害、特に不眠症の改善がもたらされる。

40

【0241】

睡眠障害、特に不眠症に罹患している患者における精神運動遲滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間後、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目に觀察される。

【0242】

睡眠障害、特に不眠症に罹患している患者における精神運動遲滞の低減または消失は、

50

5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間以内に発生する。睡眠障害、特に不眠症に罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

【0243】

睡眠障害、特に不眠症に罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間後、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目の、少なくともサルペトリエール遅滞評価尺度(SRRS)のスコアの改善によって反映される。

10

【0244】

少なくともサルペトリエール遅滞評価尺度(SRRS)のスコアの改善によって反映される睡眠障害、特に不眠症に罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間以内に発生する。少なくともサルペトリエール遅滞評価尺度(SRRS)のスコアの改善によって反映される睡眠障害、特に不眠症に罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

20

【0245】

上記のとおり、精神運動遅滞は、睡眠障害に罹患している患者における重要な態様である。したがって、精神運動遅滞の改善は、睡眠障害の改善にもつながる。精神運動遅滞は、更に、睡眠障害の他の態様にも影響を与えるため、本発明者らは、精神運動遅滞の改善が、睡眠障害、特に不眠症の全体的な改善にも寄与することになると結論付ける。

【0246】

関連する精神運動遅滞にも罹患している患者における特発性睡眠障害の場合、臨床反応は、臨床全般印象度-重症度(CGI-S)スコアの低下によって反映され得る。本発明によれば、CGI-Sスコアの低下とは、CGI-Sが少なくとも1段階低下することを意味する。好ましくは、CGI-Sは少なくとも2段階低下する、及び／またはスコアが0になる。特に好ましいのは、CGI-Sが少なくとも3段階低下する、及び／またはスコアが0になる場合である。

30

【0247】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、関連する精神運動遅滞にも罹患している患者における特発性睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

【0248】

関連する精神運動遅滞にも罹患している患者におけるCGI-Sスコアの低下によって反映される、関連する精神運動遅滞にも罹患している患者における特発性睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約24時間以内に発生する。CGI-Sスコアの低下によって反映される、関連する精神運動遅滞にも罹患している患者における特発性睡眠障害の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

40

【0249】

一実施形態では、CGI-Sスコアの低下によって反映される、関連する精神運動遅滞にも罹患している患者における特発性睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から7日目に観察され、好ましくは少なくとも14日間まで持続し、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

50

【0250】

関連する精神運動遅滞にも罹患している患者における特発性睡眠障害の場合、臨床全般印象度－改善度（CGI－I）スコアまたは患者全般印象度－改善度（PGI－I）スコアにおける少なくとも「非常に改善した」のスコアによって反映される睡眠障害の改善は、好ましくは、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約24時間以内に発生する。

【0251】

関連する精神運動遅滞にも罹患している患者における特発性睡眠障害の場合、CGI－IスコアまたはPGI－Iスコアにおける少なくとも「非常に改善した」のスコアによって反映される睡眠障害の改善は、好ましくは、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

10

【0252】

関連する精神運動遅滞にも罹患している患者における特発性睡眠障害の場合における改善は、上記のような睡眠の質または量の変化を反映する任意の他の尺度、例えば、ピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）によっても評価され得る。

【0253】

PSQIを用いて治療成績を評価する場合、治療の成功は、（i）スコアの低下により、好ましくは（ii）5以下の低下により示される。

【0254】

PSQIスコアの減少、具体的には5以下までの減少によって反映される、関連する精神運動遅滞にも罹患している患者における特発性睡眠障害の改善は、好ましくは、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約24時間以内に発生し、ここで想起期間は、最後の投与後に急性幻覚体験が弱まった時点から評価時点までにわたる。

20

【0255】

PSQIスコアの減少によって反映される、関連する精神運動遅滞にも罹患している患者における特発性睡眠障害のこうした改善は、好ましくは、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続し、ここで想起期間は、最後の投与後に急性幻覚体験が弱まった時点から評価時点までにわたる。

30

【0256】

PSQIスコアの低下によって反映される、関連する精神運動遅滞にも罹患している患者における特発性睡眠障害の改善は、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目に観察され、ここで想起期間は、最後の投与後に急性幻覚体験が弱まった時点から評価時点までにわたる。

【0257】

精神運動遅滞及び睡眠障害、特に不眠症は、精神障害及び神経系障害と密接に関連している。精神運動遅滞及び睡眠障害、特に不眠症のどちらも、精神障害または神経系障害、例えば、うつ病エピソードを特徴とする障害、例えば、大うつ病性障害（MDD）；双極性障害（BD）、例えば双極性I型障害及び双極性II型障害；分娩後うつ病（PPD）；季節性情動障害及び持続性抑うつ障害；精神活性物質の使用に起因する精神及び行動障害、例えば物質使用障害（SUD）；精神病性障害、例えば統合失調症；認知症、例えばアルツハイマー型認知症（AD）；レーヴィ小体型認知症（DLB）；血管性認知症及びパーキンソン病型認知症；パーキンソン病（PD）；慢性疲労症候群において発生する。

40

【0258】

本発明による治療は、精神運動遅滞及び睡眠障害、特に不眠症の両方の改善、ならびに更には関連する精神障害または神経系障害（その例は上記で列挙している）の改善をもたらす。

50

【0259】

精神運動遅滞ならびに精神障害及び神経系障害の治療

精神障害または神経系障害と関連した精神運動遅滞に罹患している患者において、本発明による精神運動遅滞の治療は、精神運動遅滞が関連する状態の改善をもたらす。

【0260】

精神運動遅滞は、個体が罹患し得る他の任意の状態、障害、または症状とは関係なく、治療に値する状態と見なされ得るが、いくつかの精神障害及び神経系の障害は、精神運動遅滞に関連している。特に、精神運動遅滞と精神障害との関係は双方向性である。精神障害が患者の精神運動遅滞に悪影響を与え得るだけでなく、精神運動遅滞もまた、精神障害または神経系障害の発症、進行、及び予後の要因となり得る。

10

【0261】

多くの場合で、精神運動遅滞に関与する安静時ネットワークもまた、上記の状態に関与している。

【0262】

5-MeO-DMTは、安静時ネットワークの確立された機能的結合パターンを中断する能力を有する。この中断は、ネットワークが再結合する際に、病的な結合不良の脳結合のリセットをもたらす。新たな健康な機能的結合が確立され、その効果は持続する。

【0263】

うつ病エピソードを特徴とする障害

うつ病エピソードを特徴とする障害はいくつか存在する。

20

【0264】

うつ病エピソードは、抑うつ気分及び／または大半の活動における楽しみの喪失の期間である。

【0265】

例えば、DSM-Vによれば、大うつ病エピソードは、同じ2週間の期間中に存在し、以前の機能からの変化を示す5つ以上の症状を特徴とし、この症状のうち少なくとも1つは、(1)抑うつ気分、または(2)興味もしくは楽しみの喪失のいずれかであり、精神運動遅滞などの症状を含む。

【0266】

うつ病エピソードを特徴とする障害に罹患している患者は、障害の治療抵抗性形態に罹患している場合がある。

30

【0267】

精神運動遅滞は、うつ病エピソードを特徴とする障害に罹患している患者において発生する。

【0268】

精神運動遅滞は、うつ病エピソードを特徴とする障害の診断基準として含まれる。これは、HAM-DまたはMADRSの判定の一部として評価され得る。

【0269】

Montgomery-Asbergうつ病評価尺度(MADRS)は、気分障害を有する患者におけるうつ病エピソードの重症度を測定するために用いられる、10項目の診断質問票である。MADRSスコアが高いほど、抑うつがより重度であることが示される。

40

【0270】

項目は、外見に表出される悲しみ、言葉で表現された悲しみ、内的緊張、睡眠減少、食欲減退、集中困難、無気力、感情を持てないこと、悲観的思考、及び自殺思考であり、各項目には0～6のスコアが与えられる。総合スコアは0～60の範囲である。

【0271】

MADRSの「無気力」の項目は、日常活動に取り掛かることの困難、または開始及び実行の遅さを表す。

【0272】

50

スコア0は、何かに取り掛かることにほとんど困難がなく、緩慢さがないことを意味する。患者が活動を始めることが困難である場合、スコア2が割り当てられる。スコア4は、簡単な日常活動を始めることが困難で、実行に努力を要することを意味する。完全に無気力であり、患者が援助なしには何もできない場合、スコア6が割り当てられる。

【0273】

このMADRS尺度の項目は、特に精神運動遅滞（すなわち、エネルギー及び活動の低下ならびに意欲の低下）に対して関連性がある。

【0274】

ハミルトンうつ病評価尺度（HAM-D）は、臨床医が患者集団における気分障害の性質及び重症度を評価することを可能にする。この尺度は、21の質問項目からなるが、最初の17項目（抑うつ気分、罪悪感、自殺、初期不眠症、夜間の不眠症、後期不眠症、仕事及び興味、遅滞、焦燥、精神不安、身体性不安、胃腸身体性症状、全身体性症状、生殖器症状、心気症、体重減少、洞察）だけが採点に使用される。

【0275】

大部分の質問で、スコアは0～4の範囲であり、4はより急性のうつ病の兆候を示す。いくつかの質問の範囲は2までしかない。合計スコアを集計し、続いて、以前のスコアと比較してもよく、または事前に定義されたカットオフスコアと対比してもよい。

【0276】

「遅滞」という項目との関係では、質問票は、思考及び発話の遅さ、集中力の障害、運動活動の低下を評価する。

【0277】

うつ病エピソードを特徴とする障害に罹患している患者における精神運動遅滞は、例えば、サルペトリエール遅滞評価尺度（SRRS）を使用して更に評価することができる。

【0278】

うつ病エピソードを特徴とする障害に罹患している患者において、処理、調節、感情的記憶；精神反芻に関連する認知プロセス；集中力及び生理学的覚醒の障害に関与するいくつかの脳領域内で、及び／またはこれらの間で機能的結合の変化が観察された。

【0279】

うつ病エピソードを特徴とする障害（障害の治療抵抗性形態を含む）、及び関連する精神運動遅滞に罹患している患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩で治療することにより、精神運動遅滞が低減または消失し、うつ病エピソードを特徴とする障害の改善がもたらされる。

【0280】

うつ病エピソードを特徴とする障害に罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間後、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

【0281】

うつ病エピソードを特徴とする障害に罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間以内に発生する。うつ病エピソードを特徴とする障害に罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

【0282】

うつ病エピソードを特徴とする障害に罹患している患者における精神運動遅滞、特に無気力の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間後、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目に、少なくともMADRSの「無気力」の項目のスコアの改善によって反映される。

10

20

30

40

50

【0283】

MADR Sの「無気力」の項目のスコアの改善によって反映される、うつ病エピソードを特徴とする障害に罹患している患者における精神運動遅滞、特に無気力の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間以内に発生する。MADR Sの「無気力」の項目のスコアの改善によって反映される、うつ病エピソードを特徴とする障害に罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

【0284】

代替的にまたは追加的に、うつ病エピソードを特徴とする障害に罹患している患者における精神運動遅滞、特に遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間後、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目に、少なくともHAM-Dの遅滞の項目のスコアの改善によって反映される。

【0285】

HAM-Dの遅滞の項目のスコアの改善によって反映される、うつ病エピソードを特徴とする障害に罹患している患者における精神運動遅滞、特に遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間以内に発生する。HAM-Dの遅滞の項目のスコアの改善によって反映される、うつ病エピソードを特徴とする障害に罹患している患者における精神運動遅滞、特に遅滞の低減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

【0286】

代替的にまたは追加的に、うつ病エピソードを特徴とする障害に罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間後、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目に、少なくともサルベトリエール遅滞評価尺度(SRRS)のスコアの改善によって反映される。

【0287】

少なくともサルベトリエール遅滞評価尺度(SRRS)のスコアの改善によって反映される、うつ病エピソードを特徴とする障害に罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間以内に発生する。少なくともサルベトリエール遅滞評価尺度(SRRS)のスコアの改善によって反映される、うつ病エピソードを特徴とする障害に罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

【0288】

代替的にまたは追加的に、うつ病エピソードを特徴とする障害に罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間後、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目に、少なくとも運動遅滞に関連する運動焦燥及び遅滞尺度(MARS)下位尺度の平均スコアの改善によって反映される。

【0289】

少なくとも運動遅滞に関連する運動焦燥及び遅滞尺度(MARS)下位尺度の平均スコ

10

20

30

40

50

アの改善によって反映される、うつ病エピソードを特徴とする障害に罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間以内に発生する。少なくとも運動遅滞に関連する運動焦燥及び遅滞尺度(MARS)下位尺度の平均スコアの改善によって反映される、うつ病エピソードを特徴とする障害に罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

【0290】

上記のように、精神運動遅滞は、うつ病エピソードを特徴とする障害と密接に関連している。したがって、精神運動遅滞の改善はまた、うつ病エピソードを特徴とする障害の改善にもつながる。精神運動遅滞は、更に、うつ病エピソードを特徴とする障害の他の態様にも影響を与えるため、本発明者らは、精神運動遅滞の改善が、うつ病エピソードを特徴とする障害の全体的な改善にも寄与することになると結論付ける。

【0291】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、関連する精神運動遅滞にも罹患している患者におけるうつ病エピソードを特徴とする障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間後、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

【0292】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、関連する精神運動遅滞にも罹患している患者におけるうつ病エピソードを特徴とする障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間以内に発生する。CGI-Sスコアの低下によって反映される、関連する精神運動遅滞にも罹患している患者におけるうつ病エピソードを特徴とする障害の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

【0293】

大うつ病性障害(MDD)は、持続的な悲しみの感情及び興味の喪失を引き起こす気分障害である。これは、人の感情、思考、及び行動に影響を与え、様々な感情的及び身体的な問題をもたらす可能性がある。

【0294】

MDDに罹患している患者は、障害の治療抵抗性形態に罹患している可能性がある。

【0295】

患者は治療抵抗性の疾患に罹患している可能性がある。治療抵抗性とは、患者が少なくとも2つの適切な治療コースの後に十分な改善を示さなかったことを意味する。特に、患者は、少なくとも2つの適切な治療コースの後に十分な改善を示さず、ここで、2つのコースのうちの少なくとも1つは薬物療法であった。例えば、患者は、少なくとも2つの適切な薬物療法コースの後に十分な改善を示さなかった。少なくとも2つの過去の治療コースは、特に進行中のうつ病エピソードの間に施されたものであった。

【0296】

精神運動遅滞は、大うつ病性障害(MDD)の中核的な特徴であり、DSM-VでMDDを同定するために列挙された9つの症状のうちの1つである。

【0297】

MDDにおける精神運動遅滞の臨床症状としては、とりわけ、発話異常、アイコンタクト及び眼球運動の減少、ならびに姿勢の悪さが挙げられる。

【0298】

精神運動遅滞の存在は、治療計画の指針に有用であり得るが、それは、これらの場合では、三環系抗うつ薬(TCA)が選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)よりも

10

20

30

40

50

高い反応を提供し得るという証拠が存在する可能性があるからである。

【0299】

精神運動遅滞は、症状の重症度の高さと関連する可能性がある。291人のMDD患者の研究で、生涯精神運動遅滞スコアがより高い患者は、より重度のうつ病を有していたことが判明した。

【0300】

MDDに罹患している患者における精神運動遅滞は、HAM-DまたはMADRSの判定の一部として評価され得る。精神運動遅滞または少なくともその態様は、例えば、サルペトリエール遅滞評価尺度（SRRS）または運動焦燥及び遅滞尺度（MARS）を使用することによって更に評価され得る。

10

【0301】

MDDは、DMN、顕著性ネットワーク、実行制御ネットワーク、辺縁系ネットワーク、及び体性運動ネットワークを含む複数の安静時ネットワーク内の、及び／またはそれらの間の結合及び調節の機能不全を伴う障害を特徴とし得る。機能的結合は、健常対照で観察されるものとは大きく異なる。

【0302】

MDD（疾患の治療抵抗性形態を含む）及び関連する精神運動遅滞に罹患している患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩で治療することにより、精神運動遅滞が低減または消失し、MDDの改善がもたらされる。

【0303】

患者は、20以上のMontgomery-Asbergうつ病評価尺度（MADRS）スコアまたは17以上のハミルトンうつ病評価尺度（HAM-D）スコアによって示される、中等度または重度のMDDに罹患している場合がある。更に、患者は、35以上のMontgomery-Asbergうつ病評価尺度（MADRS）スコアまたは25以上のハミルトンうつ病評価尺度（HAM-D）スコアによって示される、重度の大うつ病性障害に罹患している場合があると考えられる。

20

【0304】

MDDに罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間後、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

30

【0305】

MDDに罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間以内に発生する。MDDに罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

【0306】

MDDに罹患している患者における精神運動遅滞、特に無気力の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間後、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目に、少なくともMADRSの「無気力」の項目のスコアの改善によって反映される。

40

【0307】

MADRSの「無気力」の項目のスコアの改善によって反映される、MDDに罹患している患者における精神運動遅滞、特に無気力の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間以内に発生する。MADRSの「無気力」の項目のスコアの改善によって反映される、MDDに罹患している患者における精神運動遅滞、特に無気力の低減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも

50

14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

【0308】

代替的にまたは追加的に、MDDに罹患している患者における精神運動遅滞、特に精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間後、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目に、少なくともHAM-Dの遅滞の項目のスコアの改善によって反映される。

【0309】

HAM-Dの遅滞の項目のスコアの改善によって反映される、MDDに罹患している患者における精神運動遅滞、特に遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間以内に発生する。HAM-Dの遅滞の項目のスコアの改善によって反映される、MDDに罹患している患者における精神運動遅滞、特に遅滞の低減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

10

【0310】

代替的にまたは追加的に、MDDに罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間後、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目に、少なくともサルペトリ

20

【0311】

少なくともサルペトリエール遅滞評価尺度(SRRS)のスコアの改善によって反映される、MDDに罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間以内に発生する。少なくともサルペトリエール遅滞評価尺度(SRRS)のスコアの改善によって反映される、MDDに罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

30

【0312】

代替的にまたは追加的に、MDDに罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間後、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目に、少なくとも運動遅滞に関連する運動焦燥及び遅滞尺度(MARS)下位尺度の平均スコアの改善によって反映される。

40

【0313】

少なくとも運動遅滞に関連する運動焦燥及び遅滞尺度(MARS)下位尺度の平均スコアの改善によって反映される、MDDに罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間以内に発生する。少なくとも運動遅滞に関連する運動焦燥及び遅滞尺度(MARS)下位尺度の平均スコアの改善によって反映される、MDDに罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

40

【0314】

上記のように、精神運動遅滞は、MDDと密接に関連している。したがって、精神運動遅滞の改善は、MDDの改善にもつながる。精神運動遅滞は、更に、MDDの他の態様にも影響を与えるため、本発明者らは、精神運動遅滞の改善、特に精神運動遅滞の低減または消失が、MDDの全体的な改善にも寄与することになると結論付ける。

50

【0315】

C G I - S スコアの低下によって反映される、関連する精神運動遅滞にも罹患している患者におけるM D Dの改善は、5 - M e O - D M Tまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間後、5 - M e O - D M Tまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

【0316】

C G I - S スコアの低下によって反映される、関連する精神運動遅滞にも罹患している患者におけるM D Dの改善は、5 - M e O - D M Tまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間以内に発生する。C G I - S スコアの低下によって反映される、関連する精神運動遅滞にも罹患している患者におけるM D Dの改善は、好ましくは、5 - M e O - D M Tまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

10

【0317】

L S D、シロシビンまたはD M Tなどの他の幻覚発動薬と比較して、5 - M e O - D M Tまたはその薬学的に許容される塩は、好ましくは、本明細書に記載の投与スキームを使用して、精神運動遅滞に関連するM D Dに罹患している患者に躁病または軽躁病を誘発する重大なリスクを伴うことなく投与することができる。

【0318】

好ましくは、精神運動遅滞に関連するM D Dに罹患している患者は、治療により発現する躁病または軽躁病を経験しない。

20

【0319】

双極性障害(B D)は、感情の落ち込み(大うつ病エピソード)及び高揚(躁病または軽躁病エピソード)を含む、極端な気分変動を特徴とする精神的健康状態である。双極性障害は、民族起源または社会経済的地位に関係なく、世界人口の1%超が発症する再発性の慢性疾患である。

【0320】

うつ病エピソードの有無を問わず、少なくとも1回の躁病エピソードがあった場合、B Dは双極性I型障害に分類される。少なくとも1回の軽躁病エピソード(しかし完全な躁病エピソードはない)及び1回の大うつ病エピソードがあった場合、B Dは双極性II型障害に分類される。こうした症状が薬物または医学的問題に起因する場合、双極性障害として診断されない。

30

【0321】

双極性I型障害及び双極性II型障害を含むB Dに罹患している患者は、障害の治療抵抗性形態に罹患している可能性がある。

【0322】

患者は治療抵抗性の疾患に罹患している可能性がある。治療抵抗性とは、患者が少なくとも2つの適切な治療コースの後に十分な改善を示さなかったことを意味する。特に、患者は、少なくとも2つの適切な治療コースの後に十分な改善を示さず、ここで、2つのコースのうちの少なくとも1つは薬物療法であった。例えば、患者は、少なくとも2つの適切な薬物療法コースの後に十分な改善を示さなかった。少なくとも2つの過去の治療コースは、特に進行中のうつ病エピソードの間に施されたものであった。

40

【0323】

精神運動遅滞は、双極性うつ病の中核的な特徴であり、D S M - Vで双極性障害を背景とする大うつ病エピソードを同定するために列挙された9つの症状のうちの1つである。

【0324】

双極性うつ病患者を年齢が適合する単極性うつ病患者と比較した研究で、双極性障害は、同じうつ病重症度スコアの単極性うつ病よりも高い精神運動遅滞スコアに関連していることが判明した。

【0325】

50

B Dに罹患している患者における精神運動遅滞は、HAM-DまたはMADRSの判定の一部として評価され得る。精神運動遅滞または少なくともその態様は、例えば、サルペトリエール遅滞評価尺度（SRRS）または運動焦燥及び遅滞尺度（MARS）を使用することによって更に評価され得る。

【0326】

双極性障害に罹患している患者は、安静時ネットワークの特徴的な異常な内在的組織化及び相互結合性を示す。

【0327】

健常対照と比較して、安静時機能的磁気共鳴画像法研究では、デフォルトモードネットワーク、顕著性ネットワーク、及び中枢実行ネットワーク内及び／またはそれらの間の特定の領域の機能的結合の変化が示された。

【0328】

B D（疾患の治療抵抗性形態を含む）及び関連する精神運動遅滞に罹患している患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩で治療することにより、精神運動遅滞が低減または消失し、B Dの改善がもたらされる。

【0329】

典型的には、双極性II型障害と診断されているか、または双極性I型障害と診断されているかを問わず、B Dに罹患している患者は進行中の大うつ病エピソードを経験している。

【0330】

進行中の大うつ病エピソードの重症度は、Montgomery-Asbergうつ病評価尺度（MADRS）を用いて評価され得る。患者の合計スコアは19以上、例えば24以上、特に37以上であり得る。

【0331】

B Dに罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間後、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

【0332】

B Dに罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間以内に発生する。B Dに罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

【0333】

B Dに罹患している患者における精神運動遅滞、特に無気力の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間後、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目に、少なくともMADRSの「無気力」の項目のスコアの改善によって反映される。

【0334】

MADRSの「無気力」の項目のスコアの改善によって反映される、双極性障害に罹患している患者における精神運動遅滞、特に無気力の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間以内に発生する。MADRSの「無気力」の項目のスコアの改善によって反映される、B Dに罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

【0335】

代替的にまたは追加的に、B Dに罹患している患者における精神運動遅滞、特に遅滞の

10

20

30

40

50

低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間後、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目に、少なくともHAM-Dの遅滞の項目のスコアの改善によって反映される。

【0336】

HAM-Dの遅滞の項目のスコアの改善によって反映される、BDに罹患している患者における精神運動遅滞、特に遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間以内に発生する。HAM-Dの遅滞の項目のスコアの改善によって反映される、BDに罹患している患者における精神運動遅滞、特に遅滞の低減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

10

【0337】

代替的にまたは追加的に、BDに罹患している患者における低減または精神運動遅滞 (a reduction or psychomotor retardation) は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間後、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目に、少なくともサルペトリエール遅滞評価尺度 (SRRS) のスコアの改善によって反映される。

20

【0338】

少なくともサルペトリエール遅滞評価尺度 (SRRS) のスコアの改善によって反映される、BDに罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間以内に発生する。少なくともサルペトリエール遅滞評価尺度 (SRRS) のスコアの改善によって反映される、BDに罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

【0339】

代替的にまたは追加的に、BDに罹患している患者における低減または精神運動遅滞は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間後、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目に、少なくとも運動遅滞に関連する運動焦燥及び遅滞尺度 (MARS) 下位尺度の平均スコアの改善によって反映される。

30

【0340】

少なくとも運動遅滞に関連する運動焦燥及び遅滞尺度 (MARS) 下位尺度の平均スコアの改善によって反映される、BDに罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間以内に発生する。少なくとも運動遅滞に関連する運動焦燥及び遅滞尺度 (MARS) 下位尺度の平均スコアの改善によって反映される、BDに罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

40

【0341】

上記のように、精神運動遅滞は、BDと密接に関連している。したがって、精神運動遅滞の改善は、BDの改善にもつながる。精神運動遅滞は、更に、BDの他の態様にも影響を与えるため、本発明者らは、精神運動遅滞の改善が、BDの全体的な改善にも寄与することになると結論付ける。

【0342】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、関連する精神運動遅滞にも罹患している患者におけるBDの改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後

50

の投与から約2時間後、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

【0343】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、関連する精神運動遅滞にも罹患している患者におけるBDの改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間以内に発生する。CGI-Sスコアの低下によって反映される、関連する精神運動遅滞にも罹患している患者におけるBDの改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

10

【0344】

LSI、シロシピンまたはDMTなどの他の幻覚発動薬と比較して、5-MeO-DMTまたはその薬学的な許容される塩は、好ましくは、本明細書に記載の投与スキームを使用して、精神運動遅滞に関連する双極性I型障害及び双極性II型障害などの双極性障害に罹患している患者に躁病または軽躁病を誘発する重大なリスクを伴うことなく投与することができる。

【0345】

好ましくは、精神運動遅滞に関連する双極性I型障害及び双極性II型障害などの双極性障害に罹患している患者は、治療により発現する躁病または軽躁病を経験しない。

【0346】

分娩後うつ病（PPD）は、妊娠中または分娩後4週間以内に発生する消耗性の気分障害である。50%超の女性が、産後に短期間の低調な気分または涙もろさを経験する場合があり、一方で、小集団の女性がPPDを発症する場合がある。疫学的研究によれば、PPDの有病率は約15%と推定されている。

20

【0347】

PPDに罹患している患者は、障害の治療抵抗性形態に罹患している可能性がある。

【0348】

分娩後うつ病はまた、分娩後4週間以内の大うつ病エピソードとしても定義される。そのため、精神運動遅滞は、分娩後うつ病の中核的な特徴であり、DSM-Vで大うつ病エピソードを同定するために列挙された9つの症状のうちの1つである。

30

【0349】

PPDに罹患している患者における精神運動遅滞は、HAM-DまたはMADRSの判定の一部として評価され得る。精神運動遅滞または少なくともその態様は、例えば、サルペトリエール遅滞評価尺度（SRRS）または運動焦燥及び遅滞尺度（MARS）によって更に評価され得る。

【0350】

PPD患者においては、自己調節、感情移入、情動、及び認知のために重要な脳領域における神経活動の有意な変化が観察される。PPDは、例えば、デフォルトモードネットワーク及び前頭頭頂ネットワーク内の、及び／またはそれらの間の安静時ネットワークの機能的結合不全に関連している。

40

【0351】

PPD（疾患の治療抵抗性形態を含む）及び関連する精神運動遅滞に罹患している患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩で治療することにより、精神運動遅滞が低減または消失し、PPDの改善がもたらされる。

【0352】

患者は、20以上のMontgomery-Asbergうつ病評価尺度（MADRS）スコアまたは16以上のハミルトンうつ病評価尺度（HAM-D）スコアによって示される、中等度または重度のPPDに罹患している場合がある。更に、患者は、35以上のMontgomery-Asbergうつ病評価尺度（MADRS）スコアまたは27以上のハミルトンうつ病評価尺度（HAM-D）スコアによって示される、重度のPPDに

50

罹患している場合があると考えられる。

【0353】

本発明に従って治療された患者は、20以上のMontgomery-Asbergうつ病評価尺度(MADRS)スコアまたは16以上の17項目ハミルトンうつ病評価尺度(HAM-D)スコアを有し得る。

【0354】

更に、本発明に従って治療された患者は、28以上のMADRSスコアまたは22以上のHAM-Dスコアを有し得る。

【0355】

なお更に、本発明に従って治療された患者は、35以上のMADRSスコアまたは25以上のHAM-Dスコアを有し得る。

10

【0356】

PPDに罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間後、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

【0357】

PPDに罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間以内に発生する。PPDに罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

20

【0358】

PPDに罹患している患者における精神運動遅滞、特に無気力の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間後、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目に、少なくともMADRSの「無気力」の項目のスコアの改善によって反映される。

【0359】

MADRSの「無気力」の項目のスコアの改善によって反映される、PPDに罹患している患者における精神運動遅滞、特に無気力の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間以内に発生する。MADRSの「無気力」の項目のスコアの改善によって反映される、PPDに罹患している患者における精神運動遅滞、特に無気力の低減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

30

【0360】

代替的にまたは追加的に、PPDに罹患している患者における精神運動遅滞、特に遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間後、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目に、少なくともHAM-Dの遅滞の項目のスコアの改善によって反映される。

40

【0361】

HAM-Dの遅滞の項目のスコアの改善によって反映される、PPDに罹患している患者における精神運動遅滞、特に遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間以内に発生する。HAM-Dの遅滞の項目のスコアの改善によって反映される、PPDに罹患している患者における精神運動遅滞、特に遅滞の低減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

50

【0362】

代替的にまたは追加的に、PPDに罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間後、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目に、少なくともサルベトリエール遅滞評価尺度のスコアの改善によって反映される。

【0363】

少なくともサルベトリエール遅滞評価尺度のスコアの改善によって反映される、PPDに罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間以内に発生する。少なくともサルベトリエール遅滞評価尺度のスコアの改善によって反映される、PPDに罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

10

【0364】

代替的にまたは追加的に、PPDに罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間後、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目に、少なくとも運動遅滞に関連する運動焦燥及び遅滞尺度(MARS)下位尺度の平均スコアの改善によって反映される。

20

【0365】

少なくとも運動遅滞に関連する運動焦燥及び遅滞尺度(MARS)下位尺度の平均スコアの改善によって反映される、PPDに罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間以内に発生する。少なくとも運動遅滞に関連する運動焦燥及び遅滞尺度(MARS)下位尺度の平均スコアの改善によって反映される、PPDに罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

30

【0366】

上記のように、精神運動遅滞は、PPDと密接に関連している。したがって、精神運動遅滞の改善は、PPDの改善にもつながる。精神運動遅滞は、更に、PPDの他の態様にも影響を与えるため、本発明者らは、精神運動遅滞の改善が、PPDの全体的な改善にも寄与することになると結論付ける。

【0367】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、関連する精神運動遅滞にも罹患している患者におけるPPDの改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間後、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

40

【0368】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、関連する精神運動遅滞にも罹患している患者におけるPPDの改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間以内に発生する。CGI-Sスコアの低下によって反映される、関連する精神運動遅滞にも罹患している患者におけるPPDの改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

【0369】

精神運動遅滞は、更に、母体機能を損なう。

50

【0370】

母体機能は、例えば、母体機能のバーキン指数（BIMF）を使用して評価され得る。この指数は、出産後の年間の機能を測定するために設計されたものである。BIMFは、20項目からなる機能の自己申告尺度である。各項目には0～6のスコアが割り当てられ、最大合計スコアは120となる。スコアが高いほど、母体機能が良好であると評価される。

【0371】

BIMFは、産後期間中の母親の重要な機能領域を、セルフケア、乳児のケア、母子相互作用、母親の精神的充足、社会的支援、管理、及び適応と特定している。

【0372】

95以下のBIMFスコアは、本明細書では母体機能のごく僅かな不全を表すものとみなされ、80以下のスコアは、本明細書では母体機能の不全を表すものとみなされ、65以下のスコアは、本明細書では母体機能の重度の不全を表すものとみなされる。

【0373】

本発明者らは、MADRSの「無気力」の項目のスコアの増加が、母体機能の両方の態様（乳児（複数可）との相互作用に関連する母親能力及び母親セルフケア）に悪影響を及ぼすと判断した。

【0374】

MADRSの「無気力」の項目のスコアの増加は、セルフケア、精神的充足、及び管理を損なう。逆に、このMADRS項目に関する改善は、母体機能、特に、BIMFの機能領域である精神的充足、社会的支援、及び／または管理における改善につながる。

【0375】

本発明者らは、5-MeO-DMTをPPD患者の治療に使用して、精神運動遅滞の改善、特に無気力の低減または消失を達成することができると結論付ける。

【0376】

本発明者らは、更に、PPD患者の治療による無気力の低減または消失は、MADRS合計スコアの低減だけでなく、BIMFスコアの増加によって反映されるように、母体機能の改善をももたらすと結論付ける。

【0377】

BIMF合計スコアは、10%以上、好ましくは20%以上改善される。

【0378】

PPDに罹患している患者における母体機能の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から7日目、14日目、及び／または28日目の、少なくともBIMF合計スコアの改善によって反映される。

【0379】

少なくともBIMF合計スコアの改善によって反映される、PPDに罹患している患者における母体機能の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約6日間以内に発生する。少なくともBIMF合計スコアの改善によって反映される母体機能の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

【0380】

LSD、シロシビンまたはDMTなどの他の幻覚発動薬と比較して、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩は、好ましくは、本明細書に記載の投与スキームを使用して、精神運動遅滞に関連するPPDに罹患している患者に躁病または軽躁病を誘発する重大なリスクを伴うことなく投与することができる。

【0381】

好ましくは、精神運動遅滞に関連するPPDに罹患している患者は、治療により発現する躁病または軽躁病を経験しない。

【0382】

10

20

30

40

50

季節性情動障害は、季節的パターンを伴う気分障害であり、その症状は秋に始まり春に寛解することが多い。多くの人々が、悲哀、絶望感、活動に対する関心の喪失、疲労感、及び社会的ひきこもりを経験する。

【0383】

季節性情動障害に罹患している患者は、障害の治療抵抗性形態に罹患している可能性がある。

【0384】

対照と比較して、季節性情動障害に罹患している患者は、作業記憶、認知処理速度、及び運動速度を測定する課題において有意な季節非依存性の機能障害を示す。

【0385】

抑うつ状態の被験者においては、健常対照と比較して感覚運動の機能障害が報告されている。

【0386】

抑うつ気分に関連する精神運動症状は、運動反応の実行だけでなく、思考速度にも影響を与えると考えられることが多い。

【0387】

うつ病エピソードは大うつ病エピソードのDSM-V基準を満たし得るため、季節性情動障害は精神運動遅滞に関連している。

【0388】

季節性情動障害に罹患している患者における精神運動遅滞は、HAM-DまたはMADRSの判定の一部として評価され得る。精神運動遅滞または少なくともその態様は、例えば、サルベトリエール遅滞評価尺度(SRRS)または運動焦燥及び遅滞尺度(MARS)によって更に評価され得る。

【0389】

感覚運動、注意、及び視覚処理に関与する安静時活動は、季節性情動障害の患者では、健常対照と比較して変化している。

【0390】

季節性情動障害(疾患の治療抵抗性形態を含む)及び関連する精神運動遅滞に罹患している患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩で治療することにより、精神運動遅滞が低減または消失し、季節性情動障害の改善がもたらされる。

【0391】

季節性情動障害に罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間後、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

【0392】

季節性情動障害に罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間以内に発生する。季節性情動障害に罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

【0393】

季節性情動障害に罹患している患者における精神運動遅滞、特に無気力の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間後、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目に、少なくともMADRSの「無気力」の項目のスコアの改善によって反映される。

【0394】

MADRSの「無気力」の項目のスコアの改善によって反映される、季節性情動障害に

10

20

30

40

50

罹患している患者における精神運動遅滞、特に無気力の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間以内に発生する。MADRSの「無気力」の項目のスコアの改善によって反映される、季節性情動障害に罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

【0395】

代替的にまたは追加的に、季節性情動障害に罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間後、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目に、少なくともHAM-Dの遅滞の項目のスコアの改善によって反映される。

10

【0396】

HAM-Dの遅滞の項目のスコアの改善によって反映される、季節性情動障害に罹患している患者における精神運動遅滞、特に遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間以内に発生する。HAM-Dの遅滞の項目のスコアの改善によって反映される、季節性情動障害に罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失、特に遅滞の低減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

20

【0397】

代替的にまたは追加的に、季節性情動障害に罹患している患者における低減または精神運動遅滞 (a reduction or psychomotor retardation) は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間後、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目に、少なくともサルペトリエール遅滞評価尺度 (SRRS) のスコアの改善によって反映される。

【0398】

少なくともサルペトリエール遅滞評価尺度 (SRRS) のスコアの改善によって反映される、季節性情動障害に罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間以内に発生する。少なくともサルペトリエール遅滞評価尺度 (SRRS) のスコアの改善によって反映される、季節性情動障害に罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

30

【0399】

代替的にまたは追加的に、季節性情動障害に罹患している患者における低減または精神運動遅滞は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間後、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目に、少なくとも運動遅滞に関連する運動焦燥及び遅滞尺度 (MARS) 下位尺度の平均スコアの改善によって反映される。

40

【0400】

少なくとも運動遅滞に関連する運動焦燥及び遅滞尺度 (MARS) 下位尺度の平均スコアの改善によって反映される、季節性情動障害に罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間以内に発生する。少なくとも運動遅滞に関連する運動焦燥及び遅滞尺度 (MARS) 下位尺度の平均スコアの改善によって反映される、季節性情動障害に罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまた

50

はその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

【0401】

上記のように、精神運動遅滞は、季節性情動障害と密接に関連している。したがって、精神運動遅滞の改善は、季節性情動障害の改善にもつながる。精神運動遅滞は、更に、季節性情動障害の他の態様にも影響を与えるため、本発明者らは、精神運動遅滞の改善が、季節性情動障害の全体的な改善にも寄与することになると結論付ける。

【0402】

C G I - S スコアの低下によって反映される、関連する精神運動遅滞にも罹患している患者における季節性情動障害の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間後、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

10

【0403】

C G I - S スコアの低下によって反映される、関連する精神運動遅滞にも罹患している患者における季節性情動障害の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間以内に発生する。C G I - S スコアの低下によって反映される、関連する精神運動遅滞にも罹患している患者における季節性情動障害の改善は、好ましくは、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

20

【0404】

L S D、シロシビンまたはD M Tなどの他の幻覚発動薬と比較して、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩は、好ましくは、本明細書に記載の投与スキームを使用して、精神運動遅滞に関連する季節性情動障害に罹患している患者に躁病または軽躁病を誘発する重大なリスクを伴うことなく投与することができる。

【0405】

好ましくは、精神運動遅滞に関連する季節性情動障害に罹患している患者は、治療により発現する躁病または軽躁病を経験しない。

【0406】

30

持続性抑うつ障害

気分変調症とも呼ばれる持続性抑うつ障害は、うつ病の慢性型である。これは、少なくとも2年間にわたる日々の大部分の日の大半でうつ病が存在する場合に診断される。いずれの無症状期間も2か月未満である。

【0407】

抑うつ状態の間は、以下のうちの2つ以上が存在する必要がある：1．絶望感；2．エネルギー低下または疲労；3．自己肯定感の低下；4．睡眠の減少（不眠症）または増加（過眠症）；5．食欲不振、または過食；6．意思決定の困難または集中力の低下。

【0408】

持続性抑うつ障害に罹患している患者は、障害の治療抵抗性形態に罹患している可能性がある。

40

【0409】

D S M - V によれば、持続性抑うつ障害とは、2年間継続して存在し得る大うつ病性障害の基準を特徴とする。

【0410】

うつ病エピソードは大うつ病エピソードのD S M - V 基準を満たし得るため、持続性抑うつ障害は精神運動遅滞に関連している。

【0411】

P D D に罹患している患者における精神運動遅滞は、H A M - D またはM A D R S の判定の一部として評価され得る。精神運動遅滞または少なくともその態様は、例えば、サル

50

ペトリエール遅滞評価尺度（SRRS）または運動焦燥及び遅滞尺度（MARS）を使用することによって更に評価され得る。

【0412】

持続性抑うつ障害に罹患している患者において、処理、調節、感情的記憶；精神反芻に関連する認知プロセス；集中力及び生理学的覚醒の障害に関与するいくつかの脳領域内で、及び／またはこれらの間で機能的結合の変化が観察された。

【0413】

機能的結合不全が、DMN、顕著性ネットワーク、実行制御ネットワーク、及び辺縁系ネットワーク内及びそれらの間で観察される。機能的結合は、健常対照で観察されるものとは大きく異なる。

【0414】

PDD（疾患の治療抵抗性形態を含む）及び関連する精神運動遅滞に罹患している患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩で治療することにより、精神運動遅滞が低減または消失し、PDDの改善がもたらされる。

【0415】

PDDに罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間後、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

【0416】

PDDに罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間以内に発生する。PDDに罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

【0417】

PDDに罹患している患者における精神運動遅滞、特に無気力の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間後、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目に、少なくともMADRSの「無気力」の項目のスコアの改善によって反映される。

【0418】

MADRSの「無気力」の項目のスコアの改善によって反映される、PDDに罹患している患者における精神運動遅滞、特に無気力の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間以内に発生する。MADRSの「無気力」の項目のスコアの改善によって反映される、PDDに罹患している患者における精神運動遅滞、特に無気力の低減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

【0419】

代替的にまたは追加的に、PDDに罹患している患者における精神運動遅滞、特に精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間後、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目に、少なくともHAM-Dの遅滞の項目のスコアの改善によって反映される。

【0420】

HAM-Dの遅滞の項目のスコアの改善によって反映される、PDDに罹患している患者における精神運動遅滞、特に遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間以内に発生する。HAM-Dの遅滞の項目のスコアの改善によって反映される、PDDに罹患している患者における精神運動遅滞

10

20

30

40

50

、特に遅滞の低減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

【0421】

代替的にまたは追加的に、PDDに罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間後、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目に、少なくともサルペトリエール遅滞評価尺度（SRRS）のスコアの改善によって反映される。

【0422】

少なくともサルペトリエール遅滞評価尺度（SRRS）のスコアの改善によって反映される、PDDに罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間以内に発生する。少なくともサルペトリエール遅滞評価尺度（SRRS）のスコアの改善によって反映される、PDDに罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

【0423】

代替的にまたは追加的に、PDDに罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間後、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目に、少なくとも運動遅滞に関連する運動焦燥及び遅滞尺度（MARS）下位尺度の平均スコアの改善によって反映される。

【0424】

少なくとも運動遅滞に関連する運動焦燥及び遅滞尺度（MARS）下位尺度の平均スコアの改善によって反映される、PDDに罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間以内に発生する。少なくとも運動遅滞に関連する運動焦燥及び遅滞尺度（MARS）下位尺度の平均スコアの改善によって反映される、PDDに罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

【0425】

上記のように、精神運動遅滞は、PDDと密接に関連している。したがって、精神運動遅滞の改善は、PDDの改善にもつながる。精神運動遅滞は、更に、PDDの他の態様にも影響を与えるため、本発明者らは、精神運動遅滞の改善、特に精神運動遅滞の低減または消失が、PDDの全体的な改善にも寄与することになると結論付ける。

【0426】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、関連する精神運動遅滞にも罹患している患者におけるPDDの改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間後、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

【0427】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、関連する精神運動遅滞にも罹患している患者におけるPDDの改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間以内に発生する。CGI-Sスコアの低下によって反映される、関連する精神運動遅滞にも罹患している患者におけるPDDの改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで

10

20

30

40

50

、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

【0428】

LSD、シロシビンまたはDMTなどの他の幻覚発動薬と比較して、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩は、好ましくは、本明細書に記載の投与スキームを使用して、精神運動遅滞に関連する持続性抑うつ障害に罹患している患者に躁病または軽躁病を誘発する重大なリスクを伴うことなく投与することができる。

【0429】

好ましくは、精神運動遅滞に関連する持続性抑うつ障害に罹患している患者は、治療により発現する躁病または軽躁病を経験しない。

【0430】

精神活性物質の使用に起因する精神及び行動障害

物質使用障害（SUD）は、人間の行動に影響を与える精神障害であり、人間が合法薬物もしくは非合法薬物、アルコール、または医薬品などの物質の使用を制御することを不可能にするものである。症状は中等度から重度の範囲であり得、依存症はSUDの最も重度の形態である。

【0431】

SUDに罹患している患者は、障害の治療抵抗性形態に罹患している可能性がある。

【0432】

精神運動遅滞は、精神活性物質の使用に起因する特定の精神及び行動障害に罹患している患者において発生する。

【0433】

精神運動遅滞はメタンフェタミンの離脱症状において認められており、ある研究では、メタンフェタミン使用障害の女性患者は、男性の使用者よりも精神運動遅滞を経験する可能性が高いことが示されている。

【0434】

常習的な大麻使用者に関する大規模な研究では、精神運動遅滞が、大麻離脱症状の最も一般的な症状の1つであることが判明しているが、但し、生涯有病率は1%に過ぎない。

【0435】

安静時機能的結合（rsFC）は、精神運動遅滞の患者だけでなく、SUDの患者においても変化することが判明している。

【0436】

精神運動遅滞または少なくともその態様は、例えば、サルベトリエール遅滞評価尺度（SRRS）を使用することによっても評価され得る。

【0437】

SUD（疾患の治療抵抗性形態を含む）及び関連する精神運動遅滞に罹患している患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩で治療することにより、精神運動遅滞が低減または消失し、SUDの改善がもたらされる。

【0438】

SUDに罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間後、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

【0439】

SUDに罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間以内に発生する。SUDに罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

【0440】

SUDに罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-D

10

20

30

40

50

M T またはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約 2 時間後、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩の最後の投与から 1 日目、例えば約 24 時間後、7 日目、14 日目、及び／または 28 日目の、少なくともサルペトリエール遅滞評価尺度 (SRRS) のスコアの改善によって反映される。

【0441】

少なくともサルペトリエール遅滞評価尺度 (SRRS) のスコアの改善によって反映される、SUD に罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約 2 時間以内に発生する。少なくともサルペトリエール遅滞評価尺度 (SRRS) のスコアの改善によって反映される、SUD に罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも 6 日間まで、特に少なくとも 14 日間まで、より好ましくは少なくとも 28 日間まで持続する。

10

【0442】

上記のとおり、精神運動遅滞は、SUD に罹患している患者における重要な態様である。したがって、精神運動遅滞の改善は、SUD の改善にもつながる。精神運動遅滞は、更に、SUD の他の態様にも影響を与えるため、本発明者らは、精神運動遅滞の改善が、物質使用障害の全体的な改善にも寄与することになると結論付ける。

【0443】

CGI-S スコアの低下によって反映される、精神運動遅滞に罹患している患者における SUD の改善は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約 2 時間後、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩の最後の投与から 1 日目、例えば約 24 時間後、7 日目、14 日目、及び／または 28 日目に観察される。

20

【0444】

CGI-S スコアの低下によって反映される、精神運動遅滞に罹患している患者における SUD の改善は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約 2 時間以内に発生する。CGI-S スコアの低下によって反映される、SUD にも罹患している患者における精神運動遅滞の改善は、好ましくは、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも 6 日間まで、特に少なくとも 14 日間まで、より好ましくは少なくとも 28 日間まで持続する。

【0445】

30

精神病性障害

精神病性障害は、思考及び知覚の異常を引き起こす重度の精神障害である。精神病性障害は、現実検討の著しい機能障害と、陽性症状、例えば持続的な妄想、持続的な幻覚、解体された思考（通常は解体された発言として現れる）、著しく解体された行動、ならびに受動体験及び被支配体験、陰性症状、例えば鈍麻したまたは平坦な感情及び意欲減退、ならびに精神運動障害として現れる行動の変化とを特徴とする。

【0446】

精神病性障害に罹患している患者は、障害の治療抵抗性形態に罹患している可能性がある。

【0447】

40

DSM-V は、精神病性障害を定義する中核的な特徴である言語及び運動反応の欠如などの精神運動遅滞の症状について説明している。統合失調症は、精神運動遅滞が顕著な特徴である原発性の精神病性障害の一例である。

【0448】

精神運動遅滞は、統合失調性感情障害などの他の精神病性障害でも認められる。

【0449】

精神運動遅滞または少なくともその態様は、更に、例えば、サルペトリエール遅滞評価尺度 (SRRS) によっても評価され得る。

【0450】

脳の安静時ネットワークの機能的磁気共鳴画像法による精神病に罹患している患者の脳

50

画像は、中枢実行ネットワーク、デフォルトモードネットワーク、及び顕著性ネットワーク内の、及び／またはそれらの間の異なる領域における著しい変化を明らかにする。精神病のリスクがある患者集団においてさえ、安静時ネットワークの変化を特定することができる。

【0451】

精神病性障害（疾患の治療抵抗性形態を含む）及び関連する精神運動遅滞に罹患している患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩で治療することにより、精神運動遅滞が低減または消失し、精神病性障害の改善がもたらされる。

【0452】

精神病性障害に罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間後、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

【0453】

精神病性障害に罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間以内に発生する。精神病性障害に罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

【0454】

精神病性障害に罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間後、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目の、少なくともサルペトリエール遅滞評価尺度（SRRS）のスコアの改善によって反映される。

【0455】

少なくともサルペトリエール遅滞評価尺度（SRRS）のスコアの改善によって反映される、精神病性障害に罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間以内に発生する。少なくともサルペトリエール遅滞評価尺度（SRRS）のスコアの改善によって反映される、精神病性障害に罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

【0456】

上記のとおり、精神運動遅滞の発生は、精神病性障害に罹患する患者における重要な疾患態様である。したがって、精神運動遅滞の改善は、精神病性障害の改善にもつながる。精神運動遅滞は、更に、精神病性障害の他の態様にも影響を与えるため、本発明者らは、精神運動遅滞の改善が、精神病性障害の全体的な改善にも寄与することになると結論付ける。

【0457】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、関連する精神運動遅滞にも罹患している患者における精神病性障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間後、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

【0458】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、関連する精神運動遅滞にも罹患している患者における精神病性障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される

10

20

30

40

50

塩の最後の投与から約2時間以内に発生する。CGI-Sスコアの低下によって反映される、関連する精神運動遅滞にも罹患している患者における精神病性障害の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

【0459】

LSD、シロシビンまたはDMTなどの他の幻覚発動薬と比較して、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩は、好ましくは、本明細書に記載の投与スキームを使用して、躁病または軽躁病を特徴とし、かつ精神運動遅滞に関連している精神病性障害に罹患している患者に躁病または軽躁病を誘発する重大なリスクを伴うことなく投与することができる。

10

【0460】

好ましくは、躁病または軽躁病を特徴とし、かつ精神運動遅滞に関連している精神病性障害に罹患している患者は、治療により発現する躁病または軽躁病を経験しない。

【0461】

統合失調症は、知覚、自己体験、意欲、感情、及び行動を含む複数の精神的モダリティにおける障害を特徴とする重度の精神的健康状態である。緊張病を含む精神運動障害が存在する場合がある。

【0462】

統合失調症に罹患している患者は、障害の治療抵抗性形態に罹患している可能性がある。

20

【0463】

精神運動遅滞及び鈍化もまた、統合失調症の中核的な特徴であり、この疾患を特徴付ける「陰性症状」の1つとして分類される。症状発現は、動作の鈍化から重度の緊張病まで様々であり得る。

【0464】

精神運動遅滞が、統合失調症におけるより重篤な疾患ならびに意味記憶及びエピソード記憶の減少に関連していることを示唆する証拠が存在する。

【0465】

特にデフォルトモードネットワーク、前頭頭頂ネットワーク、及び顕著性ネットワーク内の、及び／またはそれらの間の安静時機能的結合の異常は、統合失調症を有する個体において報告されている。

30

【0466】

精神運動遅滞または少なくともその態様は、例えば、サルベトリエール遅滞評価尺度(SRRS)によっても評価され得る。

【0467】

統合失調症（疾患の治療抵抗性形態を含む）及び関連する精神運動遅滞に罹患している患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩で治療することにより、精神運動遅滞が低減または消失し、統合失調症の改善がもたらされる。

【0468】

統合失調症に罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間後、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

40

【0469】

統合失調症に罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間以内に発生する。統合失調症に罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

50

【0470】

統合失調症に罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間後、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目の、少なくともサルベトリエール遅滞評価尺度（SRRS）のスコアの改善によって反映される。

【0471】

少なくともサルベトリエール遅滞評価尺度（SRRS）のスコアの改善によって反映される、統合失調症に罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間以内に発生する。少なくともサルベトリエール遅滞評価尺度（SRRS）のスコアの改善によって反映される、統合失調症に罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

【0472】

上記のように、精神運動遅滞は、統合失調症と密接に関連している。したがって、精神運動遅滞の改善は、統合失調症の改善にもつながる。精神運動遅滞は、更に、統合失調症の他の態様にも影響を与えるため、本発明者らは、精神運動遅滞の改善が、統合失調症の全体的な改善にも寄与することになると結論付ける。

【0473】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、関連する精神運動遅滞にも罹患している患者における統合失調症の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間後、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

【0474】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、関連する精神運動遅滞にも罹患している患者における統合失調症の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間以内に発生する。CGI-Sスコアの低下によって反映される、関連する精神運動遅滞にも罹患している患者における統合失調症の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

【0475】

LSD、シロシビンまたはDMTなどの他の幻覚発動薬と比較して、5-MeO-DMTまたはその薬学的な許容される塩は、好ましくは、本明細書に記載の投与スキームを使用して、精神運動遅滞に関連する統合失調症に罹患している患者に躁病または軽躁病を誘発する重大なリスクを伴うことなく投与することができる。

【0476】

好ましくは、精神運動遅滞に関連する統合失調症に罹患している患者は、治療により発現する躁病または軽躁病を経験しない。

【0477】

認知症

認知症は、認知能力の減退を引き起こし、行動、感情、及び対人関係にも影響を与える脳の異常な変化によって引き起こされる。この状態は、一般的には、日常生活を妨げるほどに重度の、記憶、言語、問題解決、及び他の思考能力の喪失を特徴とする。

【0478】

精神運動の鈍化は、認知症症候群の重要な特徴である。

【0479】

精神運動遅滞または少なくともその態様は、例えば、サルペトリエール遅滞評価尺度（SRRS）によっても評価され得る。

【0480】

認知症は、磁気共鳴画像法研究によって示され得るように、脳内の様々な機能的及び構造的結合ネットワークに影響を与える。デフォルトモードネットワーク（DMN）、顕著性ネットワーク、及び中枢実行ネットワーク（CEN）内、及び／またはそれらの間での変化が観察される。

【0481】

認知症及び関連する精神運動遅滞に罹患している患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩で治療することにより、精神運動遅滞が低減または消失し、認知症の改善がもたらされる。

【0482】

認知症に罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間後、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

【0483】

認知症に罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間以内に発生する。認知症に罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

【0484】

認知症に罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間後、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目の、少なくともサルペトリエール遅滞評価尺度（SRRS）のスコアの改善によって反映される。

【0485】

少なくともサルペトリエール遅滞評価尺度（SRRS）のスコアの改善によって反映される、認知症に罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間以内に発生する。少なくともサルペトリエール遅滞評価尺度（SRRS）のスコアの改善によって反映される、認知症に罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

【0486】

上記のとおり、精神運動遅滞は、認知症に罹患している患者において発生する。したがって、精神運動遅滞の改善は、認知症の改善にもつながる。精神運動遅滞は、更に、認知症の他の態様にも影響を与えるため、本発明者らは、精神運動遅滞の改善が、認知症の全体的な改善にも寄与することになると結論付ける。

【0487】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、関連する精神運動遅滞にも罹患している患者における認知症の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間後、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

【0488】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、関連する精神運動遅滞にも罹患している患者における認知症の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最

10

20

30

40

50

後の投与から約2時間以内に発生する。CGI-Sスコアの低下によって反映される、関連する精神運動遅滞にも罹患している患者における認知症の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

【0489】

アルツハイマー型認知症(AD)は、潜行性発症及び認知障害の漸次的な進行を伴う、高度に蔓延する神経変性障害である。アルツハイマー病に起因する神経認知障害の割合は、環境及び診断基準に応じて、約60%~90%超の範囲に及ぶ。学習及び記憶の低下は、初期の主な特徴であり、その低下は進行性である。

【0490】

精神運動の鈍化は、アルツハイマー病などの認知症症候群の重要な特徴である。この病理学的駆動因子は、知覚運動及び決定プロセスの鈍化である場合がある。

【0491】

軽度の認知障害を有する148名の患者及び年齢が適合する対照の研究では、精神運動遅滞の存在により、アルツハイマー型認知症への転換のリスクが著しく増加したことが判明した。

【0492】

精神運動遅滞または少なくともその態様は、例えば、サルペトリエール遅滞評価尺度(SRRS)によっても評価され得る。

【0493】

ADは、疾患のトポグラフィー、臨床表現型、及び重症度に関連する脳内の様々な機能的及び構造的結合ネットワークに影響を与える。磁気共鳴画像法研究は、ADが離断脳症候群であるという考えを裏付ける脳領域間の連続的な構造的及び機能的な離断を示した。特に、デフォルトモードネットワーク(DMN)、顕著性ネットワーク、及び中枢実行ネットワーク(CEN)内の、及び／またはそれらの間の変化は、AD患者及びAD発症リスクの高かった個体の両方で観察される。

【0494】

したがって、本発明の治療によってこれらのネットワークに影響を与えることにより、精神運動遅滞の改善と共に、ADの症状の改善ももたらされる。

【0495】

AD及び関連する精神運動遅滞に罹患している患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩で治療することにより、精神運動遅滞が低減または消失し、アルツハイマー型認知症の改善がもたらされる。

【0496】

ADに罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間後、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

【0497】

ADに罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間以内に発生する。ADに罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

【0498】

ADに罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間後、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目の、少なくともサルペトリエール遅滞評価尺度(SRRS)のスコアの改善によって反映される。

10

20

30

40

50

【0499】

少なくともサルベトリエール遅滞評価尺度（SRRS）のスコアの改善によって反映される、ADに罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間以内に発生する。少なくともサルベトリエール遅滞評価尺度（SRRS）のスコアの改善によって反映される、ADに罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

【0500】

上記のとおり、精神運動遅滞は、ADに罹患している患者における重要な態様である。したがって、精神運動遅滞の改善は、ADの改善にもつながる。精神運動遅滞は、更に、ADの他の態様にも影響を与えるため、本発明者らは、精神運動遅滞の改善が、ADの全体的な改善にも寄与することになると結論付ける。

10

【0501】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、関連する精神運動遅滞にも罹患している患者におけるADの改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間後、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

【0502】

20

CGI-Sスコアの低下によって反映される、関連する精神運動遅滞にも罹患している患者におけるADの改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間以内に発生する。CGI-Sスコアの低下によって反映される、関連する精神運動遅滞にも罹患している患者におけるADの改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

【0503】

レーヴィ小体型認知症の認知症（DLB）は、睡眠、行動、認知、運動、及び自動的身体機能の調節の変化を特徴とする認知症の1種である。

【0504】

30

精神運動の鈍化は、レーヴィ小体型認知症（DLB）において重要な役割を果たしている。DLBにおいては、精神運動の鈍化は、幻覚にも寄与する視覚障害及び注意障害によって実証され得る。DLBは、アルツハイマー病よりも悪化した精神運動障害を特徴とする。

【0505】

精神運動遅滞または少なくともその態様は、例えば、サルベトリエール遅滞評価尺度（SRRS）によっても評価され得る。

【0506】

DLBに罹患している患者においては、安静時ネットワーク（RSN）の変化が特定され得る。機能的MRI試験は、デフォルトモードネットワーク、顕著性ネットワーク、実行ネットワーク、及び大脳基底核／辺縁系ネットワーク内の、及び／またはそれらの間の機能的結合の変化を示す。

40

【0507】

DLB及び関連する精神運動遅滞に罹患している患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩で治療することにより、精神運動遅滞が低減または消失し、DLBの改善がもたらされる。

【0508】

DLBに罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間後、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目

50

、14日目、及び／または28日目に観察される。

【0509】

DLBに罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間以内に発生する。DLBに罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

【0510】

DLBに罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間後、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目の、少なくともサルペトリエール遅滞評価尺度(SRRS)のスコアの改善によって反映される。

10

【0511】

サルペトリエール遅滞評価尺度(SRRS)のスコアの改善によって反映される、DLBに罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間以内に発生する。サルペトリエール遅滞評価尺度(SRRS)のスコアの改善によって反映される、DLBに罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

20

【0512】

上記のとおり、精神運動遅滞は、DLBに罹患している患者における重要な態様である。したがって、精神運動遅滞の改善は、DLBの改善にもつながる。精神運動遅滞は、更に、DLBの他の態様にも影響を与えるため、本発明者らは、精神運動遅滞の改善が、DLBの全体的な改善にも寄与することになると結論付ける。

【0513】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、関連する精神運動遅滞にも罹患している患者におけるDLBの改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間後、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

30

【0514】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、関連する精神運動遅滞にも罹患している患者におけるDLBの改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間以内に発生する。CGI-Sスコアの低下によって反映される、関連する精神運動遅滞にも罹患している患者におけるDLBの改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

【0515】

血管性認知症は、推論、計画、判断、記憶、及び他の思考プロセスに関する問題の特徴とする一般的な種類の認知症である。これらの問題は、脳への血流の障害からくる脳の損傷によって引き起こされる。

40

【0516】

精神運動遅滞は、NINDS-AIREN(National Institute of Neurological Disorders and Stroke/Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences research)の基準による血管性認知症の可能性の診断と一致する臨床的特徴として注目されている。

50

【0517】

精神運動遅滞は、血管性認知症が皮質下領域に影響を及ぼす場合で特に多い。

【0518】

精神運動遅滞または少なくともその態様は、例えば、サルペトリエール遅滞評価尺度（SRRS）を使用することによって評価され得る。

【0519】

機能的磁気共鳴画像法は、脳血管発作後の安静時ネットワークの機能的結合の変化を明らかにする。重度または軽度の血管神経認知障害に罹患している患者は、DMN及び他の安静時ネットワーク内の異常な機能的結合を示す。

【0520】

血管性認知症及び関連する精神運動遅滞に罹患している患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩で治療することにより、精神運動遅滞が低減または消失し、血管性認知症の改善がもたらされる。

【0521】

血管性認知症に罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間後、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

【0522】

血管性認知症に罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間以内に発生する。血管性認知症に罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

【0523】

血管性認知症に罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間後、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目の、少なくともサルペトリエール遅滞評価尺度（SRRS）のスコアの改善によって反映される。

【0524】

サルペトリエール遅滞評価尺度（SRRS）のスコアの改善によって反映される、血管性認知症に罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間以内に発生する。サルペトリエール遅滞評価尺度（SRRS）のスコアの改善によって反映される、血管性認知症に罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

【0525】

上記のとおり、精神運動遅滞は、血管性認知症に罹患している患者における重要な態様である。したがって、精神運動遅滞の改善は、血管性認知症の改善にもつながる。精神運動遅滞は、更に、血管性認知症の他の態様にも影響を与えるため、本発明者らは、精神運動遅滞の改善が、血管性認知症の全体的な改善にも寄与することになると結論付ける。

【0526】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、関連する精神運動遅滞にも罹患している患者における血管性認知症の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間後、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

10

20

30

40

50

【0527】

C G I - S スコアの低下によって反映される、関連する精神運動遅滞にも罹患している患者における血管性認知症の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間以内に発生する。C G I - S スコアの低下によって反映される、関連する精神運動遅滞にも罹患している患者における血管性認知症の改善は、好ましくは、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

【0528】

パーキンソン病型認知症は、パーキンソン病と診断された患者における思考及び行動の変化を特徴とし、パーキンソン病は徐々に進行する動作の問題を特徴とする疾患であり、最も一般的には、動作の鈍化、安静時に存在する振戦、及び転倒の原因となり得る歩行の不安定さを伴う。

【0529】

パーキンソン病型認知症はまた、精神運動遅滞と関連している。

【0530】

研究によれば、パーキンソン病型認知症に罹患している患者において効率的な行動及び認知性能を生成及び維持するのに不可欠な、安静時ネットワークの機能的再組織化の存在が示されている。パーキンソン患者の臨床状態を改善するレボドパは、パーキンソン患者における安静時ネットワークの機能的結合に影響を与える可能性を有する。

【0531】

パーキンソン病型認知症及び関連する精神運動遅滞に罹患している患者を、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩で治療することにより、精神運動遅滞が低減または消失し、パーキンソン病型認知症の改善がもたらされる。

【0532】

パーキンソン病型認知症に罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

【0533】

パーキンソン病型認知症に罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約24時間以内に発生する。パーキンソン病型認知症に罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、好ましくは、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

【0534】

C G I - S スコアの低下によって反映される、パーキンソン病型認知症に罹患している患者における精神運動遅滞の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

【0535】

C G I - S スコアの低下によって反映される、パーキンソン病型認知症に罹患している患者における精神運動遅滞の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約24時間以内に発生する。C G I - S スコアの低下によって反映される、パーキンソン病型認知症に罹患している患者における精神運動遅滞の改善は、好ましくは、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

【0536】

パーキンソン病型認知症に罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は

10

20

30

40

50

、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目に、サルベトリエール遅滞評価尺度（SRRS）のスコアの改善によって反映される。

【0537】

サルベトリエール遅滞評価尺度（SRRS）のスコアの改善によって反映される、パーキンソン病型認知症に罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約24時間以内に発生する。サルベトリエール遅滞評価尺度（SRRS）の改善によって反映される、PDDに罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

10

【0538】

上記のとおり、精神運動遅滞は、パーキンソン病型認知症の重要な態様である。したがって、精神運動遅滞の改善は、パーキンソン病型認知症の改善にもつながる。精神運動遅滞は、更に、パーキンソン病型認知症の他の態様にも影響を与えるため、本発明者らは、精神運動遅滞の改善が、パーキンソン病型認知症の全体的な改善にも寄与することになると結論付ける。

【0539】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、関連する精神運動遅滞にも罹患している患者におけるパーキンソン病型認知症の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

20

【0540】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、関連する精神運動遅滞にも罹患している患者におけるパーキンソン病型認知症の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約24時間以内に発生する。CGI-Sスコアの低下によって反映される、関連する精神運動遅滞にも罹患している患者におけるパーキンソン病型認知症の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

30

【0541】

パーキンソン病

パーキンソン病（PD）は、徐々に進行する動作障害を特徴とする疾患であり、最も一般的には、動作の鈍化、安静時に存在する振戦、及び転倒の原因となり得る歩行の不安定さを伴う。

【0542】

精神運動遅滞は、パーキンソン病（PD）などの皮質下障害の基本的な特徴である。

【0543】

精神運動遅滞または少なくともその態様は、例えば、サルベトリエール遅滞評価尺度（SRRS）または数符号置換検査（DSST）を使用することによって評価され得る。

40

【0544】

機能的磁気共鳴画像法を使用した安静時ネットワークの解析では、パーキンソン病に関連する認知障害が、デフォルトモードネットワーク、背側注意ネットワーク、または前頭頭頂ネットワークなどの安静時機能的結合ネットワーク内、及び／またはその間の結合の変化のパターンと関連していることが示される。

【0545】

PD及び関連する精神運動遅滞に罹患している患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩で治療することにより、精神運動遅滞が低減または消失し、PDの改善がもたらされる。

【0546】

50

P Dに罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間後、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

【0547】

P Dに罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間以内に発生する。P Dに罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

10

【0548】

P Dに罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間後、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目の、少なくともサルペトリエール遅滞評価尺度(SRRS)のスコアの改善によって反映される。

【0549】

サルペトリエール遅滞評価尺度(SRRS)のスコアの改善によって反映される、P Dに罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間以内に発生する。サルペトリエール遅滞評価尺度(SRRS)のスコアの改善によって反映される、P Dに罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

20

【0550】

代替的にまたは追加的に、P Dに罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間後、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目に、少なくとも数文字置換検査(DSST)のスコアの改善によって反映される。

30

【0551】

数文字置換検査(DSST)のスコアの改善によって反映される、P Dに罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間以内に発生する。数文字置換検査(DSST)のスコアの改善によって反映される、P Dに罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

【0552】

上記のとおり、精神運動遅滞は、P Dに罹患している患者における重要な態様である。したがって、精神運動遅滞の改善は、P Dの改善にもつながる。精神運動遅滞は、更に、P Dの他の態様にも影響を与えるため、本発明者らは、精神運動遅滞の改善が、P Dの全体的な改善にも寄与することになると結論付ける。

40

【0553】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、P Dに罹患している患者における精神運動遅滞の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間後、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

【0554】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、P Dに罹患している患者における精神運

50

動遅滞の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間以内に発生する。CGI-Sスコアの低下によって反映される、PDにも罹患している患者における精神運動遅滞の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

【0555】

慢性疲労症候群

疲労とは、疲弊、倦怠、及び活力減退を表す。疲労は、人の肉体的または精神的資源の弱化または枯渇として経験される。一定期間の激しい活動後では正常とみなされるものが、精神的または肉体的な疲労は、健康状態の症候として、こうした激しい活動がない場合でも発生する場合がある。

【0556】

更に、活動によって悪化する慢性疲労は、慢性疲労症候群の顕著な症状である。この障害では、重度の疲労は、神経認知症状、自律神経症状、及び免疫症状を伴う。

【0557】

慢性疲労症候群の患者においては、永続的要因として作用し得る正常な睡眠パターンの様々な異常が報告されている。

【0558】

慢性疲労症候群の症状としては、精神運動の鈍化も挙げられる。

【0559】

慢性疲労症候群に罹患している患者は、その慢性疲労の重症度と有意に相関する安静時機能的結合の異常を示す。

【0560】

慢性疲労症候群（疾患の治療抵抗性形態を含む）及び関連する精神運動遅滞に罹患している患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩で治療することにより、精神運動遅滞が低減または消失し、慢性疲労症候群の改善がもたらされる。

【0561】

慢性疲労症候群に罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間後、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

【0562】

慢性疲労症候群に罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間以内に発生する。慢性疲労症候群に罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

【0563】

代替的にまたは追加的に、慢性疲労症候群に罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間後、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目に、少なくともサルベトリエール遅滞評価尺度（SRRS）のスコアの改善によって反映される。

【0564】

少なくともサルベトリエール遅滞評価尺度（SRRS）のスコアの改善によって反映される、慢性疲労症候群に罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間以内に発生する。少なくともサルベトリエール遅滞評価尺度（SRRS）のスコアの改善によって反映される、慢性疲労症候群に罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は

10

20

30

40

50

、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

【0565】

代替的にまたは追加的に、慢性疲労症候群に罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間後、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目に、少なくとも運動遅滞に関連する運動焦燥及び遅滞尺度(MARS)下位尺度の平均スコアの改善によって反映される。

10

【0566】

少なくとも運動遅滞に関連する運動焦燥及び遅滞尺度(MARS)下位尺度の平均スコアの改善によって反映される、慢性疲労症候群に罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間以内に発生する。少なくとも運動遅滞に関連する運動焦燥及び遅滞尺度(MARS)下位尺度の平均スコアの改善によって反映される、慢性疲労症候群に罹患している患者における精神運動遅滞の低減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

【0567】

上記のように、精神運動遅滞は、慢性疲労症候群と密接に関連している。したがって、精神運動遅滞の改善は、慢性疲労症候群の改善にもつながる。精神運動遅滞は、更に、慢性疲労症候群の他の態様にも影響を与えるため、本発明者らは、精神運動遅滞の改善、特に精神運動遅滞の低減または消失が、慢性疲労症候群の全体的な改善にも寄与することになると結論付ける。

20

【0568】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、関連する精神運動遅滞にも罹患している患者における慢性疲労症候群の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間後、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば約24時間後、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

30

【0569】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、関連する精神運動遅滞にも罹患している患者における慢性疲労症候群の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から約2時間以内に発生する。CGI-Sスコアの低下によって反映される、関連する精神運動遅滞にも罹患している患者における慢性疲労症候群の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から、少なくとも6日間まで、特に少なくとも14日間まで、より好ましくは少なくとも28日間まで持続する。

【実施例】

40

【0570】

以下の実施例は、本発明の理解を助けるために列挙されたものであり、いかなる形であれ、後続の特許請求の範囲に示される本発明の限定を意図するものではなく、また本発明を限定するように解釈されるべきではない。

【0571】

実施例1 - 5-MeO-DMTエアロゾルの生成及び投与

ステップ1: 吸入によって被験者または患者に投与されることになる5-MeO-DMT遊離塩基の標的投与量が溶液量200 µl中に含有されるように、100%エタノール中の5-MeO-DMT遊離塩基の原液をメスフラスコ中で調製する。5-MeO-DMTの典型的な標的投与量は、1mg~25mgである。例えば、5-MeO-DMTの標

50

的投与量を18mgとすると、90mgの5-MeO-DMTを100%エタノール中に溶解させて、最終溶液量を1mlとすることになる。次いで、原液のアリコートをし、使用する時までバイアル中で保管することができる。

【0572】

ステップ2：200μlの溶液を、ドリップパッドを含有する投与カプセル（Storz & Bickel, Germany）に移し、次いで、その投与カプセルの蓋を閉じる。

【0573】

ステップ3：5-MeO-DMTエタノール溶液が充填された投与カプセルを、温度を55℃に設定して予熱した第1のVolcano Medic Vaporizerの充填チャンバーに移す。次いで、気化器の空気流を、あらかじめ設定した約12l／分の流量で60秒間オンにする。加熱された空気が投与カプセル中に流れ、エタノールを蒸発させ、標的投与量の5-MeO-DMTが、ステンレス鋼のワイヤメッシュを覆う薄層としてカプセル内に残る。空のカプセルの重量と比較したカプセルの最終的な重量の増加が、5-MeO-DMTの標的投与量にほぼ等しいことを実証することにより、投与カプセルが正確に調製されたことを確認することができる。

【0574】

ステップ4：調製した投与カプセルを充填チャンバーから取り出す。次いで、その投与カプセルを第2のVolcano Medic Vaporizerの充填チャンバーに移すが、第2のVolcano Medic Vaporizerは、温度を210℃に設定して予熱し、空気流を少なくとも5分間オンにして、カプセルを移す直前にオフにしておく。バルブ付きの吸入バルーン（Storz & Bickel, Germany）を充填チャンバーのソケットに取り付け、充填チャンバーをしっかりと閉め、その後すぐに、空気流をあらかじめ設定した約12l／分の流量で正確に15秒間オンにし、次いでオフにする。これにより、全用量の5-MeO-DMTがエアロゾル化され、吸入バルーン内の約3リットルの空気中に分散される。カプセルの重量がその初期重量にほぼ戻っていることを実証することにより、5-MeO-DMTが正確にエアロゾル化されたことを確認することができる。

【0575】

ステップ5：次いで、バルーンを充填チャンバーから取り外す。この際バルブは自動的に閉じる。マウスピースをバルーンに取り付ければ、被験者または患者にエアロゾルを直ちに投与する準備が整う。

【0576】

ステップ6：投与の準備のために、深く息を吸い込んで完全に吐き出すことを最初に1～2回行い、この順序を深く吐き出すことで終わるよう患者に求める。次いで、マウスピースを唇にしっかりと当てて保持して、吸入バルーンの全量を1回の吸い込みで完全に吸入し、10（±2.5）秒間息を止め、その後普通に吐き出す。吸入手順完了後、患者に横になるよう指示する。

【0577】

吸入による5-MeO-DMTの投与に関するさらなる詳細は、WO2020／169850 A1の実施例1に開示されており、その内容は参照により本明細書に組み込まれる。

【0578】

実施例2 — 高純度5-MeO-DMTの調製

5-MeO-DMT（2.0g）を35～40℃でMTBE（4mL、2.0体積）中に溶解させた後、30分かけて室温まで冷却した。室温で50分間攪拌した後、結晶化が認められなかったため、バッチ温度を30分かけて7～12℃まで下げた。7～12℃で10分間攪拌した後、結晶化が生じた。7～12℃で1時間攪拌し、それに続いてバッチを濾過した。MTBE（1mL、0.5体積）で洗浄した後、7～12℃にて、バッチを真空下で3.5時間乾燥させて、淡いオレンジ色の固体1.02g（回収率50%）を得

た。単離した固体を、W O 2 0 2 0 / 1 6 9 8 5 0 A 1 に記載されている通り、H P L C によって純度について分析した。純度が 9 9 . 7 4 % 面積であることを見出した。

【 0 5 7 9 】

分析の結果さらに、個々の不純物のレベルが 0 . 1 0 % 面積を下回ったことが示されている。試料の溶媒分析により、M T B E レベルが 1 7 p p m であることが指し示された。

【 0 5 8 0 】

実施例 3 - 5 - M e O - D M T 臭化水素酸塩の調製

5 - M e O - D M T H B r は、1 0 0 m g スケールで調製した。

【 0 5 8 1 】

5 - M e O - D M T の遊離塩基を酢酸イソプロピル (1 0 体積) と混合し、得られた 5 - M e O - D M T 溶液を 5 0 ° C まで加熱した。H B r を、単一アリコートで充填した (エタノール中 1 M 、 1 当量) 。混合物をその温度で維持し、3 時間平衡させた。

【 0 5 8 2 】

1 時間後、懸濁液が生じた。懸濁液を最終的に室温まで冷却し、1 8 時間平衡させた。濾過して固体を単離し、真空中 4 0 ° C で 1 8 時間乾燥させた。

【 0 5 8 3 】

オフホワイトの結晶性物質を得た。

【 0 5 8 4 】

当該塩は、1 7 4 ° C の融点を有し、C u K α 線を用いて測定した 1 4 . 5 ° 2 θ ± 0 . 2 ° 2 θ 、 1 6 . 7 ° 2 θ ± 0 . 2 ° 2 θ 、 1 7 . 0 ° 2 θ ± 0 . 2 ° 2 θ 、 2 0 . 6 ° 2 θ ± 0 . 2 ° 2 θ 、 2 0 . 7 ° 2 θ ± 0 . 2 ° 2 θ 、 2 1 . 4 ° 2 θ ± 0 . 2 ° 2 θ 、 2 4 . 2 ° 2 θ ± 0 . 2 ° 2 θ 、 2 4 . 8 ° 2 θ ± 0 . 2 ° 2 θ 、 2 5 . 3 ° 2 θ ± 0 . 2 ° 2 θ 、 2 7 . 4 ° 2 θ ± 0 . 2 ° 2 θ でのピークを含む X 線回折パターンによって特徴付けられる。

【 0 5 8 5 】

実施例 4 - 死後のヒト脳膜調製物における中枢 5 - H T 1 A 受容体及び 5 - H T 2 A 受容体に対する阻害定数の決定

この研究では、死後ヒト脳組織における海馬及び前頭皮質にそれぞれ由来する、5 - H T 1 A 受容体及び 5 - H T 2 A 受容体に対する、3 種の幻覚発動試験化合物 (シロシン、D M T 及び 5 - M e O - D M T) の親和性を、放射性リガンド結合技術を用いて決定した。

【 0 5 8 6 】

ヒト脳試料は、E d i n b u r g h S u d d e n D e a t h B r a i n B a n k から入手した。全ドナーが突然死で、昏睡、精神障害または神経障害の既往歴がなく、6 5 歳未満であり、試料は死後 7 2 時間以内のものであった。

【 0 5 8 7 】

死後のヒト海馬の 5 - H T 1 A 受容体に対する結合

氷冷した 0 . 2 5 M スクロース (1 : 3 0 w / v) 中で、海馬をモーター駆動のテフロン (登録商標) 製ベストルを用いてホモジナイズした (1 2 0 r p m で 1 2 ストローク) 。 1 , 0 0 0 g で 1 0 分間遠心分離することにより、ミエリン及び細胞片を除去した。上清を氷上で保管し、0 . 2 5 M スクロース (1 : 1 5 w / v) 中でペレットを再度ホモジナイズし、7 5 0 g で 1 0 分間遠心分離した。上清を合わせ、隙間の狭いガラス / テフロン製ホモジナイザー (1 2 ストローク、8 0 0 r p m) を用いて、氷冷した膜調製用バッファー (1 : 1 0 0 w / v) で希釈し、2 0 , 5 0 0 g で 1 0 分間遠心分離した。氷冷した膜調製用バッファー中にペレットを再懸濁させ、3 7 ° C で 1 0 分間インキュベートした後、2 0 , 5 0 0 g で 1 0 分間遠心分離した。ペレットを再懸濁させ、最後の遠心分離にかけて組織を洗浄した (2 0 , 5 0 0 x g 、 1 0 分間) 。次いで、氷冷したアッセイバッファー中に得られたペレットを再懸濁させ、3 . 1 2 5 m g 湿重量の組織 / m l に相当する組織濃度とした。遠心分離は全て 4 ° C で行った。膜調製バッファーは、5 0 m M トリス - H C l (p H 7 . 7) 、 4 m M C a C l 2 及び 0 . 1 % アスコルビン酸からなるも

のであった。アッセイバッファーは、50 mM トリス (pH 7.7)、4 mM CaCl_2 、0.1% アスコルビン酸及び10 μM パルギリンからなるものであった。

【0588】

飽和結合分析のために、海馬膜 (400 μl 、1.25 mg 湿重量の組織／チューブに相当) を、50 μl の0.075~9.6 nM [^3H] 8-OH-DPAT と、50 μl のアッセイバッファー (全結合) または50 μl の1 μM WAY 100635 (非特異的結合) のいずれかと共に25℃で30分間インキュベートした。洗浄バッファーは、50 mM トリス (pH 7.7) からなるものであった。

【0589】

置換アッセイでは、海馬膜 (400 μl 、1.25 mg 湿重量の組織／チューブに相当) を、50 μl の0.6 nM [^3H] 8-OH-DPAT と、50 μl のアッセイバッファー (全結合) または50 μl の1 μM WAY 100635 (非特異的結合) のいずれか、または1~10000 nM からなる10種の濃度のうちの1つにおける50 μl の試験化合物のうちの1つと共に25℃で30分間インキュベートした。

【0590】

膜に結合した放射能は、Skatron セルハーベスターを用いて、0.5% ポリエチレンイミン (PEI) にあらかじめ浸したSkatron 11731 フィルターを通して真空下で濾過することにより回収した。氷冷した洗浄バッファーでフィルターを迅速に洗浄し (洗浄設定0、9、9)、放射能を液体シンチレーション計数法 (1 ml Packard MV Gold シンチレータ) により測定した。

【0591】

特異的結合の50%を阻害するのに必要とされる化合物濃度 (IC_{50}) 及びHill Slope を、非線形回帰を用いることにより算出した。 K_i は、リガンドの枯渇を考慮した1サイト結合 (one-site binding) モデルを用いて算出した。

【0592】

死後のヒト前頭皮質の5-HT_{2A} 受容体に対する結合

氷冷した0.25 M スクロース (1:30 w/v) 中で、前頭皮質をモーター駆動のテフロン製ペストルを用いてホモジナイズした (120 rpm で12ストローク)。1,000 g で10分間遠心分離することにより、ミエリン及び細胞片を除去した。上清を氷上で保管し、0.25 M スクロース (1:15 w/v) 中でペレットを再度ホモジナイズし、750 g で10分間遠心分離した。上清を合わせ、氷冷した50 mM トリス-HCl アッセイバッファー (pH 7.4、1:100 w/v) で希釈し、隙間の狭いガラス／テフロン製ホモジナイザー (12ストローク、800 rpm) を用いてホモジナイズし、そして20,500 g で10分間遠心分離した。ペレットをさらに2回遠心分離にかけて (20,500 x g、10分間)、組織を洗浄した。次いで、氷冷した50 mM トリス-HCl アッセイバッファー (pH 7.4) 中に得られたペレットを再懸濁させ、10 mg 湿重量の組織／ml に相当する組織濃度とした。遠心分離は全て4℃で行った。

【0593】

飽和結合分析のために、前頭皮質膜 (400 μl 、4 mg 湿重量の組織／チューブに相当) を、50 μl の0.00625~0.8 nM [^3H] MDL-100,907 と、50 μl のアッセイバッファーまたは50 μl の10 μM ケタンセリン (非特異的結合) のいずれかと共に25℃で60分間インキュベートした。アッセイバッファー及び洗浄バッファーは、50 mM トリス-HCl バッファー (pH 7.4) からなるものであった。

【0594】

置換アッセイでは、前頭皮質膜 (400 μl 、4 mg 湿重量の組織／チューブに相当) を、50 μl の0.1 nM [^3H] MDL-100,907 と、50 μl のアッセイバッファー (全結合) または50 μl の10 μM ケタンセリン (非特異的結合) のいずれか、または1~10000 nM からなる10種の濃度のうちの1つにおける50 μl の試験化合物のうちの1つと共に25℃で60分間インキュベートした。

【0595】

10

20

30

40

50

膜に結合した放射能を回収し、上記のように測定した。データ分析も上記の通り行った。

【0596】

結果

死後のヒト脳組織に由来する海馬膜における、 $[^3\text{H}]$ 8-OH-DPATの5-HT_{1A}受容体に対する解離定数 (K_d 値) を、3例のドナーの各々について決定した。得られた解離定数 (K_d 値) は、それぞれ0.51、0.28及び0.52 nMであった。

【0597】

シロシン、DMT及び5-MeO-DMTの平均阻害定数 (K_i 値) は、それぞれ48、38及び1.80 nM ($n=3$ 平均値) であった。全ての化合物でHill Slopeが1に近かったことから、1サイト結合モデルが示唆される。

10

【0598】

死後のヒト脳組織に由来する前頭皮質膜における、 $[^3\text{H}]$ MDL-100,907の5-HT_{2A}受容体に対する解離定数 (K_d 値) を、3例のドナーの各々について決定した。得られた解離定数 (K_d 値) は、それぞれ0.11、0.08及び0.08 nMであった。

【0599】

シロシン、DMT及び5-MeO-DMTの平均阻害定数 (K_i 値) は、それぞれ37、117及び122 nM ($n=3$ 平均値) であった。全ての化合物でHill Slopeが1に近かったことから、1サイト結合モデルが示唆される。

20

【0600】

5-HT_{1A}受容体に対する5-HT_{2A}受容体についての、シロシン、DMT及び5-MeO-DMTの選択比は、それぞれ0.78、3.1及び68であった。

【0601】

実施例5 — 5-MeO-DMTの毒性試験

5-MeO-DMTは、*Salmonella typhimurium*の4種のヒスチジン要求性細菌株 (TA98、TA100、TA1535及びTA1537) 及び*Escherichia coli*の1種のトリプトファン要求性菌株 (WP2 *uvrA* pKM101) において変異を誘発しなかった。これらの条件には、ラット肝臓代謝活性化系 (S-9) の非存在下及び存在下における、最大濃度5000 μg /プレート (現行の規制ガイドラインによる最大推奨濃度) での処理を含めた。

30

【0602】

実施例6 — 5-MeO-DMT及びブホテニンの薬物動態の評価

5-MeO-DMTの薬物動態特性を調べるために、3群 (各群被験者8例) を形成した。被験者には用量6 mg、12 mgまたは18 mgの5-MeO-DMTを吸入により単回投与した。血液試料は、投与してから1、2、4、7、10、15、20、30、45分後及び1、1.5、2、3、4時間後に採取した。

【0603】

5-MeO-DMT濃度は、LC-MS/MSを用いて測定した。PKパラメータは、個々の濃度対時間プロットを代数解析することにより生成した。解析はPhoenix WinNonlin 6.3ソフトウェアを用いて行った。

40

【0604】

3つの群で得られた C_{max} の中央値は、11.85 ng/mL (6 mg 群)、22.90 ng/mL (12 mg 群) 及び38.45 ng/mL (18 mg 群) であった。

【0605】

以下の表1は、表示された時点で測定した、 C_{max} に対する血漿中濃度パーセンテージの中央値を示している。

【表 1】

	Cmaxに対する血漿中濃度パーセンテージの中央値													
時間 (分)	1	2	4	7	10	15	20	30	45	60	90	120	180	240
6mg	96	98	83	56	40	22	16	10	8	4	2	1	0	N.A.
12mg	100	79	59	30	22	12	8	5	3	2	0	0	0	0
18mg	100	79	59	30	22	12	8	5	3	2	0	0	0	0

10

【0606】

薬物動態測定は、漸増用量設定に依拠した投与スキームについても実施した。実質的に同様の結果が得られた。

【0607】

5-MeO-DMT代謝産物のブホテニンについても血中濃度を測定した。ほんの少数の試料でのみ、濃度が定量下限値（LLOQ）（25 pg/ml）を上回った。15分以降、ブホテニン濃度は常にLLOQを下回った。

【0608】

漸増用量設定スキームを受けている被験者を含めた場合でも、実質的に同様の観察がなされた。

20

【0609】

実施例7 - TRDに罹患している患者における臨床試験

治療抵抗性のうつ病性障害（TRD）を有する患者において、本明細書に記載されるように吸入によって投与される、5-MeO-DMTの第1/2相臨床試験が終了した。本試験は2つのパートでデザインした。パートAは、2つの用量レベル（12mg（n=4）及び18mg（n=4））による非盲検、単一群、単回投与第1相試験であった。パートBは、5-MeO-DMTの患者内漸増用量による個別化投与計画を適用する、非盲検、単一群第2相試験であった。患者（n=8）には、1日に少なくとも1つ及び最大3つの用量（6mg、12mg及び18mg）で5-MeO-DMTを投与し、前に投与した用量で至高体験に達しなかった場合にのみ、用量を多くして投与した。パートAの主要エンドポイントは、TRD患者における5-MeO-DMTの単回投与に関する安全性及び忍容性を評価することであった。パートBの主要エンドポイントは、抑うつの重症度に対して効果を評価することであり、投与後7日目に寛解状態（MADRS合計スコアが10以下として定義される）にある患者の割合で評価した。

30

【0610】

パートAでは、両群（12mg及び18mg）において、患者4例のうち3例が少なくとも1つのADRを経験した。それら全ては軽度であり、自然に解消した。SAEは報告されなかった。

【0611】

12mg群における患者4例のうち2例（50%）、18mg群における患者4例のうち1例（25%）が、投与後7日目にMADRS寛解を示し、18mg群におけるさらなる患者1例（25%）が、投与後7日目にMADRS臨床反応を示した。7日目のベースラインからの平均MADRS変化率は、12mg群で-21.0（-65%）、18mg群で-12.8（-41%）であった。

40

【0612】

パートBでは、患者8例のうち7例（87.5%）が少なくとも1つのADRを経験した。全てのADRが自然に解消した。SAEは報告されなかった。

【0613】

主要エンドポイントが達成され、患者8例のうち7例（87.5%）が7日目にMADRS寛解を達成した（ $p < 0.0001$ ）。7日目のベースラインからの平均MADRS

50

変化率は、24.4（76％）であった。

【0614】

パートAまたはパートBのいずれにおいても、安全性臨床検査解析、バイタルサイン、精神医学的安全性評価または認知機能測定のうちいずれかにおいて、臨床的に有意な変化は認められなかった。

【0615】

結果を以下の表にまとめる。

【表2】

尺度項目	尺度	ベース ライン IDR	2/3 時 間	2/3 時間後の 改善	改善率
集中困難	MADR S	30	11	19	63.33%
無気力	MADR S	27	10	17	62.96%
感情を持てないこと	MADR S	36	12	24	66.67%
内的緊張	MADR S	26	11	15	57.69%
悲観的思考	MADR S	28	7	21	75.00%
自殺思考	MADR S	11	3	8	72.72%
罪責感	BPRS	34	14	20	58.82%
緊張	BPRS	16	11	5	31.25%
不安	BPRS	37	19	18	48.65%
情動的引きこもり	BPRS	13	8	5	38.46%
感情鈍麻	BPRS	15	11	4	26.67%

表2－A 日内個別化投与計画（IDR）に割り付けられた患者についてのMADR S及びBPRS関連項目に対して記録されたスコア。項目スコアは、IDR群における全患者（n＝8）の個々の患者スコアを合計して表したものである。最後の用量を投与してから2時間後（MADR S）または3時間後（BPRS）に評価。

【表 3】

尺度項目	尺度	ベース ライン IDR	1 日 目	1 日目にお ける改善	改善率
睡眠減少	MADR S	25	12	13	52.00%
集中困難	MADR S	30	1	29	96.67%
無気力	MADR S	27	5	22	81.48%
感情を持てないこと	MADR S	36	2	34	94.44%
内的緊張	MADR S	26	6	20	76.92%
悲観的思考	MADR S	28	4	24	85.71%
自殺思考	MADR S	11	1	10	90.91%
罪責感	BPRS	34	11	23	67.65%
緊張	BPRS	16	11	5	31.25%
不安	BPRS	37	16	21	56.76%
情動的引きこもり	BPRS	13	8	5	38.46%
感情鈍麻	BPRS	15	8	7	46.67%

表 2－B 日内個別化投与計画（IDR）に割り付けられた患者についての MADRS 及び BPRS 関連項目に対して記録されたスコア。項目スコアは、IDR 群における全患者（n＝8）の個々の患者スコアを合計して表したものである。1 日目に評価。

【表 4】

尺度項目	尺度	ベース ライン IDR	7日 目	7日目にお ける改善	改善率
睡眠減少	MADR S	25	9	16	64.00%
集中困難	MADR S	30	9	21	70.00%
無気力	MADR S	27	3	24	88.89%
感情を持てないこと	MADR S	36	6	30	83.33%
内的緊張	MADR S	26	12	14	53.85%
悲観的思考	MADR S	28	3	25	89.29%
自殺思考	MADR S	11	3	8	72.73%
罪責感	BPRS	34	10	24	70.59%
緊張	BPRS	16	10	6	37.50%
不安	BPRS	37	17	20	54.05%
情動的引きこもり	BPRS	13	8	5	38.46%
感情鈍麻	BPRS	15	8	7	46.67%

表 2－C 日内個別化投与計画（IDR）に割り付けられた患者についてのMADR S及びBPRS 関連項目に対して記録されたスコア。項目スコアは、IDR群における全患者（n＝8）の個々の患者スコアを合計して表したものである。7日目に評価。

【表 5】

尺度項目	尺度	ベース ライン 12mg	2/3 時 間	2/3 時間後 の改善	改善率
集中困難	MADR S	16	7	9	56.25%
無気力	MADR S	16	10	6	37.50%
感情を持てないこと	MADR S	16	9	7	43.75%
内的緊張	MADR S	13	2	11	84.62%
悲観的思考	MADR S	16	8	8	50.00%
自殺思考	MADR S	8	3	5	62.50%
罪責感	BPRS	18	9	9	50.00%
緊張	BPRS	14	9	5	35.71%
不安	BPRS	25	11	14	56.00%
情動的引きこもり	BPRS	13	11	2	15.38%
感情鈍麻	BPRS	11	8	3	27.27%

表 3－A 12mg 投与計画に割り付けられた患者についてのMADR S及びBPRS 関連項目に対して記録されたスコア。項目スコアは、12mg 群における全患者（n＝4）の個々の患者スコアを合計して表したものである。用量を投与してから2時間後（MADR S）または3時間後（BPRS）に評価。

【表 6】

尺度項目	尺度	ベース ライン 12mg	1 日目	1 日目にお ける改善	改善率
睡眠減少	MADR S	12	10	2	16.67%
集中困難	MADR S	16	2	14	87.50%
無気力	MADR S	16	0	16	100.00%
感情を持てないこと	MADR S	16	1	15	93.75%
内的緊張	MADR S	13	3	10	76.92%
悲観的思考	MADR S	16	7	9	56.25%
自殺思考	MADR S	8	5	3	37.50%
罪責感	BPRS	18	5	13	72.22%
緊張	BPRS	14	6	8	57.14%
不安	BPRS	25	6	19	76.00%
情動的引きこもり	BPRS	13	8	5	38.46%
感情鈍麻	BPRS	11	6	5	45.45%

表 3－B 12mg 投与計画に割り付けられた患者についての MADRS 及び BPRS 関連項目に対して記録されたスコア。項目スコアは、12mg 群における全患者（n＝4）の個々の患者スコアを合計して表したものである。1 日目に評価。

10

20

30

40

50

【表 7】

尺度項目	尺度	ベース ライン 12mg	7日目	7日目にお ける改善	改善率
睡眠減少	MADR S	12	6	6	50.00%
集中困難	MADR S	16	3	13	81.25%
無気力	MADR S	16	3	13	81.25%
感情を持てないこと	MADR S	16	1	15	93.75%
内的緊張	MADR S	13	5	8	61.54%
悲観的思考	MADR S	16	8	8	50.00%
自殺思考	MADR S	8	7	1	12.50%
罪責感	BPRS	18	5	13	72.22%
緊張	BPRS	14	6	8	57.14%
不安	BPRS	25	6	19	76.00%
情動的引きこもり	BPRS	13	6	7	53.85%
感情鈍麻	BPRS	11	5	6	54.55%

表 3-C 12mg 投与計画に割り付けられた患者についての MADRS 及び BPRS 関連項目に対して記録されたスコア。項目スコアは、12mg 群における全患者（n=4）の個々の患者スコアを合計して表したものである。7日目に評価。

【0616】

実施例 8 - 分娩後うつ病患者に 5-MeO-DMT を吸入投与した臨床試験
単一群、非盲検臨床試験には、分娩後うつ病（PPD）と臨床的に診断された成人女性患者 15 例が参加する。

【0617】

患者は、気化後吸入による、1 日の個別化 5-MeO-DMT 投与計画を受けることになる。

【0618】

より詳細には、患者は 0 日目に、5-MeO-DMT を最大 3 つの用量：6mg、12mg、及び 18mg で投与されることになる。

1. 全患者に初回用量 6mg の 5-MeO-DMT を投与する。
2. 第 2 の用量（12mg）は、以下の場合にのみ投与する：
 - a. 6mg 投与後に至高体験（合計スコア・75）が達成されなかった場合、及び
 - b. 試験医師により、6mg 用量が安全かつ忍容性が良好であるとされた場合、
 - c. 前用量によるあらゆる精神活性作用（PSE）が弱まっている場合、及び
 - d. 試験医師により、投与前のバイタルパラメータ及び 1 秒努力呼気肺活量（FEV1）が正常範囲内であるか、または正常範囲外であっても臨床的に有意でないとされた場合。
3. 同様に、第 3 の用量（18mg）は、以下の場合にのみ投与する：
 - a. 12mg 投与後に至高体験（合計スコア・75）が達成されなかった場合、及び

- b. 試験医師により、12mg用量が安全かつ忍容性が良好であるとされた場合、及び
 - c. 前用量によるあらゆるPSEが弱まっている場合、及び
 - d. 試験医師により、投与前のバイタルパラメータ及び1秒努力呼気肺活量（FEV1）が正常範囲内であるか、または正常範囲外であっても臨床的に有意でないと考えられた場合。
- 【0619】

患者は、至高幻覚体験（患者により点数化される視覚的アナログスケールのPEスケールに基づく）、鎮静、及び他のエンドポイントについて、投与後に評価されることになる。追跡調査来院は、投与日から1日後、及び7日後に予定している。

【0620】

臨床試験への参加が検討される全ての患者は、以下の基準を満たさなければならない： 10

1. スクリーニング時の年齢が18～45歳の範囲（両端を含む）にある女性。
2. スクリーニング時の体格指数（BMI）が18.5～35kg/m²の範囲（両端を含む）にある。
3. 試験の精神科医または公認心理士による評価で、PPDの試験基準を満たす：

a. 精神疾患簡易構造化面接法（MINI）により認められた、精神病性の特徴を伴わない大うつ病性障害と診断され、周産期の発症が、妊娠以降に生じ、かつ分娩後の最初の4週間までに生じたものである。

b. スクリーニング時及び0日目の投与前に、Montgomery-Asbergうつ病評価尺度（MADRS）の合計スコアが28以上である。

6. スクリーニング時に授乳を中止していなければならないこと、またはスクリーニング時でもまだ授乳中もしくは能動的に母乳育児中である場合、0日目の試験薬投与の直前から最終投与後24時間に至るまで、一時的に母乳育児を中止し、その24時間の間、母乳全ての搾乳及び廃棄は必要に応じて行うが、母乳育児を再開する前に、最終投与後2.5時間及び最終投与後24時間の時点での搾乳／廃棄を組み入れる必要があることに同意しなければならない。 20

4. 投与前30日間及び5-MeO-DMT投与後90日間、完全禁欲すること（異性間性交を完全に避ける）または効果の高い（失敗率<1%）医学的に受け入れられた避妊法を使用することに同意しなければならない。患者は、スクリーニング時及び試験前日（-1日目）に妊娠反応が陰性でなければならない。

5. 他の抗うつ薬または不安薬療法の開始を試験が終了してから7日目まで延期する意思があり、試験中いかなる精神療法も変更しないでおくことに同意している。 30

【0621】

以下の主要除外基準のいずれかに該当する患者候補は、本試験への参加から除外されることになる：

1. 既往歴、精神医学的評価、及びMINI評価に基づき、現在または過去に、双極性障害、躁病または軽躁病エピソード、精神病性障害、大うつ病性障害（MDD）または精神病性の特徴を伴う他の気分障害、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害（PTSD）、自閉症スペクトラム障害、境界性パーソナリティ障害、統合失調症、妄想性障害、妄想性パーソナリティ障害、統合失調性感情障害、臨床的に重大な知的障害、または患者が試験に不適当であると試験医師が判断するものとなる任意の他の併存精神疾患と診断されている。 40

2. 現在または過去に双極性障害、精神病性障害、または精神病性の特徴を伴う他の気分障害（MDDを含む）と診断されている1人以上の1親等または2親等の親族を有する。

3. 既往歴、精神医学的評価、ならびにコロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）に基づく自殺念慮及び自殺行動の評価に基づいて、試験の精神科医または公認心理士が判断する、自殺の重大なリスクがある。

4. 投与前14日以内または5半減期以内（いずれか長い方）に、抗うつ薬療法を受けている（例外：フルオキセチンの場合は過去5週間以内）。

5. 投与前14日以内または5半減期以内（いずれか長い方）に、モノアミン酸化酵素阻害（MAOI）活性を有する任意の他の薬物療法を受けている。 50

6. 前に幻覚誘発薬または幻覚薬（例えば、シロシビン、*Psilocybe*属菌のマッシュルーム、5-MeO-DMT、DMT、アヤワスカ、LSD、メスカリン）で重大な有害反応を経験していると試験医師に判断されている。

7. 5-MeO-DMTに対する既知のアレルギーまたは過敏症、あるいは任意の他の禁忌を有する。

8. 患者が試験に不適當であると試験医師が判断するもとなる任意の臨床的に重大な病状（例えば、重度の感染症、肺疾患、管理されていない高血圧、妊娠中または出生後期間における妊娠高血圧症候群の新規発症（例えば、妊娠高血圧、妊娠高血圧腎症一子癇、加重型妊娠高血圧腎症）、管理されていない糖尿病、重度の心血管疾患、重度の肝不全または腎不全、重度の脳障害（発作性疾患、脳卒中、認知症、神経変性疾患、髄膜炎、脳炎、及び意識消失を伴う頭部外傷を含む））を、現在または過去に有している。

9. 患者が試験に不適當であると試験医師が判断するもとなる任意の薬物療法または他の物質を受けている。

10. 患者が試験に不適當であると試験医師が判断するもとなる、身体検査、バイタルサイン、ECG、または臨床検査パラメータにおける臨床的に重大な異常がある。

11. スクリーニング時または試験前日（-1日目）に妊娠反応が陽性である患者が、妊娠している場合、または試験期間中及び5-MeO-DMT投与後90日までに妊娠する予定である場合。

12. スクリーニング前6ヶ月以内にDSM-5の薬物またはアルコール使用障害がある患者。

【0622】

試験の主要目的は、PPDを有する成人女性患者における、6mg、12mg及び18mgの5-MeO-DMTでの1日個別化投与計画で、抗うつ効果の発現及び7日間の持続性を決定することである。

【0623】

副次的目的は、PPDを有する成人女性患者における、6mg、12mg及び18mgの5-MeO-DMTでの1日個別化投与計画で、抗うつ効果、抗不安効果、母性行動に対する効果、安全性及び忍容性、精神活性作用（PSE）の強度及び持続時間、認知の転帰に対する影響を決定することである。

【0624】

探索的目的は、PPDを有する成人女性患者において、6mg、12mg及び18mgの5-MeO-DMTでの1日IDRで用量を投与した後、母乳、血液及び尿中の5-MeO-DMT及び代謝産物（ブホテニン及び5-メトキシインドール-3-酢酸（5-MIAA））の量を、LC/MS/MSで測定することによって決定することである（代謝産物の同定スクリーニングは必要に応じて実施され得る）。

【0625】

本研究の主要エンドポイントは5-MeO-DMTの抗うつ効果の評価であり、これは7日目にMADRSで評価した、ベースラインからの変化率によるものである。

【0626】

副次的エンドポイントには、以下によって評価した5-MeO-DMTの抗うつ効果を含めている：

- ・以下によって評価した5-MeO-DMTの抗うつ効果：
- ・0日目における試験薬の最終投与2時間後、ならびに1日目及び7日目に、寛解状態（MADRS・10）にある患者の割合、
- ・0日目における試験薬の最終投与2時間後、及び1日目に評価した、MADRSにおけるベースラインからの変化率、
- ・0日目における試験薬の最終投与2時間後、ならびに1日目及び7日目での反応者（MADRS合計スコアにおけるベースラインからの低下率が・50%）の割合、
- ・0日目における試験薬の最終投与2時間後、ならびに1日目及び7日目での臨床全般印象度－重症度（CGI-S）におけるベースラインからの変化率、

10

20

30

40

50

- ・母体機能のバーキン指数（BIMF）合計スコア及びサブスケールスコアにおける、7日目までのベースラインからの変化率により評価した母性行動に対する効果、
- ・試験前日（-1日目）、試験薬の最終投与1時間後、退院時、0日目の夕方、ならびに1日目及び7日目に得た母乳中の5-MeO-DMT及びブホテニン曝露量、
- ・試験前日（-1日目）、試験薬の最終投与1時間後、退院時、1日目及び7日目に得た血液中の5-MeO-DMT及びブホテニン曝露量、
- ・以下によって評価した5-MeO-DMTの安全性及び忍容性：
- ・治療下で発現した有害事象（TEAE）の報告、
- ・ECG、バイタルサイン、安全性臨床検査、最大呼気流量測定におけるベースラインからの臨床的に有意な変化率、
- ・各投与後（PSEが弱まった時点及び各試験薬の投与60分後）及び0日目の退院時評価の一環としての鎮静評価（Modified Observer's Assessment of Alertness and Sedation scale [MOAAS]）、
- ・0日目の退院時評価の一環として、ならびに1日目及び7日目に評価した、臨床診断解離性尺度（CADSS）におけるベースラインからの変化率、
- ・0日目の退院時評価の一環として、ならびに1日目及び7日目に評価した、簡易精神症状評価尺度（BPRS）におけるベースラインからの変化率、
- ・0日目の退院時評価の一環として、ならびに1日目及び7日目に評価した、C-SSRSにおけるベースラインからの変化率、
- ・0日目の退院時評価の一環として、ならびに1日目及び7日目に評価した、YMRSにおけるベースラインからの変化率、
- ・各投与の30～60分後、PSEが弱まった時点で報告された、患者が経験したPSE、
- ・至高体験（PE）の達成（PEスケール合計スコア・75）を評価するためのPEスケールを用いたPSE評価、
- ・Challenging Experience Questionnaire（CEQ）、
- ・Mystical Experience Questionnaire（MEQ-30）、
- ・試験薬の投与からPSEが弱まった（試験医師及び患者により点数化される）時点までの時間として定義されるPSEの持続時間（各投与30～60分後に終わる）。

10

20

30

40

【0627】

これまでのところ、精神科医によって診断された分娩後うつ病を有する患者1例が、臨床試験に組み入れられている。診断は、精神疾患簡易構造化面接法（MINI）（v7.0.2）により認められた、精神病性の特徴を伴わない大うつ病性障害であり、周産期の発症が、妊娠以降に生じ、かつ分娩後の最初の4週間までに生じたものであった。当該患者は第3子を出産後、分娩後うつ病と診断された。患者は予定された全ての日の来院を終えた。吸入手順は患者により適切に行われ、吸入に関連した有害事象はなく、忍容性が良好であった。

【0628】

結果

5-MeO-DMTの投与直後に、臨床的に関連のない心拍数及び血圧の上昇が一時的に生じたことを除き、バイタルパラメータにおいて他に注目すべき変化は生じなかった。ECG（投与3時間後）及び安全性臨床検査解析（7日目）、CADSS（3時間後、1日目及び7日目）の評価についても目立ったことはなかった。報告された数少ない有害事象（痙攣性左腹部痛及び頭痛、両方とも0日目）は軽度であり、持続時間が短く、試験終了までに自然に解消した。

【0629】

幻覚体験の強度に関して、名目用量6mgでの曝露に応じて達成されたPESスコアの

50

記録は17.3であった。このスコアから、個別化投与計画のデザインに従って、後続の12mgの高用量投与に進む必要性が指し示された。この用量で達成されたPESスコアは85.7であり、・75であったことから、この患者で至高幻覚体験が発現し、IDRが完了したことが示された。

【0630】

重要なことに、本患者では薬物投与2時間後の最も早い評価時点において、MADRSで評価した抑うつ症状の大幅な改善が報告され、その効果は経時的に維持された（表4）。本患者はMADRS反応（ベースラインから少なくとも50%の改善）及びMADRS寛解（MADRS合計スコア10以下）の標準的基準も満たした。

【表8-1】

10

表4 - MADRS/BPRSスコア表

尺度項目	ベースライン	2時間 (MADRS)、退院 (BPRS)	1日目	7日目	改善		
					2時間、 退院	1日目	7日目
MADRS							
言葉で表現された悲しみ	4	0	0	0	4	4	4
外見に表出される悲しみ	5	0	0	0	5	5	5
内的緊張	5	0	0	1	5	5	4
睡眠減少	5	5	0	0	0	5	5
食欲減退	0	0	0	0	0	0	0
集中困難	0	0	0	0	0	0	0
無気力	3	0	0	0	3	3	3
感情を持たないこと	3	0	0	0	3	3	3
悲観的思考	4	0	0	0	4	4	4
自殺思考	0	0	0	0	0	0	0
総 MADRS	29	5	0	1	24	29	28
BPRS							
心気症	6	1	1	1	5	5	5
不安	7	1	1	1	6	6	6
情動的引きこもり	5	1	1	1	4	4	4
概念の統合障害	1	1	1	1	0	0	0
罪責感	6	1	1	1	5	5	5
緊張	6	1	1	1	5	5	5
衝動性と不自然な姿勢	1	1	1	1	0	0	0
誇大性	1	1	1	1	0	0	0
抑うつ気分	6	1	1	1	5	5	5
敵意	1	1	1	1	0	0	0
猜疑心	1	1	1	1	0	0	0
幻覚による行動	1	1	1	1	0	0	0
運動遅滞	1	1	1	1	0	0	0

20

30

40

50

【表 8 - 2】

非協調性	1	1	1	1	0	0	0
異様な思考内容	1	1	1	1	0	0	0
感情鈍麻	1	1	1	1	0	0	0
興奮	2	1	1	1	1	1	1
見当喪失	1	1	1	1	0	0	0

10

【0631】

特に、いくつかのMADRS項目で著しい改善が示された。その項目については表4で概説している。患者のベースラインスコアは、いくつかの項目に関して症状がないことを反映し（食欲減退、集中困難、自殺思考）、重度の症状を反映するスコアの項目（例えば、睡眠減少、内的緊張）では著しい改善が見られた。

【0632】

同様に、心気症、不安、情動的引きこもり、罪責感及び緊張を含む、いくつかのBPRS項目においても改善が見られた。

【0633】

更に、母体機能の改善は、表5に概説するように、7日目に記録されたBIMFスコアの改善によって証明され、合計スコアは14%改善して92から105となった（可能な合計120のうち）。

20

【0634】

Barkin et al. によって定義される母体機能のいくつかの機能領域も評価した。各機能領域の改善については表6でより詳細に概説する。

【0635】

ここでは、セルフケア、精神的充足、及び管理の顕著な改善が達成され、改善率は18%（管理）から（44%）%（セルフケア）までに及ぶ。これらの改善は、MADRSによって評価される抑うつ項目の改善と母体機能の改善との間の関係を強化する。

【0636】

患者のスコアは治療前で既に比較的高かったことに留意されたい。いくつかの機能領域では、スコアは最大値であるか、または最大値に近く（表6を参照）、そのため治療による改善の範囲は限られていた。

30

40

50

【表 9 - 1】

表 5 - B I M F スコアの表

番号	BIMF 項目	0 日 目	7 日 目	Δ (7 日 目)
1	自分は良い母である	6	6	0
2	自分は休息したように感じる	0	2	2
3	自分は自分の赤ちゃんに栄養を与えるために選択した方法（哺乳瓶もしくは乳房のいずれか、またはその両方）に満足している	6	6	0
4	自分の赤ちゃん自分とは互いに理解し合っている	5	5	0
5	自分はリラックスして赤ちゃんとの時間を楽しむことができる。	5	6	1
6	生活の中に、自分に休息が必要なときに赤ちゃんの世話をしてくれる信頼できる人がいる	6	6	0
7	自分は信頼できる友人または親族に赤ちゃんの世話をしてもらうことに抵抗がない（赤ちゃんの父親またはパートナーを含む場合がある）	6	6	0
8	自分は成人との相互作用を十分に得ている	6	6	0
9	自分は他人から十分な励ましを受けている	5	6	1
10	自分の赤ちゃんの世話については、自分自身の感覚（直感）を信頼している	5	6	1
11	自分は毎週自分のために何かをする少しの時間を取っている	5	6	1
12	自分の赤ちゃんの身体的ニーズ（授乳、おむつ交換、医師の予約）を十分に管理している。	6	6	0
13	自分の身体的ニーズ（食事、シャワーなど）を十分に管理している。	4	5	1
14	自分は赤ちゃんの健康及び幸福に関して正しい決定を下している	6	6	0
15	赤ちゃん及び自分は日課を身に付けている	5	6	1

10

20

30

40

50

【表 9 - 2】

16	自分は（母親としての）他人の評価を気にしている	3	5	2
17	自分は赤ちゃんの世話及び自分のその他の責任を果たすことができる	5	5	0
18	不安または心配が育児能力を妨げることが多い	2	5	3
19	時が経つにつれて自分は赤ちゃんの世話が上達している	0	1	1
20	新しい母親として自分がしている仕事に満足している	6	5	-1
	合計	92	105	13

10

【表 1 0】

表 6 - B I M F 機能領域スコアの表

機能領域	関連する B I M F 項目	スコア				
		可能な 最大値	0 日 目	7 日 目	Δ(7 日 目)	改善%
セルフケア	2、11、13	18	9	13	4	44.44%
乳児のケア	12、14	12	12	12	0	0.00%
母子相互作用	4、5、15	18	15	17	2	13.33%
精神的充足	1、2、3、5、7、 10、11、16、18、 20	60	44	53	9	20.45%
社会的支援	6、8、9	18	17	18	1	5.88%
管理	7、11、13、14、 17、18	36	28	33	5	17.86%
適応	17、19	12	5	6	1	20.00%

20

30

【 0 6 3 7】

要約及び結論

40

A．5-MeO-DMTを6mg、続いて5-MeO-DMTを12mg吸入投与する個別化投与計画は、忍容性が良好であり、正式に分娩後うつ病と診断された患者において、驚くべき非常に有意な臨床反応を誘発した。

B．臨床反応は、5-MeO-DMT投与後2時間以内に急速に生じる。このような急速な発現は珍しいことであり、一般に効果が示されるまでに4～6週間かかる従来のクラスの抗うつ薬（三環系抗うつ薬、モノアミン酸化酵素阻害薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）、セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬（SNRI）、及びその他の物を含む）では見られない。

C．IDRによって、患者は5-MeO-DMT投与後2時間以内に臨床的寛解を経験した。このことは、分娩後うつ病に対して承認されているどの治療法よりも、また、これま

50

でに試験された全ての幻覚剤よりもはるかに優れている。

D. 有意な臨床反応が7日間の追跡調査期間にわたって持続したが、5-MeO-DMTは1回投与しただけであり、この時間枠においては、体内にはもはや効果があるほどには存在しない（上記の実施例6の薬物動態データを参照）。この観察結果は、5-MeO-DMTの優れた臨床プロファイルを裏付けるものであり、都合の良い投与間隔を可能にするものである。

E. 抗うつ効果に加えて、他の症状（心気症、情動的引きこもり、不安、罪責感及び緊張等）を評価するエンドポイントも肯定的な影響を受けたことから、他の精神障害を有する患者における5-MeO-DMTの使用が支持された。

F. 抗うつ効果に加えて、セルフケア、精神的充足及び管理など、BIMFを使用して評価される、母体機能を評価するエンドポイントも肯定的な影響を受けた。これは、その中核的な抑うつ症状の改善だけでなく、PPDに罹患する患者に対する5-MeO-DMTの追加の利点を裏付けるものである。

10

【0638】

明確に示された態様から、5-MeO-DMTは、本発明に従って使用された場合、分娩後うつ病に対して承認されている薬物療法及びこれまでに試験された全ての幻覚剤と比較して、有意に改善された有効性プロファイルを有していることが示される。

【0639】

急性幻覚効果の持続期間が短いこと、及び安全性プロファイルが望ましいことと併せて、これらのデータは、分娩後うつ病患者において改善された精神活性療法を提供するための技術的問題が本発明によって解決されることを示している。

20

【0640】

実施例9 ー 双極性II型障害を有する患者に5-MeO-DMTを吸入投与した臨床試験

単一群、非盲検臨床試験には、双極性II型障害及び進行中の大うつ病エピソードを有する成人患者15例が参加する。

【0641】

現在抗うつ薬療法を受けている患者は、かかる療法を中止するか、または経時的に漸減する必要がある。

【0642】

患者は、気化後吸入による、1日の個別化5-MeO-DMT投与計画を受けることになる。

30

【0643】

より詳細には、患者は投与日（0日目）に、5-MeO-DMTを最大3つの用量：6mg、12mg、及び18mgで投与されることになる。

1. 全患者に初回用量6mgの5-MeO-DMTを投与する。

2. 第2の用量（12mg）は、以下の場合にのみ投与する：

a. 6mg投与後に至高体験（PES合計スコア・75）が達成されなかった場合、及び

b. 6mg用量が安全かつ忍容性が良好であった場合、

3. 同様に、第3の用量（18mg）は、以下の場合にのみ投与する：

40

a. 12mg投与後に至高体験（PES合計スコア・75）が達成されなかった場合、及び

b. 12mg用量が安全かつ忍容性が良好であった場合。

【0644】

患者は、患者により点数化される上記PESに基づく至高幻覚体験、鎮静、及び他のエンドポイントについて、投与後に評価されることになる。追跡調査来院は、投与日から1日後、及び7日後に予定している。

【0645】

患者の選択は以下の主要組み入れ基準に基づいて行う：

1. 臨床試験の性質を理解し、試験に関連するあらゆる行為の実施前に、現地の規制に従

50

って、署名及び日付が記された書面によるインフォームドコンセントを提供している。

2. スクリーニング時の年齢が18～64歳の範囲（両端を含む）にある男性または女性。

3. 試験の精神科医または公認の臨床心理士による評価で、双極性ⅠⅡ型障害の試験基準を満たし、大うつ病エピソードを経験している：

a. 双極性ⅠⅡ型障害に対するDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)の診断基準を満たし、精神疾患簡易構造化面接法(MINI)により、進行中の大うつ病性障害エピソードが確認されている、

b. スクリーニング時及び0日目の第1の投与前に、Montgomery-Asberg うつ病評価尺度(MADRS)の合計スコアが24以上である。

4. スクリーニング時及び0日目の第1の投与前に、ヤング躁病評価尺度(YMRS)の合計スコアが8以下である。

5. 試験中、いかなる精神療法も変更しないでおき、いかなる新たな精神活性薬療法も開始しないことに同意している。

6. 女性患者は、手術により不妊であるか（子宮摘出、卵管結紮、または両側卵巣摘出（スクリーニングの6ヶ月前に））、または最近の2年間は閉経後無月経でなければならない、あるいは、5-MeO-DMT投与前30日間及び投与後90日間は、完全禁欲（異性間性交を完全に避ける）したままであるか、または効果の高い（失敗率<1%）医学的に受け入れられた避妊法（両側卵管結紮／閉塞、排卵を抑制するホルモン避妊薬、子宮内避妊器具（ホルモン放出子宮内避妊器具／システムを含む）が挙げられるがこれらに限定されない）を使用していなければならない、スクリーニング時の血清妊娠検査が陰性であり、かつ試験前日（-1日目）の尿妊娠検査が陰性でなければならない。

7. 男性患者は、予防的避妊法（すなわち、殺精子剤を含むコンドームまたは禁欲）を用いなければならない、5-MeO-DMT投与後30日間は精子を提供してはならない。

【0646】

以下の主要除外基準のいずれかに該当する患者候補は、本試験への参加から除外されることになる：

1. 既往歴、精神医学的評価、及びMINI評価に基づき、現在または過去に、双極性Ⅰ型障害、躁病エピソード、精神病性障害、大うつ病性障害(MDD)または精神病性の特徴を伴う他の気分障害、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害(PTSD)、自閉症スペクトラム障害、境界性パーソナリティ障害、統合失調症、妄想性障害、妄想性パーソナリティ障害、統合失調性感情障害、臨床的に重大な知的障害、または患者が試験に不適当であると試験医師が判断するものになる任意の他の併存精神疾患と診断されている。

2. 現在または過去に精神病性障害、双極性Ⅰ型障害、または精神病性の特徴を伴うMDDと診断されている1人以上の1親等または2親等の親族を有する。

3. 以下によって定義される重大な自殺リスクを有する：(a) 過去1年以内、スクリーニング期間中、またはベースライン時に、C-SSRSの項目4または5で裏付けられた自殺念慮、または(b) 過去1年以内の自殺行動、または(c) 臨床面接における重大な自殺リスクの臨床的評価、または(d) 過去1年以内の非自殺自傷行為。

4. 投与前7日以内または5半減期以内（いずれか長い方）に、抗うつ薬療法を受けている（例外：フルオキセチンの場合は過去5週間以内）。

5. 投与前14日以内または5半減期以内（いずれか長い方）に、モノアミン酸化酵素阻害(MAOI)活性を有する薬物療法を受けている。

6. 投与前14日以内（リチウムでは28日以内）または5半減期以内（いずれか長い方）に、気分安定薬療法（例えば、ラモトリジン、バルプロ酸塩、非定型抗精神病薬）を受けたことがあるか、またはスクリーニング時に気分安定薬療法を受けている、あるいは本研究中に気分安定薬療法が必要と予想される（試験医師の判断による）。

7. 前に幻覚誘発薬または幻覚薬で重大な有害反応を経験していると試験医師に判断されている。

8. 5-MeO-DMTに対する既知のアレルギーまたは過敏症、あるいは任意の他の禁忌を有する。

9. 試験結果の解釈を妨げる可能性がある、患者の健康リスクとなる、またはそれ以外では、患者が試験に不適当であると試験医師が判断するものとなる、任意の臨床的に重大な病状（例えば、重度の感染症、重度の肺疾患、管理されていない高血圧、管理されていない糖尿病、重度の心血管疾患、重度の肝不全または腎不全、重度の脳障害（発作性疾患、脳卒中、認知症、神経変性疾患、髄膜炎、脳炎、及び意識消失を伴う頭部外傷を含む））を、現在または過去に有している。

10. 患者が試験に不適当であると試験医師が判断するものとなる任意の薬物療法または他の物質を受けている。

11. 患者が試験に不適当であると試験医師が判断するものとなる、身体検査、バイタルサイン、心電図（ECG）、または臨床検査パラメータにおける臨床的に重大な異常がある。

12. スクリーニング時または試験前日（-1日目）に妊娠反応が陽性である女性患者が、妊娠している場合または授乳中である場合、あるいは試験期間中及び5-MeO-DMT投与後30日までに妊娠する予定である場合。

13. スクリーニング前6ヶ月以内にDSM-5のアルコールまたは物質使用障害（タバコまたはカフェイン使用障害を除く）がある患者。

【0647】

試験の主要目的は、双極性II型障害及び進行中の大うつ病エピソードを有する患者における、6mg、12mg及び18mgの5-MeO-DMTでの1日個別化投与計画で、抗うつ効果の発現及び持続性を決定することである。副次的目的は、双極性II型障害及び進行中の大うつ病エピソードを有する患者における、6mg、12mg及び18mgの5-MeO-DMTでの1日個別化投与計画で、抑うつ症状及び全体的な臨床状態に対する効果、安全性及び忍容性、精神活性作用（PSE）の強度及び持続時間、睡眠の質に対する影響、認知の転帰に対する影響を決定することである。

【0648】

本研究の主要エンドポイントは5-MeO-DMTの抗うつ効果の評価であり、これは7日目にMADRSで評価した、ベースラインからの変化率によるものである。

【0649】

副次的エンドポイントには、以下が含まれる：

- 以下によって評価した、吸入投与による5-MeO-DMTの抗うつ効果：
 - ・ 0日目における試験薬の最終投与2時間後、ならびに1日目及び7日目に、寛解状態（MADRS・10）にある患者の割合、
 - ・ 0日目における試験薬の最終投与2時間後、及び1日目に評価した、MADRSにおけるベースラインからの変化率、
 - ・ 0日目における試験薬の最終投与2時間後、ならびに1日目及び7日目での反応者（MADRS合計スコアにおけるベースラインからの低下率が・50%）の割合、
 - ・ 0日目における試験薬の最終投与2時間後、ならびに1日目及び7日目でのCGI-Sにおけるベースラインからの変化率、
 - ・ 1日目及び7日目でのBDRSにおけるベースラインからの変化率。
- ・ 以下によって評価した、吸入投与による5-MeO-DMTの安全性及び忍容性：
 - ・ 治療下で発現した有害事象（TEAE）の報告、
 - ・ ECG、バイタルサイン、安全性臨床検査及び肺活量測定検査におけるベースラインからの臨床的に有意な変化率、
 - ・ 各投与後（PSEが弱まった時点及び各試験薬の投与60分後）及び0日目の退院時評価の一環としての鎮静評価（Modified Observer's Assessment of Alertness and Sedation scale [MOAAS]）、
 - ・ 躁病または軽躁病の有害事象（AE）の発生率（躁病／軽躁病に対するDSM-5基準

10

20

30

40

50

を用いて評価)、

- ・ 0日目の退院時評価の一環として、ならびに1日目及び7日目に評価した、Y M R Sにおけるベースラインからの変化率、
- ・ 0日目の退院時評価の一環として、ならびに1日目及び7日目に評価した、臨床診断解離性尺度 (C A D S S) におけるベースラインからの変化率、
- ・ 0日目の退院時におけるC l i n i c a l A s s e s s m e n t o f D i s c h a r g e R e a d i n e s s (C A D R) を用いた患者の退院準備性の評価、
- ・ 0日目の退院時評価の一環として、ならびに1日目及び7日目に評価した、簡易精神症状評価尺度 (B P R S) におけるベースラインからの変化率、
- ・ コロンビア自殺評価分類アルゴリズム (C - C A S A) に基づくC - S S R S分類。
- ・ 各投与の30～60分後、P s Eが弱まった時点で報告された、患者が経験したP s E
- 、
- ・ 至高体験 (P E) の達成 (P Eスケール (P E S) 合計スコア・75) を評価するためのP E Sを用いたP s E評価、
- ・ C h a l l e n g i n g E x p e r i e n c e Q u e s t i o n n a i r e (C E Q) 、
- ・ M y s t i c a l E x p e r i e n c e Q u e s t i o n n a i r e (M E Q - 30) 。
- ・ 試験薬の投与からP s Eが弱まった時点までの時間として定義されるP s Eの持続時間 (各投与30～60分後に終わる) 。
- ・ ピッツバーグ睡眠質問票 (P S Q I) における、試験前日 (-1日目) から1日目及び7日目までの変化率で評価した、睡眠の質に対する影響。
- ・ 以下における、試験前日 (-1日目) から0日目の退院、1日目及び7日目までの変化率で評価した、認知の転帰に対する影響：
- ・ R a p i d V i s u a l I n f o r m a t i o n P r o c e s s i n g (R V P) 検査、
- ・ V e r b a l R e c o g n i t i o n M e m o r y (V R M) 検査、
- ・ 空間ワーキングメモリー (S W M) 検査、
- ・ 数文字符号置換検査 (D S S T) 。

10

20

30

【0650】

実施例10 — 双極性II型障害を有する患者に5-MeO-DMTを静脈内注射投与した臨床試験—仮想実施例

臨床試験には、双極性II型障害及び進行中の大うつ病エピソードを有する成人患者が参加する。

【0651】

現在抗うつ薬療法を受けている患者は、かかる療法を中止するか、または経時的に漸減する必要がある。

【0652】

患者は、静脈内注射による、1日の個別化5-MeO-DMT投与計画を受けることになる。5-MeO-DMTは、その臭化水素酸塩及び静脈内注射用の製剤の形態で提供される。下記で言及される5-MeO-DMTの投与量は、遊離塩基の重量量に関連し、5-MeO-DMTの臭化水素酸塩の投与量は、等モル量が使用されると仮定して計算され得ることが理解される。

40

【0653】

より詳細には、患者は投与日 (0日目) に、5-MeO-DMTを最大3つの用量：2mg、5mg、及び8mgで投与されることになる。

1. 全患者に初回用量2mgの5-MeO-DMTを投与する。

2. 第2の用量 (5mg) は、以下の場合にのみ投与する：

a. 2mg投与後に至高体験 (P E S合計スコア・75) が達成されなかった場合、及び

b. 2mg用量が安全かつ忍容性が良好であった場合。

50

3. 同様に、第3の用量（8mg）は、以下の場合にのみ投与する：

- a. 5mg投与後に至高体験（PES合計スコア・75）が達成されなかった場合、及び
- b. 5mg用量が安全かつ忍容性が良好であった場合、

【0654】

患者は、患者により点数化される上記PESに基づく至高幻覚体験、鎮静、及び他のエンドポイントについて、投与後に評価されることになる。追跡調査来院は、投与日から1日後、及び7日後に予定している。

【0655】

患者の選択は以下の主要組み入れ基準に基づいて行う：

1. 臨床試験の性質を理解し、試験に関連するあらゆる行為の実施前に、現地の規制に従って、署名及び日付が記された書面によるインフォームドコンセントを提供している。

2. スクリーニング時の年齢が18～64歳の範囲（両端を含む）にある男性または女性。

3. 試験の精神科医または公認の臨床心理士による評価で、双極性II型障害の試験基準を満たし、大うつ病エピソードを経験している：

a. 双極性II型障害に対するDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders（DSM-5）の診断基準を満たし、精神疾患簡易構造化面接法（MINI）により、進行中の大うつ病性障害エピソードが確認されている、

b. スクリーニング時及び0日目の第1の投与前に、Montgomery-Asbergうつ病評価尺度（MADRS）の合計スコアが24以上である。

4. スクリーニング時及び0日目の第1の投与前に、ヤング躁病評価尺度（YMRS）の合計スコアが8以下である。

5. 試験中、いかなる精神療法も変更しないでおき、いかなる新たな精神活性薬療法も開始しないことに同意している。

6. 女性患者は、手術により不妊であるか（子宮摘出、卵管結紮、または両側卵巣摘出（スクリーニングの6ヶ月前に））、または最近の2年間は閉経後無月経でなければならず、あるいは、5-MeO-DMT投与前30日間及び投与後90日間は、完全禁欲（異性間性交を完全に避ける）したままであるか、または効果の高い（失敗率<1%）医学的に受け入れられた避妊法（両側卵管結紮／閉塞、排卵を抑制するホルモン避妊薬、子宮内避妊器具（ホルモン放出子宮内避妊器具／システムを含む）が挙げられるがこれらに限定されない）を使用していなければならない、スクリーニング時の血清妊娠検査が陰性であり、かつ試験前日（-1日目）の尿妊娠検査が陰性でなければならない。

7. 男性患者は、予防的避妊法（すなわち、殺精子剤を含むコンドームまたは禁欲）を用いなければならない、5-MeO-DMT投与後30日間は精子を提供してはならない。

【0656】

以下の主要除外基準のいずれかに該当する患者候補は、本試験への参加から除外されることになる：

1. 既往歴、精神医学的評価、及びMINI評価に基づき、現在または過去に、双極性II型障害、躁病エピソード、精神病性障害、大うつ病性障害（MDD）または精神病性の特徴を伴う他の気分障害、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害（PTSD）、自閉症スペクトラム障害、境界性パーソナリティ障害、統合失調症、妄想性障害、妄想性パーソナリティ障害、統合失調性感情障害、臨床的に重大な知的障害、または患者が試験に不適当であると試験医師が判断するものになる任意の他の併存精神疾患と診断されている。

2. 現在または過去に精神病性障害、双極性II型障害、または精神病性の特徴を伴うMDDと診断されている1人以上の1親等または2親等の親族を有する。

3. 以下によって定義される重大な自殺リスクを有する：（a）過去1年以内、スクリーニング期間中、またはベースライン時に、C-SSRSの項目4または5で裏付けられた自殺念慮、または（b）過去1年以内の自殺行動、または（c）臨床面接における重大な自殺リスクの臨床的評価、または（d）過去1年以内の非自殺自傷行為。

4. 投与前7日以内または5半減期以内（いずれか長い方）に、抗うつ薬療法を受けている（例外：フルオキセチンの場合は過去5週間以内）。
5. 投与前14日以内または5半減期以内（いずれか長い方）に、モノアミン酸化酵素阻害（MAOI）活性を有する薬物療法を受けている。
6. 投与前14日以内（リチウムでは28日以内）または5半減期以内（いずれか長い方）に、気分安定薬療法（例えば、ラモトリジン、バルプロ酸塩、非定型抗精神病薬）を受けたことがあるか、またはスクリーニング時に気分安定薬療法を受けている、あるいは本研究中に気分安定薬療法が必要と予想される（試験医師の判断による）。
7. 前に幻覚誘発薬または幻覚薬で重大な有害反応を経験していると試験医師に判断されている。
8. 5-MeO-DMTに対する既知のアレルギーまたは過敏症、あるいは任意の他の禁忌を有する。
9. 試験結果の解釈を妨げる可能性がある、患者の健康リスクとなる、またはそれ以外では、患者が試験に不適当であると試験医師が判断するものとなる、任意の臨床的に重大な病状（例えば、重度の感染症、重度の肺疾患、管理されていない高血圧、管理されていない糖尿病、重度の心血管疾患、重度の肝不全または腎不全、重度の脳障害（発作性疾患、脳卒中、認知症、神経変性疾患、髄膜炎、脳炎、及び意識消失を伴う頭部外傷を含む））を、現在または過去に有している。
10. 患者が試験に不適当であると試験医師が判断するものとなる任意の薬物療法または他の物質を受けている。
11. 患者が試験に不適当であると試験医師が判断するものとなる、身体検査、バイタルサイン、心電図（ECG）、または臨床検査パラメータにおける臨床的に重大な異常がある。
12. スクリーニング時または試験前日（-1日目）に妊娠反応が陽性である女性患者が、妊娠している場合または授乳中である場合、あるいは試験期間中及び5-MeO-DMT投与後30日までに妊娠する予定である場合。
13. スクリーニング前6ヶ月以内にDSM-5のアルコールまたは物質使用障害（タバコまたはカフェイン使用障害を除く）がある患者。

【0657】

試験の主要目的は、双極性II型障害及び進行中の大うつ病エピソードを有する患者における、2mg、5mg及び8mgの5-MeO-DMTでの1日個別化投与計画で、抗うつ効果の発現及び持続性を決定することである。副次的目的は、双極性II型障害及び進行中の大うつ病エピソードを有する患者における、2mg、5mg及び8mgの5-MeO-DMTでの1日個別化投与計画で、抑うつ症状及び全体的な臨床状態に対する効果、安全性及び忍容性、精神活性作用（PSE）の強度及び持続時間、睡眠の質に対する影響、認知の転帰に対する影響を決定することである。

【0658】

本研究の主要エンドポイントは5-MeO-DMTの抗うつ効果の評価であり、これは7日目にMADRSで評価した、ベースラインからの変化率によるものである。

【0659】

副次的エンドポイントには、以下が含まれる：

- ・ 以下によって評価した、静脈内注射により投与される5-MeO-DMTの抗うつ効果：
- ・ 0日目における試験薬の最終投与2時間後、ならびに1日目及び7日目に、寛解状態（MADRS・10）にある患者の割合、
- ・ 0日目における試験薬の最終投与2時間後、及び1日目に評価した、MADRSにおけるベースラインからの変化率、
- ・ 0日目における試験薬の最終投与2時間後、ならびに1日目及び7日目での反応者（MADRS合計スコアにおけるベースラインからの低下率が・50%）の割合、
- ・ 0日目における試験薬の最終投与2時間後、ならびに1日目及び7日目でのCGI-S

10

20

30

40

50

におけるベースラインからの変化率、

- ・ 1日目及び7日目でのBDRSにおけるベースラインからの変化率。
- ・ 以下によって評価した、静脈内注射により投与される5-MeO-DMTの安全性及び忍容性：

- ・ 治療下で発現した有害事象（TEAE）の報告、
- ・ ECG、バイタルサイン、安全性臨床検査及び肺活量測定検査におけるベースラインからの臨床的に有意な変化率、
- ・ 各投与後（PSEが弱まった時点及び各試験薬の投与60分後）及び0日目の退院時評価の一環としての鎮静評価（Modified Observer's Assessment of Alertness and Sedation scale [MOA A/S]）、

10

- ・ 躁病または軽躁病の有害事象（AE）の発生率（躁病／軽躁病に対するDSM-5基準を用いて評価）、

- ・ 0日目の退院時評価の一環として、ならびに1日目及び7日目に評価した、YMRSにおけるベースラインからの変化率、

- ・ 0日目の退院時評価の一環として、ならびに1日目及び7日目に評価した、臨床診断分離性尺度（CADSS）におけるベースラインからの変化率、

- ・ 0日目の退院時におけるClinical Assessment of Discharge Readiness（CADR）を用いた患者の退院準備性の評価、

20

- ・ 0日目の退院時評価の一環として、ならびに1日目及び7日目に評価した、簡易精神症状評価尺度（BPRS）におけるベースラインからの変化率、

- ・ コロンビア自殺評価分類アルゴリズム（C-CASA）に基づくC-SSRS分類。

- ・ 各投与の30～60分後、PSEが弱まった時点で報告された、患者が経験したPSE

- ・ 至高体験（PE）の達成（PEスケール（PES）合計スコア・75）を評価するためのPESを用いたPSE評価、

- ・ Challenging Experience Questionnaire（CEQ）、

- ・ Mystical Experience Questionnaire（MEQ-30）。

30

- ・ 試験薬の投与からPSEが弱まった時点までの時間として定義されるPSEの持続時間（各投与30～60分後に終わる）。

- ・ ピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）における、試験前日（-1日目）から1日目及び7日目までの変化率で評価した、睡眠の質に対する影響。

- ・ 以下における、試験前日（-1日目）から0日目の退院、1日目及び7日目までの変化率で評価した、認知の転帰に対する影響：

- ・ Rapid Visual Information Processing（RVP）検査、

- ・ Verbal Recognition Memory（VRM）検査、

40

- ・ 空間ワーキングメモリー（SWM）検査、

- ・ 数字符号置換検査（DSST）。

【0660】

実施例11 ー 双極性II型障害を有する患者に5-MeO-DMTを静脈内注射投与した臨床試験ー仮想実施例

臨床試験には、双極性II型障害及び進行中の大うつ病エピソードを有する成人患者が参加する。

【0661】

現在抗うつ薬療法を受けている患者は、かかる療法を中止するか、または経時的に漸減する必要がある。

【0662】

50

患者は、静脈内注射による、1日の個別化5-MeO-DMT投与計画を受けることになる。5-MeO-DMTは、その臭化水素酸塩及び静脈内注射用の製剤の形態で提供される。下記で言及される5-MeO-DMTの投与量は、遊離塩基の重量量に関連し、5-MeO-DMTの臭化水素酸塩の投与量は、等モル量が使用されると仮定して計算され得ることが理解される。

【0663】

より詳細には、患者は投与日（0日目）に、5-MeO-DMTを最大3つの用量：1mg、2mg、及び3mgで投与されることになる。

1. 全患者に初回用量1mgの5-MeO-DMTを投与する。

2. 第2の用量（2mg）は、以下の場合にのみ投与する：

a. 1mg投与後に至高体験（PES合計スコア・75）が達成されなかった場合、及び

b. 1mg用量が安全かつ忍容性が良好であった場合、

3. 同様に、第3の用量（3mg）は、以下の場合にのみ投与する：

a. 2mg投与後に至高体験（PES合計スコア・75）が達成されなかった場合、及び

b. 2mg用量が安全かつ忍容性が良好であった場合。

【0664】

患者は、患者により点数化される上記PESに基づく至高幻覚体験、鎮静、及び他のエンドポイントについて、投与後に評価されることになる。追跡調査来院は、投与日から1日後、及び7日後に予定している。

【0665】

患者の選択は以下の主要組み入れ基準に基づいて行う：

1. 臨床試験の性質を理解し、試験に関連するあらゆる行為の実施前に、現地の規制に従って、署名及び日付が記された書面によるインフォームドコンセントを提供している。

2. スクリーニング時の年齢が18～64歳の範囲（両端を含む）にある男性または女性。

3. 試験の精神科医または公認の臨床心理士による評価で、双極性II型障害の試験基準を満たし、大うつ病エピソードを経験している：

a. 双極性II型障害に対するDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders（DSM-5）の診断基準を満たし、精神疾患簡易構造化面接法（MINI）により、進行中の大うつ病性障害エピソードが確認されている、

b. スクリーニング時及び0日目の第1の投与前に、Montgomery-Asbergうつ病評価尺度（MADRS）の合計スコアが24以上である。

4. スクリーニング時及び0日目の第1の投与前に、ヤング躁病評価尺度（YMRS）の合計スコアが8以下である。

5. 試験中、いかなる精神療法も変更しないでおき、いかなる新たな精神活性薬療法も開始しないことに同意している。

6. 女性患者は、手術により不妊であるか（子宮摘出、卵管結紮、または両側卵巣摘出（スクリーニングの6ヶ月前に））、または最近の2年間は閉経後無月経でなければならない、あるいは、5-MeO-DMT投与前30日間及び投与後90日間は、完全禁欲（異性間性交を完全に避ける）したままであるか、または効果の高い（失敗率<1%）医学的に受け入れられた避妊法（両側卵管結紮／閉塞、排卵を抑制するホルモン避妊薬、子宮内避妊器具（ホルモン放出子宮内避妊器具／システムを含む）が挙げられるがこれらに限定されない）を使用していなければならない、スクリーニング時の血清妊娠検査が陰性であり、かつ試験前日（-1日目）の尿妊娠検査が陰性でなければならない。

7. 男性患者は、予防的避妊法（すなわち、殺精子剤を含むコンドームまたは禁欲）を用いなければならない、5-MeO-DMT投与後30日間は精子を提供してはならない。

【0666】

以下の主要除外基準のいずれかに該当する患者候補は、本試験への参加から除外されることになる：

1. 既往歴、精神医学的評価、及びMINI評価に基づき、現在または過去に、双極性I型障害、躁病エピソード、精神病性障害、大うつ病性障害(MDD)または精神病性の特徴を伴う他の気分障害、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害(PTSD)、自閉症スペクトラム障害、境界性パーソナリティ障害、統合失調症、妄想性障害、妄想性パーソナリティ障害、統合失調性感情障害、臨床的に重大な知的障害、または患者が試験に不適当であると試験医師が判断するもとなる任意の他の併存精神疾患と診断されている。
2. 現在または過去に精神病性障害、双極性I型障害、または精神病性の特徴を伴うMDDと診断されている1人以上の1親等または2親等の親族を有する。
3. 以下によって定義される重大な自殺リスクを有する：(a) 過去1年以内、スクリーニング期間中、またはベースライン時に、C-SSRSの項目4または5で裏付けられた自殺念慮、または(b) 過去1年以内の自殺行動、または(c) 臨床面接における重大な自殺リスクの臨床的評価、または(d) 過去1年以内の非自殺自傷行為。
4. 投与前7日以内または5半減期以内(いずれか長い方)に、抗うつ薬療法を受けている(例外：フルオキセチンの場合は過去5週間以内)。
5. 投与前14日以内または5半減期以内(いずれか長い方)に、モノアミン酸化酵素阻害(MAOI)活性を有する薬物療法を受けている。
6. 投与前14日以内(リチウムでは28日以内)または5半減期以内(いずれか長い方)に、気分安定薬療法(例えば、ラモトリジン、バルプロ酸塩、非定型抗精神病薬)を受けたことがあるか、またはスクリーニング時に気分安定薬療法を受けている、あるいは本研究中に気分安定薬療法が必要と予想される(試験医師の判断による)。
7. 前に幻覚誘発薬または幻覚薬で重大な有害反応を経験していると試験医師に判断されている。
8. 5-MeO-DMTに対する既知のアレルギーまたは過敏症、あるいは任意の他の禁忌を有する。
9. 試験結果の解釈を妨げる可能性がある、患者の健康リスクとなる、またはそれ以外では、患者が試験に不適当であると試験医師が判断するもとなる、任意の臨床的に重大な病状(例えば、重度の感染症、重度の肺疾患、管理されていない高血圧、管理されていない糖尿病、重度の心血管疾患、重度の肝不全または腎不全、重度の脳障害(発作性疾患、脳卒中、認知症、神経変性疾患、髄膜炎、脳炎、及び意識消失を伴う頭部外傷を含む))を、現在または過去に有している。
10. 患者が試験に不適当であると試験医師が判断するもとなる任意の薬物療法または他の物質を受けている。
11. 患者が試験に不適当であると試験医師が判断するもとなる、身体検査、バイタルサイン、心電図(ECG)、または臨床検査パラメータにおける臨床的に重大な異常がある。
12. スクリーニング時または試験前日(-1日目)に妊娠反応が陽性である女性患者が、妊娠している場合または授乳中である場合、あるいは試験期間中及び5-MeO-DMT投与後30日までに妊娠する予定である場合。
13. スクリーニング前6ヶ月以内にDSM-5のアルコールまたは物質使用障害(タバコまたはカフェイン使用障害を除く)がある患者。

【0667】

試験の主要目的は、双極性II型障害及び進行中の大うつ病エピソードを有する患者における、1mg、2mg及び3mgの5-MeO-DMTでの1日個別化投与計画で、抗うつ効果の発現及び持続性を決定することである。副次的目的は、双極性II型障害及び進行中の大うつ病エピソードを有する患者における、1mg、2mg及び3mgの5-MeO-DMTでの1日個別化投与計画で、抑うつ症状及び全体的な臨床状態に対する効果、安全性及び忍容性、精神活性作用(PsE)の強度及び持続時間、睡眠の質に対する影響、認知の転帰に対する影響を決定することである。

【0668】

本研究の主要エンドポイントは5-MeO-DMTの抗うつ効果の評価であり、これは7日目にMADRSで評価した、ベースラインからの変化率によるものである。

【0669】

副次的エンドポイントには、以下が含まれる：

- ・以下によって評価した、静脈内注射により投与される5-MeO-DMTの抗うつ効果：
- ・0日目における試験薬の最終投与2時間後、ならびに1日目及び7日目に、寛解状態（MADRS・10）にある患者の割合、
- ・0日目における試験薬の最終投与2時間後、及び1日目に評価した、MADRSにおけるベースラインからの変化率、
- ・0日目における試験薬の最終投与2時間後、ならびに1日目及び7日目での反応者（MADRS合計スコアにおけるベースラインからの低下率が・50％）の割合、
- ・0日目における試験薬の最終投与2時間後、ならびに1日目及び7日目でのCGI-Sにおけるベースラインからの変化率、
- ・1日目及び7日目でのBDRSにおけるベースラインからの変化率。
- ・以下によって評価した、静脈内注射により投与される5-MeO-DMTの安全性及び忍容性：
- ・治療下で発現した有害事象（TEAE）の報告、
- ・ECG、バイタルサイン、安全性臨床検査及び肺活量測定検査におけるベースラインからの臨床的に有意な変化率、
- ・各投与後（PSEが弱まった時点及び各試験薬の投与60分後）及び0日目の退院時評価の一環としての鎮静評価（Modified Observer's Assessment of Alertness and Sedation scale [MOAAS]）、
- ・躁病または軽躁病の有害事象（AE）の発生率（躁病／軽躁病に対するDSM-5基準を用いて評価）、
- ・0日目の退院時評価の一環として、ならびに1日目及び7日目に評価した、YMRSにおけるベースラインからの変化率、
- ・0日目の退院時評価の一環として、ならびに1日目及び7日目に評価した、臨床診断分離性尺度（CADSS）におけるベースラインからの変化率、
- ・0日目の退院時におけるClinical Assessment of Discharge Readiness（CADR）を用いた患者の退院準備性の評価、
- ・0日目の退院時評価の一環として、ならびに1日目及び7日目に評価した、簡易精神症状評価尺度（BPRS）におけるベースラインからの変化率、
- ・コロンビア自殺評価分類アルゴリズム（C-CASA）に基づくC-SSRS分類。
- ・各投与の30～60分後、PSEが弱まった時点で報告された、患者が経験したPSE、
- ・至高体験（PE）の達成（PEスケール（PES）合計スコア・75）を評価するためのPESを用いたPSE評価、
- ・Challenging Experience Questionnaire（CEQ）、
- ・Mystical Experience Questionnaire（MEQ-30）。
- ・試験薬の投与からPSEが弱まった時点までの時間として定義されるPSEの持続時間（各投与30～60分後に終わる）。
- ・ピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）における、試験前日（-1日目）から1日目及び7日目までの変化率で評価した、睡眠の質に対する影響。
- ・以下における、試験前日（-1日目）から0日目の退院、1日目及び7日目までの変化率で評価した、認知の転帰に対する影響：

- ・ R a p i d V i s u a l I n f o r m a t i o n P r o c e s s i n g (R V P) 検 査、
- ・ V e r b a l R e c o g n i t i o n M e m o r y (V R M) 検 査、
- ・ 空 間 ワ ー キ ン グ メ モ リ ー (S W M) 検 査、
- ・ 数 字 符 号 置 換 検 査 (D S S T) 。

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/057878

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/4045 A61K9/00 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, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2020/169851 A1 (GH RES LIMITED [IE]) 27 August 2020 (2020-08-27)	1-68
Y	page 1, last two paragraphs - page 2, paragraph 6 page 13, paragraph 3 example 2 claims	1-68
X	US 2022/062238 A1 (LAYZELL MARIE CLAIRE [GB] ET AL) 3 March 2022 (2022-03-03) page 1, paragraph 0006 page 5, paragraph 0080-0083 page 7, paragraph 0093 page 11, paragraph 0140 claims 1, 5, 17	1-68
	----- -/--	
☒ 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 30 June 2023		Date of mailing of the international search report 07/07/2023
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 Collins, Sally

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/057878

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2021/168082 A1 (GILGAMESH PHARMACEUTICALS INC [US]) 26 August 2021 (2021-08-26) claims 1, 3, 19 page 13, paragraph 36 - page 14, paragraph 37 -----	1-68
Y	WO 2018/195455 A1 (ELEUSIS BENEFIT CORP PBC [US]) 25 October 2018 (2018-10-25) claims 41, 90 page 1, lines 31-41 page 3, line 11 - page 4, line 16 page 8, lines 23-42 -----	1-68

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2023/057878

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020169851	A1	27-08-2020	AU 2020225766 A1 CA 3130180 A1 CL 2021002173 A1 CN 114423422 A CO 2021010883 A2 CR 20210436 A DO P2021000175 A EA 202192319 A1 EP 3927338 A1 IL 285539 A JP 2022522659 A KR 20210154967 A MA 55022 A NI 202100074 A PE 20220001 A1 US 2022031662 A1 WO 2020169851 A1	19-08-2021 27-08-2020 28-01-2022 29-04-2022 17-01-2022 02-11-2021 21-11-2021 21-12-2021 29-12-2021 30-09-2021 20-04-2022 21-12-2021 29-12-2021 06-12-2021 05-01-2022 03-02-2022 27-08-2020
US 2022062238	A1	03-03-2022	US 2022062238 A1 US 2022313660 A1	03-03-2022 06-10-2022
WO 2021168082	A1	26-08-2021	AU 2021224899 A1 BR 112022016382 A2 CA 3172046 A1 CN 115135320 A EP 4084791 A1 IL 295536 A IL 301235 A JP 7242969 B2 JP 2023063360 A JP 2023504308 A KR 20220129054 A US 2022041551 A1 US 2022241243 A1 WO 2021168082 A1	25-08-2022 25-10-2022 26-08-2021 30-09-2022 09-11-2022 01-10-2022 01-05-2023 20-03-2023 09-05-2023 02-02-2023 22-09-2022 10-02-2022 04-08-2022 26-08-2021
WO 2018195455	A1	25-10-2018	US 2020147038 A1 WO 2018195455 A1	14-05-2020 25-10-2018

フロントページの続き

(51)国際特許分類		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P	25/16 (2006.01)	A 6 1 P	25/16
A 6 1 P	25/20 (2006.01)	A 6 1 P	25/20
A 6 1 K	9/08 (2006.01)	A 6 1 K	9/08
(32)優先日	令和5年1月30日(2023.1.30)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		
(31)優先権主張番号	23154014.7		
(32)優先日	令和5年1月30日(2023.1.30)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,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,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(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,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,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,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,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,VN,WS,ZA,ZM,ZW		
(72)発明者	コナー・バーク アイルランド・D 0 2・R Y 9 5・ダブリン・2・ドーソン・ストリート・ジョシュア・ドーソン・ハウス		
(72)発明者	ニーシャ・ガフニー アイルランド・D 0 2・R Y 9 5・ダブリン・2・ドーソン・ストリート・ジョシュア・ドーソン・ハウス		
F ターム (参考)	4C076 AA12 BB13 BB15 BB16 CC01 FF70 4C086 AA01 AA02 BC13 MA01 MA04 MA17 MA66 NA14 ZA02 ZA05 ZA12 ZA16		