

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-510911
(P2025-510911A)

(43)公表日 令和7年4月15日(2025.4.15)

(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 8 6	
A 6 1 P	25/22 (2006.01)	A 6 1 P	25/22		
A 6 1 P	25/24 (2006.01)	A 6 1 P	25/24		
A 6 1 P	25/14 (2006.01)	A 6 1 P	25/14		
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全195頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-557189(P2024-557189)	(71)出願人	524031463		
(86)(22)出願日	令和5年3月27日(2023.3.27)		ジーエイチ・リサーチ・アイルランド・		
(85)翻訳文提出日	令和6年9月26日(2024.9.26)		リミテッド		
(86)国際出願番号	PCT/EP2023/057883		アイルランド・D O 2・R Y 9 5・ダブ		
(87)国際公開番号	WO2023/186835		リン・2・ドーソン・ストリート・ジョ		
(87)国際公開日	令和5年10月5日(2023.10.5)		シュア・ドーソン・ハウス		
(31)優先権主張番号	22000083.0	(74)代理人	100108453		
(32)優先日	令和4年3月27日(2022.3.27)		弁理士 村山 靖彦		
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)	(74)代理人	100188558		
(31)優先権主張番号	22000086.3		弁理士 飯田 雅人		
(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)		弁理士 実広 信哉		
(31)優先権主張番号	23153939.6	(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		
		最終頁に続く		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 精神障害の治療

(57)【要約】

生後18か月以下の子供を有する母親の精神または神経系の障害の治療における使用のための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可能な塩。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

生後 18 か月以下の子供を有する母親の精神または神経系の障害の治療における使用のための 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可能な塩。

【請求項 2】

前記精神または前記神経系の障害が、睡眠障害、認知機能不全、不安、精神運動遅滞、社会的／感情的引きこもり、及びネガティブ思考から選択される 1 つ以上の症状を伴う、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可能な塩。

【請求項 3】

患者が、治療抵抗型の前記障害をわずらっている、請求項 1 または 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可能な塩。

【請求項 4】

CGI-S スコアの減少に反映される前記障害の改善が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約 2 時間後；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 3 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 5】

CGI-S スコアの減少に反映される前記障害の改善が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約 2 時間以内に生じる、請求項 3 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 6】

CGI-S スコアの減少に反映される前記障害の改善が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも 6 日後まで；特に少なくとも 14 日後まで；より好ましくは少なくとも 28 日後まで持続する、請求項 3 または 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可能な塩。

【請求項 7】

前記患者が、母性機能のわずかな不全、不全、または重度不全をさらにわずらっている、請求項 1～6 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 8】

前記患者が、95 以下、例えば 80 以下、特に 65 以下のバーキン母性機能指標 (BIMF) スコアを有する、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可能な塩。

【請求項 9】

前記治療が、母性機能を改善する、請求項 1～8 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 10】

前記改善が、セルフケア、乳児ケア、母子の交流、母親の心理学的ウェルビーイング、社会的支援、管理、及び適応から選択される、1 つ以上、特に 2 つ以上の、バーキン母性機能指標 (BIMF) による機能ドメインに関連する、請求項 1～9 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 11】

前記 BIMF スコアが、10% 以上、好ましくは 20% 以上改善される、請求項 8～10 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 12】

前記 5-MeO-DMT またはその塩が、前記患者にピークサイケデリック体験を経験させる用量または投与レジメンで投与される、請求項 1～11 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 13】

約 4 mg ～ 約 20 mg の投与量の 5-MeO-DMT が投与されるか、または等モル量の前記薬学的に許容可能な塩が 5-MeO-DMT の代わりに投与される、請求項 1 ～ 12 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 14】

約 6 mg、約 12 mg、もしくは約 18 mg の投与量が投与されるか、または等モル量の前記薬学的に許容可能な塩が 5-MeO-DMT の代わりに投与される、請求項 1 ～ 12 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 15】

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 回の後続投与で投与され、各後続投与は、前記患者がピークサイケデリック体験を経験しない限り、前の投与よりも多い投薬量を使用する、請求項 1 ～ 13 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

10

【請求項 16】

前記 5-MeO-DMT が、第 1 の投与では約 2 mg ～ 約 8 mg の投与量で投与され、その後、前記患者がピークサイケデリック体験を既を経験していない限り、第 2 の投与では約 8 mg ～ 約 14 mg の投与量に増加され、その後、前記患者がピークサイケデリック体験を既を経験していない限り、第 3 の投与では約 14 mg ～ 約 20 mg の投与量に増加されるか、または、等モル量の前記薬学的に許容可能な塩が 5-MeO-DMT の代わりに投与される、請求項 1 ～ 15 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

20

【請求項 17】

5-MeO-DMT の第 1 の投与量が約 6 mg であり、5-MeO-DMT の第 2 の投与量が約 12 mg であり、5-MeO-DMT の第 3 の投与量が約 18 mg であるか、または、等モル量の前記薬学的に許容可能な塩が 5-MeO-DMT の代わりに投与される、請求項 16 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 18】

2 回の投与の合間の間隔が、1 時間以上かつ 24 時間以下、例えば約 1 ～ 4 時間、好ましくは約 1 ～ 2 時間である、請求項 15 ～ 17 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

30

【請求項 19】

ピークサイケデリック体験の発生が、30 項目改訂版神秘体験質問票 (MEQ30) の 4 つのサブスケール (神秘性、ポジティブな気分、時空の超越、及び表現不可能性) の各々の可能最大スコアの少なくとも 60 % の達成によって判定されるか、または、変性意識状態 (ASC) 質問票の大洋感 (OBN) の次元の可能最大スコアの少なくとも 60 % の達成によって判定されるか、または、少なくとも 75 のピーク体験スケール (PES) 合計スコアの達成によって判定される、請求項 12 ～ 18 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 20】

ピークサイケデリック体験の発生が、少なくとも 75 のピーク体験スケール (PES) 合計スコアの達成によって判定される、請求項 19 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

40

【請求項 21】

前記 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩が、吸入を介して、または経鼻、頬側もしくは舌下投与によって投与される、請求項 1 ～ 20 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 22】

5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩が、(a) 薬学的に許容可能な気体；(b) 5-メトキシ-N、N-ジメチルトリプタミン (5-MeO-DMT) または

50

その薬学的に許容可能な塩のエアロゾル粒子を含む、エアロゾルの形態で投与され、前記エアロゾルが、約 0.5 mg/l ～ 約 18 mg/l 、例えば約 12.5 mg/l までのエアロゾル粒子質量密度を有する、請求項 21 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 23】

前記エアロゾルが、a) 固体支持体上に構成された 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の薄層を熱エネルギーに曝露すること、及び b) 前記薄層の上に空気を通過させてエアロゾル粒子を作り出すことによって生成される、請求項 22 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 24】

前記患者に投与される 5-MeO-DMT または薬学的に許容可能な塩の投薬量が、一息で吸入される、請求項 21 ～ 23 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 25】

前記 5-MeO-DMT が、遊離塩基の形態で使用される、請求項 21 ～ 24 に記載の使用のための 5-MeO-DMT。

【請求項 26】

前記障害が、抑鬱エピソードを特徴とする障害、例えば、大鬱病性障害 (MDD)、持続性抑鬱障害、季節性情動障害、ならびに双極性 I 型障害及び双極性 II 型障害などの双極性障害 (BD)；不安障害、例えば、分離不安障害、広場恐怖症、全般性不安障害 (GAD)、社交不安障害 (SAD)、パニック障害、恐怖症、及び物質／薬剤誘発性不安障害；身体症状性障害；強迫症及び関連障害、例えば、強迫性障害 (OCD) 及び身体醜形障害 (BDD)；心的外傷後ストレス障害 (PTSD)；疼痛障害、例えば慢性疼痛、線維筋痛症、及び片頭痛；精神活性物質の使用に起因する精神障害及び行動障害、例えば、物質使用障害 (SUD)；精神病性障害、例えば統合失調症；摂食障害；注意欠陥多動性障害 (ADHD)；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及び境界性パーソナリティ障害；自閉症スペクトラム障害；慢性疲労症候群；HIV 関連、COVID 後遺症関連または外傷性脳損傷関連の精神障害または神経系障害である、請求項 1 ～ 25 に記載の使用のための 5-MeO-DMT。

【請求項 27】

前記患者が、睡眠障害をわずらっている、請求項 1 ～ 26 に記載の使用のための 5-MeO-DMT。

【請求項 28】

前記患者が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から 48 時間後まで授乳を中止するよう勧告される授乳中の母親である、請求項 1 ～ 27 のいずれかに記載の使用のための 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可能な塩。

【請求項 29】

前記患者が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から 24 時間後まで授乳を中止するよう勧告される授乳中の母親である、請求項 1 ～ 27 のいずれかに記載の使用のための 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可能な塩。

【請求項 30】

前記患者が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から 6 時間後まで授乳を中止するよう勧告される授乳中の母親である、請求項 1 ～ 27 のいずれかに記載の使用のための 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可能な塩。

【請求項 31】

前記患者が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から 3 時間後まで授乳を中止するよう勧告される授乳中の母親である、請求項 1 ～ 27 のいずれか

10

20

30

40

50

に記載の使用のための 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可能な塩。

【請求項 32】

前記患者が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から 2 時間後まで授乳を中止するよう勧告される授乳中の母親である、請求項 1～27 のいずれかに記載の使用のための 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可能な塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、精神または神経系の障害と診断された母親、特に授乳中の母親である患者を治療する際に使用するための 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可能な塩に関する。

【0002】

精神障害は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩による治療に適している。この治療は、母性機能も改善する。

【0003】

本発明はさらに、授乳を実質的に中断することなく、授乳中の母親における精神または神経系の障害を治療することを可能にする。

【背景技術】

【0004】

授乳中の母親における精神または神経系の障害は、罹患した母親、その乳児（複数可）及びその家族に様々な悪影響をもたらし得る。例えば、精神または神経系の障害をわずらっている女性は、自傷行為または自身の子供への加害を行う思考を生じる場合があり、自殺のリスクが高い。

【0005】

精神または神経系の障害は、さらに、母子間の交流の崩壊につながる可能性があり、その例には、母親と子供との間の非関与的行動の割合が高いことや、視覚的及び音声的コミュニケーションの割合が低いことがある。また、精神または神経系の障害をわずらう患者の子供が高い認知発達異常のリスクを有し得ることによって示されるように、母親がわずらう精神または神経系の障害と子供の発育との関連を示唆するエビデンスもある。

【0006】

これらの問題にもかかわらず、治療選択肢はかなり限られている。ごく一般的に言って、精神または神経系の障害のための公知の治療法は、単に疾患の軽度症状をわずらっているだけではない患者においては特に、限られた治療成功率にしか関連しないことが多い。

【0007】

患者が授乳中の母親である場合、悪化因子の 1 つは、多くの薬剤について、薬剤が母乳に排泄されて乳飲み子をリスクに曝露し得るため、泌乳中の女性が薬剤服用期間及びその後の一定期間にわたって授乳を中止するよう勧告されることである。

【0008】

さらに、授乳中の母親は様々な懸念のために薬理学的治療の開始を望まない場合があることが、研究によって示されている。

【0009】

その結果、精神または神経系の障害をわずらっている授乳中の患者は、授乳を中止するか、または療法を中止する／差し控えるかの決断を下さなければならない状況に直面し得る。

【0010】

こうした背景のもと、精神または神経系の障害についての改善された治療、特に、障害の症状に効果的に対処して迅速な臨床応答をもたらすだけでなく、患者の、特に乳児（複数可）のケアに関する日常活動に支障をきたさない治療が必要とされている。この治療は

10

20

30

40

50

、母性機能を改善するはずである。さらに、授乳を実質的に中断する必要のない、精神または神経系の障害の治療が必要とされている。

【0011】

近年、精神障害の治療のためのハルシノジェンに大きな関心が寄せられているが、これまで、そのような物質に基づく授乳中の母親の治療にはつながっていない。その理由には、ハルシノジェンの投与が授乳中の母親にとって不適切であり得るという具体的な懸念だけでなく、ハルシノジェンの臨床的有用性について結論を導き出すことを可能にする有意義な臨床データの全般的な不足がある。

【0012】

サイケデリックスを含むハルシノジェンは、摂取後のヒトにおいて聴覚及び視覚の変化ならびに気分及び認知の変容のような感覚の変容を誘導する能力によって定義される化合物であり、自然発生のものであれば、合成のものもある。ハルシノジェンという用語には、様々な作用機序を有する、かなり広範な精神活性分子群が包含される。いくつかの精神障害は、原理上、サイケデリックスのような精神活性分子による治療に適すると示唆されている。

10

【0013】

しかし、規制当局によって承認されているサイケデリックス薬は存在しない。実際、そのような分子を用いた臨床経験は、依然としてかなり制限されている。

【0014】

臨床試験において既に調査された化合物の1つは、5-メトキシ-N,N-ジメチルトリプタミン(5-MeO-DMT)である。WO2020/169850は、健康なボランティアにおけるテストのほか、治療抵抗性鬱病(TRD)、すなわち大鬱病性障害の一形態をわずらう患者を含めた臨床試験について報告している。PPDをわずらう患者は、この試験に含まれなかった。

20

【0015】

こうした背景のもと、本発明の目的は、特に、既報の療法よりも効果的である(すなわち、a)より多くの割合の患者が臨床応答を経験する、b)平均臨床応答がより大きい、c)臨床応答がより早期に発生する、及び/またはd)臨床応答の持続性が高い)療法の提供である。

【0016】

本発明のさらなる目的は、既報の療法よりも良好な安全性プロファイルを有する、及び/またはより良好に忍容される、改善された精神活性療法のための化合物及び当該療法のための投薬レジメンを提供することである。本発明の別の目的は、既報の療法よりも簡便である、改善された精神活性療法のための化合物及び当該療法のための投薬レジメンを提供することである。本発明の別の目的は、既報の療法よりも高い患者コンプライアンス率(高い治療開始率を含む)に関連する、改善された精神活性療法のための化合物及び当該療法のための投薬レジメンを提供することである。本発明のさらに他の目的は、そのような改善された精神活性療法が有効である具体的な疾患態様及び疾患態様の具体的なサブグループを特定することである。

30

【0017】

本発明のさらに他の目的は、精神または神経系の障害をわずらう患者における、特に、精神障害と診断された授乳中の母親における、母性機能を改善することである。

40

【発明の概要】

【0018】

本発明は、精神または神経系の障害と診断された母親、特に、そのような障害と診断された授乳中の母親を治療するのに使用するための、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可能な塩を提供する。この障害は、特に、抑鬱エピソードを特徴とする障害、例えば、大鬱病性障害(MDD)、持続性抑鬱障害、季節性情動障害、ならびに双極性I型障害及び双極性II型障害などの双極性障害(BD);不安障害、例えば、分離不安障害、広場恐怖症、全般性不安障害(GAD

50

）、社交不安障害（SAD）、パニック障害、恐怖症、及び物質／薬剤誘発性不安障害；身体症状性障害；強迫症及び関連障害、例えば、強迫性障害（OCD）及び身体醜形障害（BDD）；心的外傷後ストレス障害（PTSD）；疼痛障害、例えば慢性疼痛、線維筋痛症、及び片頭痛；精神活性物質の使用に起因する精神障害及び行動障害、例えば、物質使用障害（SUD）；精神病性障害、例えば統合失調症；摂食障害；注意欠陥多動性障害（ADHD）；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及び境界性パーソナリティ障害；自閉症スペクトラム障害；慢性疲労症候群；HIV関連、COVID後遺症関連または外傷性脳損傷関連の精神障害または神経系障害であり得る。

【0019】

一態様では、患者は、睡眠障害をわずらっている場合がある。

10

【0020】

この治療は、母性機能の改善を可能にする。

【0021】

治療される患者は、特に、授乳中の母親である。

【0022】

本発明はまた、授乳を実質的に中断することなく、授乳中の母親を治療することを可能にする。

【0023】

本発明はまた、上記の治療に有用な用量範囲及び投薬レジメンを提供する。

【発明を実施するための形態】

20

【0024】

定義

本発明との関連で使用する場合、別途注記しない限り、「5-MeO-DMT」という用語は、遊離塩基5-MeO-DMTを指す。5-MeO-DMTの薬学的に許容可能な塩も使用され得ることが企図される。そのような塩は、特に酸付加塩であり、ここで、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。

【0025】

30

本発明との関連で使用する場合、治療される「患者」は、認可された医療行為に従って有資格の専門家により精神または神経系の障害と診断された、生後18か月以下、特に生後12か月以下の子供を有する、母親である。

【0026】

精神障害または神経系障害の診断は、例えば、米国精神医学会（American Psychiatric Association）によって発行された、精神障害の診断と統計マニュアル（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders）第5版（DSM-5）に従い得る。場合によっては、以下の特定の病態の記述から明らかなように、この基準は、本発明による治療が特に有効である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。いずれにせよ、診断は医師または心理学者によって行われる。対象者自身が障害をわずらっていると自己判断するだけでは不十分である。

40

【0027】

本発明との関連で使用する場合、別途注記しない限り、「治療すること」及び「治療」という用語は、疾患、病態、または障害に対抗することを目的とした患者の管理及びケアを含むものとし、疾患の徴候及び／または症状を緩和するため、あるいは疾患、病態、または障害を消失させるための、本発明に係る化合物及び方法の供与を含む。

【0028】

患者は、治療抵抗性疾患をわずらっている場合がある。治療抵抗性とは、患者が少なくとも2コースの適切な療法後に十分に改善しなかったことを意味する。特に、この患者

50

は、少なくとも2コースの適切な療法の後に十分に改善せず、2コースのうちの少なくとも1つが薬物療法であったものである。例えば、この患者は、少なくとも2コースの適切な薬物療法の後に十分に改善しなかったものである。少なくとも2コースの先行治療は特に、現在の疾患エピソードで投与されたもの、例えば、患者が抑鬱エピソードを特徴とする障害をわずらっているならば、現在の抑鬱エピソードで投与されたものである。

【0029】

本発明との関連で使用する場合、「自殺念慮」は、自殺について考えること、検討すること、または計画することを指す。患者における自殺念慮の有無は、自殺傾向を診断するための確立されたプロトコル及び方法を使用して、医師または心理学者によって診断される。概して、患者自身が自殺念慮をわずらっていると自己判断するだけでは不十分である。状況によっては、自殺念慮を経験している患者は、自殺する切迫したリスクがあるか、または「実行する意図」を有するとみなされる。

【0030】

本発明との関連で使用する場合、別途注記しない限り、「治療上有効な量」という用語は、研究者、医師または他の臨床医が求めている、治療されている疾患、病態または障害の徴候及び／または症状の緩和を含む、ヒトにおける生物学的または臨床的な応答を誘起する、活性化化合物または医薬成分の量を意味するものとする。

【0031】

「臨床応答」は、評価スケールにおける改善を含むが、これに限定されない。

【0032】

病態の重症度及び重症度の変化は、症状の重症度、治療応答、及び治療の有効性の尺度である臨床全般印象度（CGI：Clinical Global Impression）評価スケールによって評価され得る。

【0033】

CGI評価スケールは、治療前及び治療後の患者の全般的機能についての臨床医の見解の簡潔で独立した評価を行うために策定された（Busner, J. and Tagrum, S. D., 2007. The Clinical Global Impressions Scale: Applying a Research Tool in Clinical Practice. Psychiatry 2007, 29-37）。

【0034】

CGI-重症度（CGI-S）は、臨床医が回答すべき、「この特定集団についての総合的な臨床経験を考慮すると、患者は現時点でどの程度精神的に病んでいるか」という1つの質問に基づいている。これは、次の7点スケールで評価される：1＝正常、全く病んでいない；2＝精神的に病みかけている；3＝軽度に病んでいる；4＝中等度に病んでいる；5＝著しく病んでいる；6＝重度に病んでいる、7＝最も重度に病んでいる患者の中に入る。

【0035】

CGI-Sは、治療の前及び後のスコアを比較することにより、治療の成功を評価するために使用され得る。

【0036】

代替的に、治療の成功は、同様に簡易な形式であるCGI-改善（CGI-I）を使用して評価することができる。治療後、臨床医は、患者の全体的な臨床状態を治療前のもの（いわゆるベースライン値）と比較する。この場合も、「プロジェクト参加時〔投薬開始前〕の患者の病態と比較して、この患者の病態は：1＝治療開始以降、非常に改善した；2＝かなり改善した；3＝わずかに改善した；4＝ベースライン（治療開始）から変化なし；5＝わずかに悪化した；6＝かなり悪化した；7＝治療開始以降、非常に悪化した」として、1つの質問だけが7点スケールで評価される。

【0037】

患者全般印象度スケール（PGI：Patient Global Impression）は、対象者全般印象度（SGI：Subject Global Impress

10

20

30

40

50

ion)としても知られ、臨床全般印象度スケール(CGI)に対応するものである。これは、CGIに基づいて患者に適合させた1つの項目からなる。これは、疾患の重症度(PGIS)または疾患の改善(PGII)を測定することができる。

【0038】

病態の重症度及び重症度の変化は、患者がわずらっている特定の精神または神経系の障害に適用可能な評価スケールでさらに評価され得る。

【0039】

本明細書に記載されるスケールの個々の項目、及び個々の項目の副次的組み合わせを使用して、特定の疾患態様を評価することができる。

【0040】

母性機能は、パーキン母性機能指標(BIMF:Barkin Index of Maternal Functioning)を使用して評価され得る。

【0041】

薬物投与後の早期時点(例えば、2時間)での臨床応答を、より長い想起期間(例えば、MADRSの場合は通常7日間)に関して策定されたエンドポイントに基づいて評価する場合、かかるエンドポイントの合理的修正(例えば、MADRS想起期間を2時間に変更すること、及び薬物投与前のベースラインで記録された睡眠項目を繰り越すこと)が適用され得る。

【0042】

概括される考慮事項が早期時点に適用される理由は、一方では、臨床応答を評価するために、治療後に記録されたスコアに対する治療前の患者の状態の影響が可能な限り低く抑えられるべきであるのに対し、他方では、睡眠項目が薬物投与から2時間後に評価できないためである。

【0043】

後の時点、例えば1日目またはそれ以降では、典型的に、適合させた想起期間を必要に応じて使用することで、臨床応答を評価するための該当するスケールの全項目を評価することができ、そのため、治療前のスコアを繰り越す必要はない。例えば、7日目にBIMFを評価する場合、7日間の想起期間が(2週間の標準的な想起期間の代わりに)使用される。

【0044】

本発明との関連で使用する場合、別途注記しない限り、「投与」(または「適用」という用語は、既定量であり得る量の活性化合物または医薬成分を任意の経路で患者に導入することを意味するものとする。好ましくは、活性化合物は、吸入によって、経鼻的に、頬側投与によって、または舌下投与によって投与される。

【0045】

本発明との関連で使用する場合、別途注記しない限り、「用量」及び「投与量」及び「投薬量」という用語は、個別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。「投与レジメン」(または「投薬レジメン」という用語は、1回以上の個別投与の定義された順序を意味するものとする。

【0046】

本明細書で使用する場合、「エアロゾル」とは、気体媒体(空気などの薬学的に許容可能な気体)ならびに微小懸濁固体及び／または液体粒子からなる安定系を意味する。「分解生成物」という用語は、エアロゾル形成中の化学反応の結果として活性薬剤の化学修飾から生じる化合物を指す。かかる反応としては、限定ではないが、酸化が挙げられる。「分解生成物」のパーセンテージが本発明との関連で記載される場合、これは、サンプル中に存在する活性薬剤分解生成物の量を、サンプル中に存在する活性薬剤と活性薬剤分解生成物の量の和で除し、100%を乗じたもの、すなわち、(サンプル中に存在する全ての活性薬剤分解生成物の量の和)／((サンプル中に存在する活性薬剤の量)+(サンプル中に存在する全ての活性薬剤分解生成物の量の和))×100%を指す。本明細書で使用する場合、「不純物」という用語は、活性薬剤のサンプルに混入する不要な化合物を指す

10

20

30

40

50

。不純物は、エアロゾル形成前に出発物質に含まれる場合もあれば、分解生成物である場合もある。

【0047】

「純度」という用語は、100%から、存在する全ての活性薬剤分解生成物及び全ての他の不純物のパーセントを差し引いた値、すなわち、 $100\% - (\text{存在する全ての活性薬剤分解生成物の量の和} + \text{存在する全ての他の不純物の量の和}) / (\text{存在する活性薬剤の量} + \text{存在する全ての活性薬剤分解生成物の量の和} + \text{存在する全ての他の不純物の量の和}) \times 100\%$ を指す。

【0048】

「空気動力学的質量中央径」(MMAD)という用語は、エアロゾル中に存在する粒子の50%が直径の計算値よりも大きくなり、50%が小さくなる時の直径である。「エアロゾル粒子質量密度」という用語は、エアロゾルの単位体積当たりのエアロゾル粒子の質量を指す。「エアロゾル粒子形成速度」という用語は、エアロゾル化時間の単位当たりの活性薬剤のエアロゾル化質量を指す。

【0049】

精神及び神経系の障害

本発明に従って治療される精神及び神経系の障害は、睡眠障害、認知機能不全、不安、精神運動遅滞、社会的／感情的引きこもり、及びネガティブ思考を含む、以下に記述する症状群からの1つ以上の症状に関連しているという共通点を有する。

【0050】

一態様では、本発明は、精神または神経系の障害と診断された授乳中の母親である患者を治療する際に使用するための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可能な塩に関する。

【0051】

精神または神経系の障害は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩による治療に適している。これは、特に、大鬱病性障害、持続性抑鬱障害、双極性障害、不安障害、心的外傷後ストレス障害、身体醜形障害、強迫性障害、摂食障害または精神活性物質乱用である。

【0052】

好ましい実施形態では、精神障害は、大鬱病性障害である。

【0053】

別の好ましい実施形態では、精神障害は、双極性II型障害などの双極性障害である。特に双極性障害と診断された患者は、現在の大鬱病エピソードをわずらっている。

【0054】

双極性障害の様々な態様、例えば、睡眠障害、精神運動遅滞(活力及び活動の減少ならびに意欲の減少)、ネガティブ思考(無価値感、無力感及び絶望感、罪責感)、不安、認知機能不全(集中及び記憶の機能障害)ならびに社会的／感情的引きこもりまたは離隔(アンヘドニア、感情的引きこもり、及び情動平板化)が改善され得る。改善され得る疾患のさらなる態様には、自殺念慮及び混合症状(精神病症状、神経過敏、不安定さ、運動衝動の増加、発話の増加、激越)が含まれる。達成され得る改善は、臨床的に意義のあるスケールに反映される。

【0055】

精神及び神経系の障害を評価するためのスケール

精神障害または神経系障害の重症度を評価するために、多くのスケールが提案されている。このようなスケールは、自記式の場合もあれば臨床医によって施行される場合もあるテストに基づく。

【0056】

本発明に従って使用され得る精神または神経系の障害の評価のためのスケールとしては、以下でより詳細に記述する精神または神経系の障害の診断及び／またはモニタリングのための当技術分野で公知のものが挙げられる。

10

20

30

40

50

【0057】

治療アウトカムは、治療コース完了後の1つ以上の時点で、1つ以上の指標またはスケールを使用することによって評価される。

【0058】

この評価は、急性サイケデリック体験が沈静化した後に行われ得る。早期評価のための適切な時点は、概して、最終投与から約2～3時間後である。早期評価は、概して、例えば最終投与から約2時間後または約3時間後に行われ得る。

【0059】

しかし、睡眠障害への影響、または睡眠障害への影響に関連する精神もしくは神経系の障害への影響の評価は、最も早い場合、治療を受けた患者が少なくとも一晚睡眠をとる機会があるように治療の翌日（すなわち、1日目）に行われ得る。

10

【0060】

したがって、1日目のまたは1日目における評価とは、投与の翌日における評価を意味する。評価は、最終投与から12時間以上後に行われ、いずれの場合にも、最終投与から一晚以上経った後、かつ最終投与後36時間以内に行われる。評価は、約24時間後に行ってもよい。

【0061】

7日目のまたは7日目における評価とは、投与後7日目における評価を意味する（投与日は0日目である）。日単位で測定される他の評価のタイミングにも同様の定義が適用される。

20

【0062】

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スケールのうちの1つを使用して、薬物投与後の早期時点（例えば、2時間）での臨床応答を、より長い想起期間（例えば、MADRSの場合は通常7日間）に関して策定されたエンドポイントに基づいて評価する場合、かかるエンドポイントの合理的修正（例えば、MADRS想起期間を2時間に変更すること、及び薬物投与前のベースラインで記録された睡眠項目を繰り越すこと）が適用され得る。想起期間が具体的に示されていない限り、精神または神経系の障害に対する治療効果を評価するために本明細書で適用される他のスケールの全てに関して同じことが当てはまる。

【0063】

概括される考慮事項が早期時点に適用される理由は、一方では、臨床応答を評価するために、治療後に記録されたスコアに対する治療前の患者の状態の影響が可能な限り低く抑えられるべきであるのに対し、他方では、睡眠項目が薬物投与から2時間後に評価できないためである。

30

【0064】

後の時点、例えば1日目またはそれ以降では、典型的に、適合させた想起期間を要求に応じて使用することで、臨床応答を評価するための該当するスケールの全項目を評価することができ、そのため、治療前のスコアを繰り越す必要はない。

【0065】

活性薬剤

精神障害または神経系の障害は、いくつかの態様を特徴とし、そのため重大な疾患負荷を呈し、適切な治療を要する。したがって、全体的な疾患スコアを改善するためだけでなく、疾患の特定の態様を改善するためにも、特に薬理学的介入による治療が必要である。

40

【0066】

本発明者らは、慎重に選択されたハルシノジェンが、治療の改善につながる可能性があり、さらに、疾患及び母性機能の全体的な改善につながる可能性があると考えた。

【0067】

本発明者らはさらに、精神または神経系の障害をわずらう授乳中の母親の治療の場合に、慎重に選択されたハルシノジェンが、実質的な中断なく授乳の継続を可能にし得ると考えた。

50

【0068】

ハルシノジェンの1つの群は、セロトニン受容体ともいわれる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含む5-HT1から5-HT7の7つのファミリーが説明されている)に結合する化合物を含む。例には、リゼルギン酸ジエチルアミド(LSD)、サイロシビン、及びN,N-ジメチルトリプタミン(DMT)がある。これらのセロトニン作動性薬剤はしばしば「サイケデリックス」といわれ、これは、それらの主な能力が、多幸感、トランス、時空の超越、霊的体験、自己境界の溶解、またはさらには臨死体験などの質的に変化した意識状態を誘導することであり、鎮静作用、昏睡、または過剰な刺激などの他の効果はごくわずかであることを強調している。

【0069】

化学的に、セロトニン作動性サイケデリックスは、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、インドールアミンのクラス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に由来する。

【0070】

様々なセロトニン作動性サイケデリックスは、様々なセロトニン受容体、特に5-HT1A、5-HT2A、及び5-HT2Cに対して、異なる結合親和性及び活性化効力を有し、それらの活性はまた、モノアミントランスポーター及び微量アミン関連受容体のような他の標的との相互作用によって調節され得る。

【0071】

最近発表された臨床試験は、特定の精神障害において、LSD、サイロシビン、及びDMT(DMTを含有する、シャーマンが用いるアヤワスカ醸造物を使用)などのセロトニン作動性サイケデリックス薬を使用し、これらの化合物が特定の精神障害に対して現在利用可能な治療の代替策となり得ることを示唆している。しかし、これらの化合物は抑鬱症状をわずらう患者において躁病を誘発し得るという報告があり、これは、それらの臨床使用を妨げ得る。

【0072】

例えば、Lakeら(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類似物を経口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。この患者はLSD中毒の急性症状を経験し、それは解消したが、約3週間で精神病程度の典型的な躁エピソードが続いた。Hendin及び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、自己報告によるサイロシビンキノコの経口摂取後の躁病のエピソードについて報告している。Szmulewiczら(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を含有する醸造物であるアヤワスカの摂取後の躁病への切り替わりについて報告している。

【0073】

さらなる症例報告は、Brown, T., Shao, W., Ayub, S., Chong, D., & Cornelius, C. (2017). A Physician's attempt to self-medicate bipolar depressi

10

20

30

40

50

on with N, N-dimethyltryptamine (DMT) Journal of Psychoactive Drugs, 49 (4), 294-296 に記載されている。

【0074】

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は、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減少させるためには、投与される化合物が適切に選択されなければならない、特定の投薬レジメンで投与されることが好ましいと考えた。

【0075】

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、療法に使用する特に関心対象のサイケデリックスとして特定した。5-MeO-DMT は、他のサイケデリックス化合物とは異なる独特な薬理学的プロファイルを有する。

【0076】

5-MeO-DMT は、5-HT_{1A} 及び 5-HT_{2A} の両受容体において作用する強力で速効性の自然発生型セロトニン (5-HT) アゴニストであり、他の古典的なサイケデリックスと比較して 5-HT_{1A} 受容体サブタイプへの親和性が高い。

【0077】

サイロシン (サイロシビンの取り込み後に形成されるサイロシビンの脱リン酸化形態)、DMT、及び 5-MeO-DMT についての、以下の実施例セクションでさらに詳述する阻害定数 (K_i 値) は、ヒト死後脳の海馬にある 5-HT_{1A} 受容体において、それぞれ、48、38、及び 1.80 nM である。したがって、5-MeO-DMT は、5-HT_{1A} 受容体に対して高い親和性を示し、サイロシン及び DMT は、中等度の親和性を示す。サイロシン、DMT、及び 5-MeO-DMT の阻害定数 (K_i 値) は、ヒト死後脳の前頭皮質にある 5-HT_{2A} 受容体において、それぞれ、37、117、及び 122 nM である。したがって、サイロシンは、5-HT_{2A} 受容体に対して中等度／強い親和性を示し、DMT 及び 5-MeO-DMT は、比較的弱い親和性を示す。

【0078】

前述の他の精神活性化合物に対して相対的に、5-MeO-DMT は 5-HT_{1A} 受容体に対して増強された親和性を示し、強力なアゴニストとして作用する。サイロシン及び DMT の場合、5-MeO-DMT に対して相対的に、5-HT_{2A} 結合の寄与が増加し、後者は、3つの化合物のうち最大の、5-HT_{2A} と比べた 5-HT_{1A} に対する示差的親和性を示す。したがって、5-HT_{1A} 結合は、他の2つの化合物と比較した、5-HT_{2A} 結合に対して相対的な 5-MeO-DMT の全体的影響において、はるかに大きな役割を果たす。

【0079】

5-HT_{1A} アゴニズムが衝動性及び攻撃性を減少させるのに対し、5-HT_{2A} アゴニズムはこれらの同じ特質の短期的増加をもたらす得ることが報告されている。さらに、ドーパミン系は、躁病に寄与するとされており、ドーパミンドライブの増加が躁病に関連付けられている。LSD、サイロシビン、及び DMT は全て、5-MeO-DMT に対して相対的に、様々なドーパミン受容体に対する親和性の増加を示す。

【0080】

LSD、サイロシビンまたは DMT のような他のサイケデリックスと比較して、5-MeO-DMT は、好ましくは本明細書に記載の投薬スキームを使用して、抑鬱エピソードを特徴とする障害、例えば、大鬱病性障害 (MDD)、産後鬱病 (PPD)、持続性抑鬱障害、季節性情動障害、ならびに双極性 I 型障害及び双極性 II 型障害などの双極性障害 (BD)；統合失調症などの精神病性障害；または統合失調型パーソナリティ障害などのパーソナリティ障害を含む精神または神経系の障害をわずらう患者において躁病または軽躁病を誘発する有意なリスクなしに患者に投与することができる。本発明に従って治療される、かかる精神または神経系の障害をわずらう患者は、治療下で発現した躁病または軽躁病を経験しない。

【0081】

また、精神活性物質の使用に関連する治療下で発現した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、サイロシビン、LSD）が大量に使用されたことを示すように思われることにも留意されたい。

【0082】

5-MeO-DMTの順次アップタイトレーションという本発明者らのアプローチは、付随する有害事象の可能性がある過量投与のリスクを著しく減少させる。

【0083】

またさらに、治療抵抗性鬱病（TRD）をわずらう患者では、抗鬱薬による軽躁病の単発的事象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、最近終了したTRD患者における5-MeO-DMTの臨床試験は、軽躁病誘発のエビデンスを示さなかった。

【0084】

5-MeO-DMTは、他のサイケデリックスよりも急速に、ピーク体験（すなわち、「自我の喪失」と説明される感情的視点の変化を特徴とし、圧倒的な「宇宙との一体感」に至ることが多い体験）を誘発し得、急性サイケデリック効果の持続時間が短い（例えば経口サイロシビン及び経口LSDでの数時間と比較して、吸入後5～30分）。5-MeO-DMTのこれらの特徴は、治療プロファイルの改善に関連し、これは、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って説明され得る。

【0085】

さらに、5-MeO-DMTは5-HT₇受容体アゴニストであり、当該受容体に対して高い親和性を示す。本発明者らは、非特異的結合を推定するために、組み換えヒト5-HT₇受容体、放射性リガンドとしての[³H]LSD、及びセロトニンを使用して、K_iを2.3 nMと特定した。

【0086】

したがって、5-MeO-DMTは、上述の5-HT_{1A}及び5-HT_{2A}受容体に加えて、5-HT₇受容体とも相互作用する。5-MeO-DMTは、この受容体のアゴニストとして作用し、高い（ナノモル）結合親和性を示す。

【0087】

5-HT₇受容体は、神経新生、シナプス形成、及び樹状突起棘の形成に関与している。とりわけ、学習及び記憶などの中枢的プロセス、睡眠調節及び概日リズム、ならびに侵害受容に関連している。

【0088】

5-HT₇受容体は、特に、脊髄、縫線核、視床、視交差上核を含む視床下部、海馬、前頭前皮質、線条体複合体、扁桃核、及び小脳のプルキンエニューロンに発現する。

【0089】

視交差上核は、概日タイミング系の中心的なペースメーカーである。これは、様々な脳領域における概日リズムを同調させる。この同調が乱れると、病的状態、特に睡眠障害を伴う病的状態が生じる。睡眠障害をわずらう患者では、安静時機能結合分析により、視交差上核とデフォルトモードネットワーク内の領域との間の機能結合の変化が明らかになっている。

【0090】

視交差上核における5-HT₇受容体の発現は、この受容体が睡眠／覚醒サイクルの調節において果たす機能に対応する。そのため、この受容体に作用する5-MeO-DMTによって睡眠障害をわずらう患者を治療できるというのが本発明者らの考えである。

【0091】

本発明者らは、ネットワークの機能結合の「リセット」及び神経可塑性効果をもたらす

10

20

30

40

50

、5-MeO-DMTの薬理学的効果の1つの媒介因子としての5-HT7受容体に対する5-MeO-DMTの結合が、睡眠障害をわずらう患者の治療における5-MeO-DMTの有益な効果に寄与すると考える。

【0092】

本発明者らはさらに、ネットワークの機能結合の「リセット」及び神経可塑性効果を含む、5-MeO-DMTによってもたらされる効果の2つの媒介因子としての5-HT7受容体及び5-HT1A受容体に対する5-MeO-DMTの結合により、認知機能不全、不安、精神運動遅滞、ネガティブ思考、または社会的／感情的引きこもりのような他の症状または病態をわずらう患者においても有益な効果を達成することが可能になると考える。これは、本明細書で言及される試験において示された臨床結果によって支持される。

10

【0093】

5-MeO-DMTの別の特徴は、短い半減期である。

【0094】

5-MeO-DMTは主に、モノアミンオキシダーゼAによって媒介される脱アミノ化経路を介して不活性化され、シトクロムP450 2D6 (CYP2D6) 酵素によってO-脱メチル化される。

【0095】

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の急速な吸収及び分布を観察し、最大濃度及び薬理学的効果を投薬中及び投薬直後に観察した。

20

【0096】

吸入後の5-MeO-DMTの薬物動態特性の分析は、血漿中濃度の非常に急速な低下を示す。投与から10分後で既に、濃度はCmaxの10%以下に低下し、2時間後にはCmaxの1%以下であり、3時間後には、5-MeO-DMTは血漿中ではや検出不可である。これは、試験した全用量範囲(6mg、12mg、18mg)に該当する。1～4時間の時間枠内では、反復投与による蓄積は観察されない。本明細書で開示するアップタイトレーションは、蓄積をもたらさないため、例えば、投与の10分後、2時間後、または3時間後の血漿中濃度をより高くすることはない。

【0097】

本発明者らはさらに、5-MeO-DMTが様々な特性を提供する故に魅力的なPPD治療法となることを特定した。SSRIとは異なり、本剤は即効性薬剤である(5-MeO-DMT-TRD試験では、5/8のTRD患者が投薬後2時間以内に寛解を達成し、8/8の患者が1日目に寛解を達成し、7/8の患者は7日目に寛解を維持していた)。PPD患者を治療するために5-MeO-DMTを使用すると、抑鬱症状の急速な改善だけでなく、母性機能の急速な改善も達成され得る。さらに、5-MeO-DMTは単日の治療セッション中に投与され、任意選択で低頻度の再投薬を行ってもよく、そのため、低いコンプライアンスに関連付けられる慢性的な連日投薬レジメンを必要とする(ブレキシノロンの場合には長期注入及び入院を必要とする)SSRIとは差別化される。

30

【0098】

したがって、本発明は、コンプライアンス及び患者にとっての利便性にも対処する。

40

【0099】

さらに、本発明者らは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩によるPPDの治療では、治療のために短期間中断するだけで授乳を継続できることを特定した。

【0100】

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可能な塩を使用することもできる。5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の使用に言及している場合、同位体バリエーションの使用もまた企図される。

【0101】

これらのバリエーションは、特に5-MeO-DMTの重水素化形態、及びそのような形態の薬学的に許容可能な塩である。

50

【0102】

5-MeO-DMTの重水素化形態は、この同位体の自然存在量に基づいて予想されるよりも高い重水素含有量を有する形態である。

【0103】

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で重水素が導入されている形態である。

【0104】

5-MeO-DMTの重水素化形態としては、限定ではないが、1-ジュウテリオ-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-テトラジュウテリオ-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、及びN, N-ジメチル-2-[5-(トリジュウテリオメトキシ)-1H-インドール-3-イル]エタンアミンが挙げられる。

10

【0105】

さらなる例としては、N結合メチル基の1つ以上の水素位置で重水素が導入されている5-MeO-DMTの形態が挙げられる。さらに他の例としては、1つ以上の重水素原子がインドール環系の水素原子と置き換わっている5-MeO-DMTの形態が挙げられる。さらに、上記の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。

20

【0106】

これらの化合物の調製方法は、当技術分野では公知である。

【0107】

本発明によれば、5-MeO-DMTの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の重水素化形態の薬学的に許容可能な塩、かかる塩の混合物、ならびに重水素化5-MeO-DMT及び非重水素化5-MeO-DMTの塩の混合物を使用することもできる。

【0108】

さらに、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。

【0109】

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可能な塩を使用することもできる。かかる5-MeO-DMTのプロドラッグは、5-MeO-DMTへと代謝的に変換され得る。したがって、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の使用に言及している場合、これは、5-MeO-DMTプロドラッグまたはその塩に置き換えられ得る。

30

【0110】

好適なプロドラッグにおいて、インドール部分の1位の水素は、投与後に切り離され得る有機部分によって置換されている。

【0111】

好適な有機部分の例には、 $-C(O)OR^1$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CH(R^3)OR^4$ 、 $-C(O)OCH(R^3)OC(O)R^4$ 、 $-C(O)OCH(R^3)OC(O)OR^4$ 、 $-CH(R^3)C(O)R^4$ 、 $-CH(R^3)OC(O)R^4$ 、 $-CH(R^3)OC(O)OR^4$ があり、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 の各々は、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、ここで、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、置換型または非置換型である。

40

【0112】

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

50

【0113】

プロドラッグ、特に上記の構造を持つものは、薬学的に許容可能な塩の形態で使用することもできる。

【0114】

プロドラッグの具体例は、好ましくは塩形態にある5-MeO-DMTカルボキシーイソプロピルバリナート、特に、ジトリフルオロアセタート（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-1H-インドール-1-カルボキシラートジトリフルオロアセタート）、及び5-MeO-DMTメチルピバラート（3-（2-（ジメチルアミノ）エチル）-5-メトキシ-1H-インドール-1-イル）メチルピバラート）としてのものである。

10

【0115】

本明細書で記述されるようなプロドラッグの調製方法は、当技術分野では公知である。

【0116】

本発明によれば、10mg/kgのプロドラッグを経口投薬した後の雄Sprague-Dawley（SD）ラットにおいて測定される代謝産物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。

【0117】

さらに、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。

20

【0118】

投与様式

治療上有効な量の5-MeO-DMTは、吸入によって、経鼻投与によって、頬側投与によって、または舌下投与によって投与される。これらの経路を介した投与は、迅速な作用開始を確実にし得る。最も好ましい投与経路は、吸入による投与である。好ましくは、治療上有効な量の5-MeO-DMTの吸入は、一息で行われる。

【0119】

経鼻投与の場合、5-MeO-DMTは、そのままの物質として、または経鼻投与用の製剤の形態で用いることができ、それらの例は、当技術分野では公知である。経鼻投与の場合、5-MeO-DMTは、薬学的に許容可能な塩、好ましくは臭化水素酸塩として、または薬学的に許容可能な塩、好ましくは臭化水素酸塩の製剤の形態で用いることができる。適切なデバイスの例は、当技術分野では公知である。

30

【0120】

頬側投与または舌下投与でも、5-MeO-DMTの薬学的に許容可能な塩、好ましくは臭化水素酸塩を、そのまま、または、例えば当技術分野で広く知られている錠剤、フィルム、スプレー、クリームなどの製剤の形態で利用することができる。

【0121】

投与は特に、エアロゾルの吸入によるものである。そのようなエアロゾルは、（a）薬学的に許容可能な気体；（b）5-メトキシー-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可能な塩のエアロゾル粒子を含み、このエアロゾルは、約0.5mg/l～約18mg/l、例えば約0.5mg/l～約12.5mg/l、好ましくは約1.3mg/l～約10mg/l、特に約2mg/l～約9mg/lのエアロゾル粒子質量密度を有する。薬学的に許容可能な気体は、好ましくは空気である。

40

【0122】

エアロゾル粒子は、好ましくは、1重量%未満の不純物、特に0.5重量%未満の不純物を含有する。これらはさらに、好ましくは、エアロゾル形成中の化学反応の結果として5-MeO-DMTの化学修飾から生じる、0.5重量%未満の5-MeO-DMT分解生成物、特に0.2重量%未満の5-MeO-DMT分解生成物を含有する。

【0123】

50

さらなる好ましい態様では、エアロゾルは、(a) 空気；(b) 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩のエアロゾル粒子から本質的になる。

【0124】

エアロゾル粒子は、好ましくは、5-MeO-DMTを遊離塩基の形態で含有する。

【0125】

エアロゾルは、好ましくは、3 μm 未満かつ0.1 μm 超の空気動力学的質量中央径、特に2 μm 未満かつ0.1 μm 超の空気動力学的質量中央径によって特徴付けられる。

【0126】

エアロゾルは、a) 固体支持体上に構成された5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の薄層を熱エネルギーに曝露すること、及びb) 5-MeO-DMTの薄層の上に空気を通過させてエアロゾル粒子を作り出すことによって形成され得る。薄層は、約10 μm 未満、特に約7.5 μm 未満の厚さを有し得る。薄層は、約0.1 μm ～約10 μm の範囲、特に約0.3 μm ～約7.5 μm の範囲の厚さを有し得る。

【0127】

固体支持体上に構成された5-MeO-DMTの薄層は、薄層の上を通過する空気を介して熱エネルギーに曝露されてもよい。代替的に、固体支持体上に構成された5-MeO-DMTの薄層は、固体支持体を介して熱エネルギーに曝露されてもよい。

【0128】

薄層の上を通過する空気は、約180℃～約260℃の範囲の温度を有し得る。薄層の上を通過する空気は、特に約210℃の温度を有し得、約12 l/分の割合で約15秒間にわたって薄層の上を通過し得る。

【0129】

エアロゾル粒子は、約3リットル以下の体積で、特に、約1～約3リットル、例えば約2～約3リットルの体積で含有され得る。単回の吸入を介して患者に送達されるのが好ましい。

【0130】

5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩は、医療環境で吸入に好適な形態で提供される。5-MeO-DMT及びその薬学的に許容可能な塩は、エアロゾルの形態で提供される。これらのエアロゾルは、治療上有効な用量のエアロゾルが単回の吸入で患者に投与され得るように好適なエアロゾル粒子質量密度を有する。

【0131】

本発明において有用なエアロゾルは、熱エネルギーを使用して形成され得る。化合物のエアロゾルを形成するために熱エネルギーを使用する際、肺を介した患者への当該化合物の全身送達のためにエアロゾルが使用される場合は特に、安全、効率的かつ予測可能なエアロゾル化のために好適な条件を予測することは非常に困難である。これに関して重要な可変要素としては、a) 化合物の用量、b) 当該化合物がエアロゾル化のために利用される際の形態学的状態（例えば、結晶形態、または薄層としての形態）、c) 化合物が曝露される熱エネルギーの量（温度及び曝露持続時間によって定義される）、及びd) エアロゾルを作り出すために導入される空気の体積（流量及び空気流の持続時間によって定義される）が挙げられる。

【0132】

本明細書に記載される組成物及び方法は、吸入を介した患者への5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の安全で効率的かつ予測可能な全身送達を行うためのものである。「安全」とは、エアロゾル粒子がごく少量の不純物及び5-MeO-DMT分解生成物しか含まないべきであることを意味し、「効率的」とは、投与量が規定の程度まで、好ましくはほぼ完全にまたは完全にエアロゾル化されて、エアロゾルが、肺を介した、主に肺胞での吸収を介した、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の全身送達に望ましい物理的特性を有し、かつ、エアロゾルが患者によって単回の吸入で（すなわち、1回の深呼吸で）吸入され得ることを意味し、「予測可能」とは、分解生成物の量、エアロゾル化の程度、及びエアロゾルの物理的特性において、ばらつきがほとんどまた

10

20

30

40

50

は全くないべきであることを意味する。

【0133】

好適なエアロゾルは、a) 固体支持体上に薄層として治療上有効な量の5-MeO-DMTを用意すること、b) 5-MeO-DMTの薄層を制御された高温に短時間曝露すること、及びc) エアロゾルが形成されるように制御された量の空気を供給することによって達成され得る。

【0134】

治療上有効な量の5-MeO-DMTを送達するための組成物は、a) 固体支持体上に構成された5-MeO-DMTの薄層を熱エネルギーに曝露すること、及びb) 5-MeO-DMTの薄層の上に空気を通過させることによって形成された、エアロゾルを含み得、当該エアロゾルは、1) 3ミクロン未満の空気動学的質量中央径を特徴とするエアロゾル粒子を含有すること、2) 1重量%未満の不純物及び0.5%未満の5-MeO-DMT分解生成物を特徴とするエアロゾル粒子を含有すること、3) 単回の吸入を介して患者に送達され得ることのうちの1つ以上の特徴を有する。

【0135】

3ミクロン未満の空気動学的質量中央径を特徴とし、1重量%未満の不純物及び0.5重量%未満の5-MeO-DMT薬物分解生成物を含み、単回の吸入を介して患者に送達され得るエアロゾル体積における、エアロゾル粒子の生成は、a) 5-MeO-DMTの薄層に含まれる5-MeO-DMTの投薬量、b) 5-MeO-DMTの薄層の厚さ、c) 5-MeO-DMTの薄層が曝露される熱エネルギー（温度及び曝露持続時間によって定義される）、及びd) 5-MeO-DMTの薄層の上を通過する空気の総量（空気流量及び空気流の持続時間によって定義される）を定義することによって達成される。

【0136】

好ましくは、5-MeO-DMTの薄層は、薄層の上を通過する空気を介して熱エネルギーに曝露され、この場合、その空気は加熱される。薄層の上を通過する加熱された空気は、約180℃～約260℃の範囲の温度を有し得る。薄層の上を通過する空気は、特に、約210℃の温度を有し得る。

【0137】

代替的に、5-MeO-DMTの薄層は、固体支持体を介して熱エネルギーに曝露され、この場合、薄層の上を通過する空気は加熱されないが、固体支持体が加熱される。加熱された固体支持体は、約180℃～約420℃の範囲の温度を有し得る。

【0138】

好ましくは、固体支持体上に薄層を形成するために使用される5-MeO-DMTは純度が高く、少なくとも99%、好ましくは少なくとも99.5%の純度である。

【0139】

好ましくは、固体支持体上に構成された5-MeO-DMTの薄層に含まれる5-MeO-DMTの投薬量は、約1mg～約25mg、好ましくは約2mg～約20mg、より好ましくは約4mg～約20mgである。有用な特定の量は、例えば、約4mg、約6mg、約8mg、約10mg、約12mg、約14mg、約16mg、約18mg、及び約20mgである。好ましい特定の量は、例えば、約6mg、約12mg、及び約18mgである。

【0140】

5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩を用意するための固体支持体は、様々な形状を有することができる。そのような形状の例としては、限定ではないが、直径が1.0mm未満の円筒、厚さが1.0mm未満の箱、及び小さな（例えば、1.0mm未満のサイズの）孔が貫通している実質的にあらゆる形状が挙げられる。好ましくは、固体支持体は、大きい表面積対体積比（例えば、1メートル当たり100超）及び大きい表面積対質量比（例えば、1グラム当たり1cm²超）を提供する。

【0141】

1つの形状の固体支持体を、異なる特性を有する別の形状に変換することもできる。例

10

20

30

40

50

例えば、厚さ0.25mmの平坦なシートは、1メートル当たり約8,000の表面積対体積比を有する。シートを丸めて直径1cmの中空円筒にすると、元のシートの高い表面積対質量比を保ちながらも表面積対体積比が低下した（1メートル当たり約400の）支持体が作り出される。

【0142】

固体支持体を構築するためには、いくつかの異なる材料が使用される。そのような材料のクラスとしては、限定ではないが、金属、無機材料、炭素質材料、及びポリマーが挙げられる。以下は、材料クラスの例である：アルミニウム、銀、金、ステンレス鋼、銅、及びタングステン；シリカ、ガラス、シリコン、及びアルミナ；グラファイト、多孔質炭素、カーボンヤーン及びカーボンフェルト；ポリテトラフルオロエチレン及びポリエチレングリコール。材料の組み合わせ及び材料のコーティングされた変種も使用される。

10

【0143】

アルミニウムが固体支持体として使用される場合、アルミニウム箔が好適な材料である。シリカ、アルミナ、及びシリコン系材料の例としては、非晶質シリカS-5631（Sigma, St. Louis, Mo.）、BCR171（Aldrich, St. Louis, Mo.）による、 $2\text{m}^2/\text{g}$ を超える規定表面積のアルミナ）、及び半導体業界で使用するシリコンウェハが挙げられる。カーボンヤーン及びフェルトは、American Kynol, Inc., New York, N. Y. から入手可能である。

【0144】

好ましくは、固体支持体上に構成された5-MeO-DMTの薄層の厚さは、約10µm未満、特に約7.5µm未満である。薄層は、約0.1µm～約10µmの範囲、特に0.3µm～7.5µmの範囲の厚さを有し得る。

20

【0145】

好ましくは、5-MeO-DMTの薄層の上を通過する空気の総量は、約6リットル毎分から約40リットル毎分、好ましくは約8リットル毎分から約16リットル毎分の流量によって定義され、空気流の持続時間は、エアロゾルの総体積が約3リットルを超えないように、好ましくは約1リットルから3リットル、例えば2リットルから3リットルであるように選択される。例えば、約6リットル毎分の空気流量では、空気流の持続時間は約30秒未満であるべきである。有用な特定の空気流量及び持続時間は、約12リットル毎分及び約15秒であり、エアロゾル体積は約3リットルになる。別の有用な特定の空気流量及び持続時間は、10リットル毎分及び約15秒であり、エアロゾル体積は約2.5リットルになる。別の有用な特定の空気流量及び持続時間は、8リットル毎分及び約15秒であり、エアロゾル体積は約2リットルになる。別の有用な特定の空気流量及び持続時間は、10リットル毎分及び約12秒であり、エアロゾル体積は約2リットルになる。

30

【0146】

エアロゾル形成速度は、 $0.1\text{mg}/\text{秒}$ を超える。

【0147】

エアロゾルは、約 $0.5\text{mg}/\text{l}$ ～約 $18\text{mg}/\text{l}$ 、例えば約 $0.5\text{mg}/\text{l}$ ～約 $12.5\text{mg}/\text{l}$ 、好ましくは約 $1.3\text{mg}/\text{l}$ ～約 $10\text{mg}/\text{l}$ 、特に約 $2\text{mg}/\text{l}$ ～約 $9\text{mg}/\text{l}$ のエアロゾル粒子質量密度を有する。

40

【0148】

5-MeO-DMTエアロゾル粒子は、3ミクロン未満かつ0.1ミクロン超、好ましくは2.5ミクロン未満かつ0.1ミクロン超、最も好ましくは2ミクロン未満かつ0.1ミクロン超の空気動学的質量中央径を特徴とする。5-MeO-DMTエアロゾル粒子は、1重量%未満の不純物、好ましくは0.5重量%未満の不純物を特徴とする。

【0149】

5-MeO-DMTエアロゾル粒子は、0.5重量%未満の5-MeO-DMT分解生成物、好ましくは0.2重量%未満の5-MeO-DMT分解生成物を特徴とする。

【0150】

治療上有効な量の5-MeO-DMTを送達するための組成物は、a) 固体支持体上に

50

厚さ5ミクロン未満の薄層として構成された投薬量12mgの5-MeO-DMTを、加熱された空気を薄層の上に15秒間通過させることにより210℃の温度に曝露することによって形成された、エアロゾルを含み得、当該エアロゾルは、1) 3ミクロン未満の空気動学的質量中央径を特徴とするエアロゾル粒子を含有すること、2) 1%未満の不純物及び0.5重量%未満の5-MeO-DMT分解生成物を特徴とするエアロゾル粒子を含有すること、3) 単回の吸入を介して患者に送達され得ることのうちの1つ以上の特徴を有する。

【0151】

当業者は、本発明で定義されるエアロゾル特性及びエアロゾル化条件を知っていれば、必要なエアロゾル特性をもたらす好適な気化デバイスまたはシステムを特定することができる。そのような好適な気化デバイスまたはシステムの例としては、例えば、ドリップパッド付きの関連するドージングカプセルを備えたVolcano Medic Vaporization System (Storz & Bickel, Germany; 例えば、EP0933093B1及びEP1884254B1ならびに登録共同体意匠003387299-0001にて開示されている)、及びStaccatoデバイス (Alexza Pharmaceuticals, Mountain View, USA; 例えば、US7,458,374B2、US9,370,629B2及びUS9,687,487B2にて開示されている) が挙げられる。生成されたエアロゾルは、バルーン内に収集されて患者によりバルーンから吸入され得る。

【0152】

投薬レジメン

本発明は、用量範囲、特定の用量、及び投薬レジメン（投与スキーム）も提供する。

【0153】

本発明は、5-MeO-DMTの投与後の急性期におけるピークサイケデリック体験の発生が、因果関係の有無はともかく、少なくとも根底にある未知の治療機序のサロゲート挙動マーカーとして、精神または神経系の障害をわずらう患者におけるその治療利益、特に上記で定義した態様のうちの1つ以上をもたらしているという、本発明者らの結論に部分的に基づいている。

【0154】

したがって、以前に試験されたサイケデリックス剤及び投薬レジメンと比較して、より高い割合の患者において、かつ個々の患者においてより良好な再現性で、より迅速にピーク体験が達成されるため、より良好な治療プロファイルがもたらされる。

【0155】

さらに、本発明は、ピーク体験の発生率を増加させることによって治療利益を増加させるように設計される頻繁な再投与（例えば、1日2回以上、または連日）を行う投薬レジメン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、そして関連する耐性がない（すなわち、再投与後にサイケデリックスの効果が減衰または消失することがない）ことにも依存する。そのような短期間における反復投与により、過量服用のリスクを減少させる対象者ごとの用量最適化も可能になるが、さもないと、セロトニン症候群のような身体的副作用、体験の以後の時点におけるフラッシュバックのようなネガティブな心理反応、躁病もしくは軽躁病の誘発、または、さほど重要ではないが、変性状態の記憶がほとんどもしくは全くないサイケデリック体験（いわゆる「ホワイトアウト」）が生じ得る。さらに、低用量から開始することで、患者を全般的なサイケデリック体験に慣れさせることができ、また、より高い用量でより強い症状が生じることに備えることもでき、これは、そうしたより高い用量での体験に好影響を及ぼす。また、低用量で治療を開始できるという見込みにより、患者が治療アプローチを受け入れやすくなり、患者集団レベルでの全体的なコンプライアンス率が改善するであろう。

【0156】

ピーク体験の割合を増加させ、その再現性を調整すること、ならびに治療効果を改善すること、副作用を減少させること、及びコンプライアンス率を改善することを目的とした

、セロトニン作動性サイケデリックスの頻繁な再投与は、他のサイケデリックスを用いた場合には、サイケデリック効果の発生の遅さ及び持続時間の長さ、ならびに数日間持続し得る耐性（すなわち、再投与後にサイケデリックスの効果が減衰または消失すること）の急速な発現が理由となり、不可能であり得る。

【0157】

本明細書で定義される障害（治療抵抗型の当該障害を含み、自殺念慮を伴う当該障害も含む）と診断された、本明細書で定義される患者は、5-MeO-DMTの投与によって治療される。好ましい実施形態では、5-MeO-DMTは単剤療法として投与され、すなわち、患者は、精神もしくは神経系の障害またはそれに関連する症状に対して、いかなる他の治療も受けない。

【0158】

本明細書で定義される障害（治療抵抗型の当該障害を含み、自殺念慮を伴う当該障害も含む）と診断された、本明細書で定義される患者に投与される5-MeO-DMTの投薬量は、約1mg～約25mgの範囲、またはその範囲内の任意の量、好ましくは約2mg～約20mg、より好ましくは約4mg～約20mgである。有用な特定の量は、例えば約4mg、約6mg、約8mg、約10mg、約12mg、約14mg、約16mg、約18mg、及び約20mgである。患者は、5-MeO-DMTの等モル用量の薬学的に許容可能な塩、例えば臭化水素酸塩で治療されてもよい。本明細書において、「約1mg～約25mg」などの範囲が規定されている場合、本発明者はその範囲内の全ての個別値を企図しており、そのいくつかは具体的に記載されるが、単に簡潔にする目的で全てが記載されてはいないことに留意されたい。

【0159】

好ましい実施形態では、本明細書で定義される障害（治療抵抗型の当該障害を含み、自殺念慮を伴う当該障害も含む）と診断された、本明細書で定義される患者を、治療上有効な量の5-MeO-DMTで治療するための改善された方法は、5-MeO-DMTの投与後約2時間以内の臨床応答の発生を含む。

【0160】

好ましい実施形態では、本明細書で定義される障害（治療抵抗型の当該障害を含み、自殺念慮を伴う当該障害も含む）と診断された、本明細書で定義される患者を、治療上有効な量の5-MeO-DMTで治療するための改善された方法は、5-MeO-DMTの投与後約2時間以内に、5-MeO-DMTの最終投与から少なくとも約6日後まで、好ましくは5-MeO-DMTの最終投与から少なくとも約14日後まで、より好ましくは5-MeO-DMTの最終投与から少なくとも約28日後まで発生した臨床応答を含む、臨床応答の持続を含む。

【0161】

好ましい実施形態では、本明細書で定義される障害（治療抵抗型の当該障害を含み、自殺念慮を伴う当該障害も含む）と診断された、本明細書で定義される患者を、治療上有効な量の5-MeO-DMTで治療するための改善された方法は、単一用量より多い5-MeO-DMTの投与を含む。

【0162】

好ましい実施形態では、この単一用量より多い5-MeO-DMT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、各治療ブロックにおいて投与ごとに約1時間以上かつ約24時間以下の間をあげ、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は約6日以上の間をあげる。

【0163】

さらに好ましい実施形態では、この単一用量より多い5-MeO-DMT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、各治療ブロックにおいて投与ごとに約24時間の間をあげ、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は約6日以上の間をあげる。

【0164】

10

20

30

40

50

最も好ましい実施形態では、この単一用量より多い 5-MeO-DMT 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、各治療ブロックにおいて投与ごとに約 1 ～ 4 時間、好ましくは約 1 ～ 2 時間の間をあけ、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は約 6 日以上の間をあける。

【0165】

一実施形態では、各投与及び各治療ブロックで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 1 mg ～ 約 25 mg、好ましくは約 2 mg ～ 約 20 mg、より好ましくは約 4 mg ～ 約 20 mg から選択される。有用な特定の量は、例えば約 4 mg、約 6 mg、約 8 mg、約 10 mg、約 12 mg、約 14 mg、約 16 mg、約 18 mg、及び約 20 mg である。

10

【0166】

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 の投与では約 2 mg ～ 約 8 mg から選択され、その後は、20 mg に到達するか、またはその治療ブロック内の全ての投与が施行されるかのいずれか早い方まで、各治療ブロック内の後続投与ごとに増加する。

【0167】

さら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 の投与では約 2 mg ～ 約 8 mg から選択され、その後は、20 mg に到達するか、またはその治療ブロック内の全ての投与が施行されるか、または患者がピークサイケデリック体験を経験するか、または観察された副作用に基づいて以後の用量増加が不適切であると監督臨床医が判断するかのいずれか早い方まで、各治療ブロック内の後続投与ごとに増加する。

20

【0168】

後続投与の際に投薬量を増加させる実施形態では、次の投与の投薬量は、前の投与の投薬量に、約 10 mg ごとに約 2 mg、好ましくは約 8 mg ごとに約 4 mg、最も好ましくは約 6 mg 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 6 mg であり、投薬量の増加が 6 mg であれば、前述の中止基準の 1 つに達していない限り、第 2 の投与の投薬量は 12 mg である。好ましくは、第 3 の投与での投薬量は 18 mg である。

【0169】

好ましい実施形態では、各治療ブロック内で個々の患者に投与される 5-MeO-DMT の投薬量は、第 1 の投与では約 2 mg ～ 約 8 mg から選択され、その後は、その治療ブロック内で患者がピークサイケデリック体験を既に経験していない限り、または観察された副作用に基づいて以後の用量増加が不適切であると監督臨床医が判断していない限り、第 2 の投与では約 8 mg ～ 約 14 mg から、第 3 の投与では約 14 mg ～ 約 20 mg から選択される投与量に増加する。第 1、第 2、及び第 3 の投与に有用な特定の量は、例えば約 6 mg、約 12 mg、及び約 18 mg である。

30

【0170】

さらなる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 の投与では約 2 mg ～ 約 8 mg から選択され、その後は、20 mg に到達するか、またはその治療ブロック内の全ての投与が施行されるか、または患者がピークサイケデリック体験を経験するか、または観察された副作用に基づいて以後の用量増加が不適切であると監督臨床医が判断するかのいずれか早い方まで、その第 1 の治療ブロック内の後続投与ごとに増加し、その第 1 の治療ブロックにおける最高投与量が、全ての後続治療ブロック及びそれらの後続治療ブロック内の投与での投与量として使用される。例えば、患者が 18 mg でピークサイケデリック体験を経験したために、その用量が第 1 の治療ブロックでの最高投与量であった場合、全ての後続治療ブロック及びそれらの後続治療ブロック内の投与での投与量は、18 mg となる。

40

【0171】

最も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 の投与では約 2 mg ～ 約 8 mg から選択され、その後は、その

50

治療ブロック内で患者がピークサイケデリック体験を既を経験していない限り、または観察された副作用に基づいて以後の用量増加が不適切であると監督臨床医が判断していない限り、第1の治療ブロックの第2の投与では約8mg～約14mgから、第1の治療ブロックの第3の投与では約14mg～約20mgから選択される投与量に増加し、その第1の治療ブロックにおける最高投与量が、全ての後続治療ブロック及びそれらの後続治療ブロック内の投与で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の投与に有用な特定の量は、例えば約6mg、約12mg、及び約18mgである。

【0172】

当然のことながら、上記投薬レジメンの全てにおいて5-MeO-DMTの薬学的に許容可能な塩を使用することもでき、投与される塩の適切な重量は、等モル量が使用されると仮定して、記載された重量の遊離塩基から計算され得る。

【0173】

本発明によれば、5-MeO-DMTは、MAO阻害剤と一緒に投与されないことが好ましい。

【0174】

患者における「ピークサイケデリック体験」の発生は、30項目改訂版神秘体験質問票(Mystical Experience Questionnaire)(MEQ-30)(Barrett FS, J Psychopharmacol. 2015; 29(11):1182-90に記載のとおり)の4つのサブスケール(神秘性、ポジティブな気分、時空の超越、及び表現不可能性)の各々の可能最大スコアの少なくとも60%の達成によって判定することができる。

【0175】

患者における「ピークサイケデリック体験」の発生は、変性意識状態(ASC: Altered States of Consciousness)質問票の大洋感(OBN: Oceanic Boundlessness)の次元(Roseman L et al., Front Pharmacol. 2018; 8:974に記載のとおり)の可能最大スコアの少なくとも60%の達成によって判定することもできる。

【0176】

本発明によれば、患者における「ピークサイケデリック体験」の発生は、好ましくは、ピーク体験スケール(PES: Peak Experience Scale)合計スコアで少なくとも75のスコアの達成によって判定され、PESは、ピークサイケデリック体験質問票(PPEQ: Peak Psychedelic Experience Questionnaire)ともいわれ、1. 体験の強度はどのくらいであったか、2. どの程度コントロールを失ったか、3. 体験がどれくらい深遠(すなわち、深く重要)であったかという3つの質問に対する患者による0～100のスコアでの回答を平均するものである。

【0177】

睡眠障害

睡眠には、高速眼球運動(REM)睡眠と非REM睡眠という2つの基本的なタイプがある。非REM睡眠は、4期(I～IV)に分けることができる。これらの非REM期は、睡眠の深さの増加に対応する。非REM睡眠及びREM睡眠は、正常なヒトの睡眠では毎晩4～5サイクルの各々において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、特に第1の睡眠サイクルにおいて、不釣り合いに多くの時間を占める。夜が経過するにつれて、非REM睡眠は浅くなり、各サイクルのより多くがREM睡眠に割り当てられる。

【0178】

正常で健全な睡眠は、一晩を通して厳密に調節された順序で連続的に進む、上記で概説したような異なるフェーズからなる。

【0179】

10

20

30

40

50

この厳密な調節が乱れると、睡眠障害がもたらされる。

【0180】

睡眠障害は、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し、特発性であるか、または、例えば精神障害もしくは神経系障害などの医学的病態との関連で発生するかにかかわらない。これは、該当者が覚醒している間に適切に機能する該当者の能力に影響を与える。

【0181】

よく起こる形態の睡眠障害には、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、または不完全覚醒（*partial arousal*）に関連する機能不全（睡眠時随伴症）、睡眠中の呼吸異常を特徴とする障害（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）が含まれる。

10

【0182】

不眠症とは、該当者が入眠または睡眠持続に困難を感じる睡眠障害である。不眠症者は、睡眠不良のため、入眠するのが困難である；夜間に頻繁に覚醒し、再入眠に苦勞する；覚醒するのが朝早すぎる；良質な睡眠が得られない；及び／または例えば疲労、眠気、気分の問題、集中力の問題、作業もしくは運転中の事故などの少なくとも1つの日中の問題を有する。

【0183】

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。睡眠酩酊もまた、過眠症の患者に見られる症状である。これは、睡眠から覚醒への移行が困難なことである。睡眠酩酊を体験する者は、錯乱状態での覚醒、失見当識、緩慢さ、及び度重なる再入眠を訴える。

20

【0184】

概日リズム障害は、該当者の体内概日リズムの変化に起因するか、またはその概日リズムと、所望もしくは要求される作業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、一過性の場合も持続性の場合もある。その後の臨床像は、不眠症と過眠症の両方の要素を兼ね備える。睡眠期間は通常、短縮及び妨害され、望ましい覚醒状態でのパフォーマンスは損なわれ、規則的な睡眠スケジュールに戻る一時的な機会は成功しない。

30

【0185】

睡眠時随伴症は、入眠前、睡眠中、または睡眠と覚醒状態（*wakefulness*）の間の短期覚醒（*arousal*）期間中に該当者が経験する行動的または生理学的な異常活動（睡眠時遊行または悪夢など）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ばらつきがある。睡眠時随伴症は睡眠の質を損ない得る。

【0186】

睡眠関連呼吸障害は、睡眠中の異常かつ困難な呼吸を特徴とする。呼吸は、呼吸筋及び脳（脳内の制御中枢）の同調された作用に大きく依存する複雑なプロセスである。睡眠関連呼吸障害の一形態は、中枢性睡眠時無呼吸である。これは、例えば基礎疾患に基づいて、脳が呼吸を制御する信号の送信を停止するときに発生する。中枢性睡眠時無呼吸は、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得る。空気流の減少が間欠的低酸素を引き起こし、それが微小覚醒または覚醒による睡眠の細分化につながる。その結果、日中の過度の眠気が生じ得る。

40

【0187】

睡眠関連運動障害では、反復性で、比較的単純な、通常は常同性の運動が、睡眠またはその開始を妨げる。これらの中で最もよく起こるのは、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。

【0188】

適切な量または質の睡眠が得られないことは、パーソナリティを変化させる可能性があ

50

り、既存の精神疾患を悪化させる可能性だけでなく、精神疾患の発症の誘因になる可能性もある。睡眠障害はまた、認知機能に支障をきたし、記憶機能障害につながる場合がある。睡眠が不足している対象者は、意思決定の困難や神経過敏を経験したり、パフォーマンスに問題があったり、反応時間が長くなったりする場合がある。睡眠不足は、肥満、糖尿病、及び心疾患の発症に寄与することにより、生活に悪影響を与えることもある。

【0189】

睡眠障害の治療は、タイプ及び根本原因に応じて異なる。良好な睡眠衛生、健全な睡眠環境、及び一貫した睡眠－覚醒スケジュールの維持が、多くの場合に一次治療とみなされる。それが成功しなければ、治療には、薬物療法または心理療法も含まれる。

【0190】

利用可能な治療は、全ての患者で成功するわけではなく、副作用を伴うこと、及び／または有意義な治療効果を達成するために長期間の治療を必要とすることがある。

【0191】

精神障害または神経系障害に関連する睡眠障害をわずらう患者の場合、その精神障害または神経系障害の既知治療は、必ずしも睡眠障害を改善するとは限らない。

【0192】

例えば、睡眠障害は、鬱病などの精神障害と高頻度に関連している。しかし、鬱病の治療は、必ずしも付随する睡眠障害の改善をもたらすとは限らない。ほとんどの抗鬱薬は睡眠構造に影響を与えることが証明されており、いくつかのクラスの抗鬱薬は睡眠を改善するが、他のものは睡眠機能障害を引き起こし得る。

【0193】

睡眠障害は、該当者がわずらい得る他の病態、障害、または症状とは関係なく治療を受けるに値する病態とみなされ得るが、いくつかの精神障害及び神経系障害は、睡眠障害に関連している。とりわけ、睡眠と精神または神経系の障害との関係は双方向性であることが多い。精神または神経系の障害が健全な睡眠パターンに悪影響を与え得るだけでなく、睡眠障害が精神衛生または神経系の障害の発症、進行、及び予後に対する寄与因子となる場合もある。

【0194】

本発明に係る治療は、睡眠障害を減少または消失させ、好ましくは、関連する精神障害または神経系障害を改善しもする。

【0195】

睡眠障害の測定

睡眠は、睡眠持続時間、睡眠構造、睡眠潜時、ならびに夜間を通した覚醒の頻度及び持続時間などのパラメータを測定することによって評価され得る。定量的測定基準は、ポリソムノグラフィー、アクチグラフィー、及び睡眠潜時の判定を含む客観的な方法を使用して、または自己申告の尺度（質問票）によって測定され得る。

【0196】

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する技法である。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、身体の姿勢及び運動、いびき、ならびに心拍数を含め、様々な機能が夜間を通して測定される。

【0197】

別の定量的測定法はアクチグラフィーである。アクチメトリーセンサを装着して運動活動を測定し、これを継続的に記録して、睡眠覚醒サイクルの評価のために使用する。この技法は、自然な睡眠環境で必要なデータを記録しつつ、患者に通常のルーチンを継続させることができる。

【0198】

睡眠潜時は、反復睡眠潜時テスト（MSLT: multiple sleep latency test）によって測定することができる。このテストは、複数回の試験睡眠（test nap）の間に対象者が入眠するのにかかる時間を判定するための客観的な

10

20

30

40

50

尺度となる。約10分の平均睡眠潜時は正常とみなされ、8分未満は、睡眠障害（日中の過度の眠気）を示す。付随する脳活動分析は、睡眠障害のさらなる診断に役立ち得る。

【0199】

睡眠評定質問票は、併発状態及び薬剤使用のような睡眠の質に影響し得る他の因子に加えて、睡眠深度の感じ方、覚醒の困難さ、及び睡眠後の休息感のような睡眠の質のコンポーネントの評定を取得する。睡眠の量的測定値が正常であっても睡眠に関する訴えが持続する場合が多いため、睡眠体験の質的態様の評価は重要である。

【0200】

質問票は、複雑な臨床的問題の迅速かつ正確な評価を円滑化するだけでなく、患者の経過を追跡するのもにも役立つ可能性がある。

【0201】

睡眠の質に関する様々な指標が知られている。以下の指標には、全般的な睡眠を評価するための質問票に加え、特に不眠症、過眠症、概日リズム障害及び睡眠時随伴症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、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。

【0202】

いくつかの質問票は、数日間またはさらには数週間の想起期間（想起ウィンドウ）に依存している。これは、睡眠障害を診断するには適切であり得るが、治療効果、特に治療後の効果の迅速な発生を評価するためには、必ずしも適切であるとは限らない。いくつかの質問票では、得られるスコアが治療後の期間を反映するように、想起期間を変更することができる。特定の病態をわずらう患者の睡眠に対する治療効果を評価するための、本明細書において具体的に記述される質問票は、最終投与の後に急性サイケデリック体験が沈静化した時点よりも前に開始しない想起期間に依存する。この基準を満たすために、通常適用される想起期間が必要に応じて変更される。

【0203】

全般的な睡眠の質は、例えばS l e e p - 5 0質問票で評価され得る。

【0204】

S L E E P - 5 0質問票は、一般集団における様々な睡眠障害をスクリーニングするように設計された50項目からなる。このスケールは、睡眠時無呼吸、不眠症、ナルコレプシー、下肢静止不能／周期性四肢運動障害、概日リズム睡眠障害、睡眠時遊行、悪夢、睡眠に影響する因子、及び睡眠に関する訴えが日常機能に及ぼす影響など、睡眠に関連する最もよく起こる障害及び病訴ならびに診断に必要な因子のいくつかを反映する、9つのサブスケールからなる。各項目について、回答者は、1（「全く当てはまらない」）から4（大いに当てはまる）までのスケールを与えられ、ステートメントが過去1か月間または別の適切な想起ウィンドウにおける自身の経験とどの程度一致するかを示すよう求められる。

【0205】

睡眠障害を診断するには、特定のサブスケール（例えば不眠症）が特定のカットオフポイントを超える必要があるだけでなく、睡眠に関する訴えが日常機能に及ぼす影響を評価するサブスケールにおいて回答者が少なくとも3または4（それぞれ、「かなり当てはまる」または「大いに当てはまる」）のカットオフを満たす必要もある（S p o o r m a k e r et al., Initial validation of the S L E E P - 5 0 questionnaire. Behav Sleep Med. 2005; 3 (4) : 227 - 46）。

【0206】

治療の成功は、（i）スコアの低下によって示され、好ましくは（ii）カットオフ値未満への低下によって示される。

【0207】

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。他の判定法には、不眠症重症度指標、E s p i eの睡眠障害質問票、及びP R O M I S（登録商標）（

10

20

30

40

50

Patient Reported Outcomes Measurement Information System) 睡眠障害判定法がある。

【0208】

ピッツバーグ睡眠質問票 (PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index) は、全体的な睡眠の質及び異常を評価する。PSQIは、19個の質問を含む自己評定式質問票である。回答者は、過去1か月間または別の適切な想起ウィンドウにおいて特定の睡眠困難を経験した頻度を示すよう求められる。

【0209】

自己評定式の19問は、睡眠持続時間及び潜時ならびに特定の睡眠関連問題の頻度及び重症度の推定値を含む、睡眠の質に関連する多種多様な因子を評価する。これらの19項目は、(1) 主観的な睡眠の質、(2) 睡眠潜時、(3) 睡眠持続時間、(4) 習慣的な睡眠の効率、(5) 睡眠障害、(6) 睡眠薬の使用、(7) 日中機能不全という7つのコンポーネントスコアにグループ分けされる。

【0210】

各コンポーネントには0～3のスコアが与えられる。スコアが高いほど、睡眠障害が急性になることを示す。ピッツバーグ睡眠質問票の詳細な評点の説明は、Buysse et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989 May; 28 (2): 193-213の付録で確認することができる。

【0211】

次に7つのコンポーネントスコアを合計することで1つのグローバルスコアが得られ、その範囲は0～21点であり、「0」は困難がないことを示し、「21」は全ての領域で重度の困難があることを示す。グローバルスコア5のカットオフは、不眠群 (poor sleeper) と熟眠群 (good sleeper) を区別する。グローバルスコア > 5は、患者が少なくとも2つの領域で重度の困難を有するか、または4つ以上の領域で中等度の困難を有することを示す。

【0212】

治療アウトカムがPSQIを使用して評価される場合、治療の成功は、(i) スコアの低下によって示され、好ましくは(ii) 5以下への低下によって示される。

【0213】

不眠症重症度指標 (ISI: insomnia severity index) は、主観的な睡眠の質、症状の重症度、主観的な睡眠満足度、不眠症が日常機能に支障をきたす程度、回答者が自身の不眠症を他者と比較して顕著に感じる程度、及び睡眠困難によって生じる苦痛の全体的なレベルに関する短い質問票である。個々の回答が0 (=なし) から4 (=大いにある) で評点でき、より高い合計スコアは、より重度の不眠症に対応する。合計スコア0～7は「臨床的に有意な不眠症なし」を示し、8～14は「閾値以下の不眠症」を意味し、15～21は「臨床的不眠症 (中等度)」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)。想起ウィンドウは2週間である。別の適切な想起ウィンドウも使用できる。

【0214】

治療の成功は、(i) スコアの低下、例えば、7点を超える低下、特に8点を超える低下によって示され、好ましくは(ii) 臨床的に有意な不眠症のカットオフ値未満への低下によって示される。

【0215】

Espieの睡眠障害質問票 (SDQ: sleep disturbance questionnaire) は、不眠症の主観的経験を評価する。SDQは、不穏状態／激越、精神活動過剰、不眠症の帰結、及び易入眠性 (sleep readiness) の欠

10

20

30

40

50

如を評定し、特に睡眠困難の原因についての考えに関するものである。回答者は、5点スケールを使用して、不眠症に関する特定のステートメントが自身の経験を表す頻度を示す。1は「決して当てはまらない」を意味し、5は「ごく頻繁に当てはまる」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考え方の機能不全の程度が高いことを示す (A. Shahid et al., loc. cit.;)。

【0216】

治療の成功は、スコアの低下によって示される。

【0217】

PROMIS (登録商標) (Patient-Reported Outcomes Information System) 睡眠障害判定法は、睡眠障害を評価するための汎用尺度である。この判定法は、拡張版及び4つの異なる簡易版 (例えば、4項目、6項目、及び8項目) として利用可能であり、7日間にわたる睡眠の質、睡眠深度、ならびに入眠及び睡眠維持に関する困難感についての自己申告された感じ方を評価する。

10

【0218】

この尺度の各項目は、5点スケールで評定される。項目の生スコアを合計することで合計生スコアが得られる。次に変換表を使用して、合計生スコアを標準化されたTスコアに変換する。

【0219】

治療の成功は、Tスコアの低下によって示される。

【0220】

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

20

【0221】

エプワース眠気スケール (ESS: Epworth Sleepiness Scale) は、総合的な日中の眠気を評価する。この質問票は回答者に、午後の仮眠または交通渋滞で停止した車中で座っている状態など、相対的に非活動的な瞬間を表す8つの異なる状況で眠りに落ちる可能性の高さを評定するよう求める。回答者は、0~3のスケール (0は「決して眠くならない」を意味し、3は「眠くなる可能性が高い」を意味する) を使用して、眠りに落ちる可能性の高さを評定する。スコアは0~24の範囲をとり、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10は、日中の眠気を臨床レベルの可能性のあるものとして判定する (A. Shahid et al., loc. cit.)。

30

【0222】

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

【0223】

スタンフォード眠気スケールは、眠気の主観的尺度であり、特定の瞬間における眠気を評価する。このスケールは1つの項目のみからなり、回答者に、7つのステートメントのうち、自身の現在の眠気感のレベルを最もよく表す1つを選択することを求める。1 (= 活動的で生き生きとした気分; 頭が冴えている; すっきり目が覚めている) から7 (= まどろんでいる; その場ですぐに眠ってしまう; 起きていられなかった) のスケールを使用して眠気のレベルを評価する (A. Shahid et al., loc. cit.;)。

40

【0224】

治療の成功は、スコアの低下によって示される。

【0225】

睡眠時随伴症は、パリ覚醒障害重症度スケール (PADSS: Paris Arousal Disorders Severity Scale) によって評価され得る。

【0226】

パリ覚醒障害重症度スケール (PADSS) は、睡眠時異常行動を列挙する自己評定式スケールであり、その頻度を評価し、帰結の評価を含む (Arnulf et al.,

50

A scale for assessing the severity of arousal disorders. Sleep. 2014 Jan 1; 37 (1) : 127-36)。

【0227】

治療の成功は、(i) スコアの低下によって示され、好ましくは(ii) カットオフ値未満への低下によって示される。

【0228】

睡眠関連呼吸障害を評価する一般的な質問票には、ベルリン質問票がある(A. Shahid et al., loc. cit.;)。適切な想起期間を選択することもできる。

【0229】

治療の成功は、スコアの低下によって示される。

【0230】

睡眠関連運動障害を評価する一般的な質問票には、国際下肢静止不能症候群研究グループの評定スケールがある。この10項目の質問票は、リッカート型評定法を使用して、過去1週間の間にどれだけ強く障害の影響を受けたかを示すよう回答者に求める。質問は、障害の症状(性質、強度、及び頻度)及びその影響(睡眠の問題、日常機能への支障、及び結果として生じる気分の変化)という、2つのカテゴリのうちの1つに分類され得る。10個の質問の各々に対し、回答者は0~4のスケールで自身のRLS経験を評定するよう求められ、4は最も重度かつ頻繁な症状を表し、0は最少を表す。合計スコアは0~40の範囲をとり得る。この判定法は、心理測定の質に優れた簡易スケールとして、スクリーニング及び治療アウトカムの評価を含む様々な研究目的及び臨床目的に好適であり得る(A. Shahid et al., loc. cit.)。

【0231】

治療応答は、スコアの低下によって評価され得る。

【0232】

安静時ネットワーク及び睡眠障害

脳プロセスは、機能的磁気共鳴イメージング(fMRI)によって検査することができる。脳活動は血流と関連しており、異なる脳領域間の自発的な血中酸素レベル依存(BOLD)信号の変動の時間的相関は測定可能である。

【0233】

脳の機能像が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含む分布領域が明らかになる。

【0234】

このように、安静時fMRIは、明確な認知タスクがない状態(すなわち安静状態)での同調活動を示す空間的に個別の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)を特性解析するために使用され得る。信号変動のコヒーレントなパターンを持つ脳領域のネットワークを特徴付ける観測パターンは、安静時ネットワーク(RSN)と呼ばれる。

【0235】

様々な安静時ネットワークが特定されており、主に、タスク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命名されている。

【0236】

したがって、安静時fMRIは、脳固有の機能的構成を評価するために使用され得る。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解析されている。

【0237】

RSNは複雑な脳機能の様々な態様に関与することが示されており、様々な病的状態においてこれらの結合ネットワークが損なわれることが分かっている。そのような病的状態は、特定の安静時ネットワークの中及び／または1つ以上の追加の安静時ネットワーク内

10

20

30

40

50

の1つ以上の領域の間の機能結合の変化に関連している。

【0238】

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、睡眠時随伴症、睡眠関連呼吸障害及び睡眠関連運動障害において認められることがある。

【0239】

睡眠に関与する主要なネットワークは、デフォルトモードネットワーク（DMN）である。一般に、DMNは、タスク中に非活性化され、安静時に活性化される。これは、高次認知、感情、及び内受容などの複数の認知プロセスに関与している。睡眠中は、その全体的な活動レベルが低下する。睡眠生理学に対するDMNの重要性を考慮すると、DMNの活動の変化は、睡眠障害との関連で特に意義がある。

10

【0240】

安静時ネットワークの不全は、本明細書にさらに記述するように、精神障害または神経系障害においても認められることがある。

【0241】

睡眠障害に関与する安静時ネットワークは、特定の医学的病状の帰結である精神または神経系の病態にも影響される。

【0242】

不眠症患者では、デフォルトモードネットワーク（DMN）内と、感情刺激及び感覚刺激の検出及び統合に関与している顕著性ネットワーク内とで、結合機能不全が観察される。複数の研究により、これらのネットワークには感情の状態及び身体の状態を統合する重要な領域が含まれており、これらのネットワーク及び他の脳領域の中及び／または間の結合機能不全が患者のビジランス、主観的苦痛、及び不十分な睡眠持続性の原因になり得ることが示唆されている。

20

【0243】

過眠症患者では、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（楔前部及び内側前頭前皮質）が著しい変化を示し、DMN内の機能結合は、自己申告による眠気の重症度と相関する。

【0244】

夜間シフトの看護師と日中勤務の看護師との差異を調査した研究では、概日リズムの調律異常が、睡眠調節ならびに応答性及び注意力などの認知機能に関与する小脳における安静時機能変化に寄与することが明らかになった。さらに、DMNの機能結合は、早期概日表現型と後期概日表現型で根本的に異なる。他の形態の睡眠障害と同様に、概日リズム障害は、脳機能結合に変化をもたらし得る。安静時脳機能結合の変化は、概日リズム障害を伴う様々な疾患で報告されている。

30

【0245】

睡眠時随伴症の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、非REM睡眠時随伴症を表す覚醒障害では楔前部における差異が観察されている。

【0246】

楔前部は、視覚、聴覚、及び体性感覚情報の分析及び統合、ならびに運動の監視に関与している。楔前部はDMNの垂領域である。したがって、睡眠時随伴症患者では、デフォルトモードネットワークが影響を受ける。

40

【0247】

中枢性睡眠時無呼吸などの睡眠関連呼吸障害をわずらう患者における安静時fMRI試験は、特にデフォルトモードネットワーク（DMN）ならびに覚醒系及び感覚運動系に関与する領域における、大域的及び局所的な著しい結合欠陥を示している。

【0248】

例えば睡眠中の周期性四肢運動などの睡眠関連運動障害は、デフォルトモードネットワークの垂領域である前頭前部運動制御経路の変化に反映される。また、赤核及び脳幹のさらなる活性化を伴う小脳及び視床の活動が観察され得る。

【0249】

50

多くの場合、睡眠障害に関与する安静時ネットワークの異常な機能結合もまた、上記の病態に関与している。したがって、本発明によれば、本発明に係る療法によってこれらのネットワークに影響を与えることは、睡眠障害の改善につながり、治療される患者が精神障害または神経系障害をわずらっている場合には、その障害の改善にもつながる。

【0250】

睡眠障害ならびに精神及び神経系の障害の治療

本発明によれば、特発性睡眠障害、及び精神障害または神経系障害をわずらう患者における睡眠障害が、治療され得る。精神障害または神経系障害に関連する睡眠障害をわずらう患者において、本発明に係る睡眠障害の治療は、睡眠障害に関連する病態の改善につながる。

【0251】

多くの場合、睡眠障害に関与する安静時ネットワークもまた、上記の病態に関与している。

【0252】

5-MeO-DMTは、安静時ネットワークの確立された機能結合パターンを破壊する能力を有する。この破壊は、ネットワークが再結合する際に、病的な結合異常のある脳の結合をリセットすることにつながる。新しい健全な機能結合が確立され、効果が持続する。

【0253】

効果の持続性は、5-MeO-DMTの神経可塑性促進特性によって説明され得る。特に5-MeO-DMTは、シナプス（すなわち、ニューロンが互いと結合し、通信する部位）の構造的及び機能的な可塑性を高める。5-MeO-DMTは、新しいシナプス結合の形成が開始されるように樹状突起棘の形態形成及び成熟を調節する。これらの新たな結合は、活動に応じて、強化されるか、もしくは弱化されるか、または消失することさえある。

【0254】

最終的に形成された新たなシナプスは、その後、ニューロンの活動パターンに影響を与える。本発明者らは、そのような構造及び機能の相互的変容が、ネットワークの適切な確立及び5-MeO-DMT投与後の効果の持続に寄与すると結論付ける。

【0255】

生化学的な観点から言えば、5-MeO-DMTは、とりわけ5-HT受容体と相互作用する。

【0256】

神経伝達物質のセロトニンすなわち5-ヒドロキシトリプタミン（5-HT）の受容体である5-HT受容体は、中枢神経系及び末梢神経系の全体に見出される。広範な生理学的機能及び病理学的機能が、これらの受容体によって媒介されている。

【0257】

脳では7タイプの5-HT受容体が発現し、これらはいくつかのサブタイプにさらに分類され得る。様々なタイプ及びサブタイプは独特な空間分布を示す。

【0258】

5-MeO-DMTは、数種類の5-HT受容体と相互作用する。これらの受容体は、安静時ネットワーク及びニューロン可塑性に対する5-MeO-DMTの媒介効果に関与している。

【0259】

5-MeO-DMTは、上述の5-HT1A及び5-HT2Aに加えて、5-HT7受容体とも相互作用する。5-MeO-DMTは、この受容体のアゴニストとして作用し、高い（ナノモル）結合親和性を示す。

【0260】

5-HT7受容体は、神経新生、シナプス形成、及び樹状突起棘の形成に関与している。とりわけ、学習及び記憶などの中枢的プロセス、睡眠調節及び概日リズム、ならびに侵

10

20

30

40

50

害受容に関連している。

【0261】

5-HT7受容体は、特に、脊髄、縫線核、視床、視交差上核を含む視床下部、海馬、前頭前皮質、線条体複合体、扁桃体、及び小脳のプルキンエニューロンに発現する。

【0262】

視交差上核は、概日タイミング系の中心的なペースメーカーである。これは、様々な脳領域における概日リズムを同調させる。この同調が乱れると、病的状態、特に睡眠障害を伴う病的状態が生じる。睡眠障害をわずらう患者では、安静時機能結合分析により、視交差上核とデフォルトモードネットワーク内の領域との間の機能結合の変化が明らかになっている。

10

【0263】

視交差上核における5-HT7受容体の発現は、この受容体が睡眠／覚醒サイクルの調節において果たす機能に対応する。そのため、この受容体に作用する5-MeO-DMTによって睡眠障害をわずらう患者を治療できるというのが本発明者らの考えである。

【0264】

本発明者らは、ネットワークの機能結合の「リセット」及び神経可塑性効果をもたらす、5-MeO-DMTの薬理学的効果の1つの媒介因子としての5-HT7受容体に対する5-MeO-DMTの結合が、睡眠障害をわずらう患者の治療における5-MeO-DMTの有益な効果に寄与すると考える。

【0265】

本発明者らはさらに、ネットワークの機能結合の「リセット」及び神経可塑性効果を含む、5-MeO-DMTによってもたらされる効果の2つの媒介因子としての5-HT7受容体及び5-HT1A受容体に対する5-MeO-DMTの結合により、認知機能不全、不安、精神運動遅滞、ネガティブ思考、または社会的／感情的引きこもりのような他の症状または病態をわずらう患者においても有益な効果を達成することが可能になると考える。これは、本明細書で言及される試験において示された臨床結果によって支持される。

20

【0266】

本発明に係る治療は、睡眠障害の改善につながり、治療される患者が精神障害または神経系障害をわずらっている場合には、その障害の改善にもつながる。

【0267】

治療抵抗性鬱病（TRD）または産後鬱病（PPD）をわずらう患者に関する試験からの臨床データは、睡眠障害が5-MeO-DMTの投与によって首尾よく治療され得ることを裏付けている。

30

【0268】

以下の実施例セクションにさらに詳細に記載するTRD研究では、とりわけ、不眠症を反映するMADRS項目「睡眠減少」が評価された。

【0269】

MADRS項目「睡眠減少」は、良好な時の対象者自身の正常なパターンと比較して持続時間または深度が減少した睡眠の経験を表す。対象者の睡眠が通常どおりであれば、スコア0が与えられる。スコア2は、入眠のわずかな困難、またはわずかに減少した、軽い、もしくは断続的な睡眠を反映する。スコア4は、睡眠が少なくとも2時間減少するか、または途切れることを意味する。スコア6は、2時間または3時間未満の睡眠を意味する。

40

【0270】

個別化投薬レジメンを受けた試験群では、患者8名全員についてのMADRS項目「睡眠減少」の総合スコアは、ベースライン時に25であった。睡眠に対する治療の影響を評価するための最も早い時点である治療後1日目には12に減少しており、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9に減少しており、これは16点または64%の改善に相当する。

【0271】

50

12mg群では、患者4名全員についてのMADRS項目「睡眠減少」の総合スコアは、ベースライン時に12であった。治療後1日目には10に減少しており、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6に減少しており、これは6点または50%の改善に相当する。

【0272】

したがって、睡眠障害に対して特に意義のあるスケール項目である「睡眠減少」のスコアは、著しく改善されている。本発明者らは、特に精神障害または神経系障害をわずらう患者における睡眠障害を治療するために、5-MeO-DMTが使用され得ると結論付ける。

【0273】

認知機能不全

認知には、思考すること、記憶すること、注意を払うこと、及び問題を解決することに必要なスキルが含まれる。これらのスキルの喪失または低下は、認知機能不全につながり、この用語は、本明細書では、認知のいずれかのドメインの欠陥または機能障害を指すために使用される。認知機能不全は、患者の基礎疾患の症状のうちの1つであり得る。

【0274】

DSM-5は、認知機能の6つの主要なドメイン、すなわち、複雑性注意、実行機能、学習及び記憶、言語、知覚運動機能、ならびに社会的認知を定義する。

【0275】

認知機能不全は、これらのドメインの1つ以上に影響し得る。実際、認知能力は高度に相互関連しており、複数のドメインが影響を受けることは珍しくない。

【0276】

例えば、複雑性注意のドメインには、持続的注意（一般に「集中力」または「フォーカス」といわれる）、分割的注意、選択的注意、及び処理速度というサブドメインがある。

【0277】

このように、複雑性注意には、実行機能ならびに学習及び記憶などの様々な認知タスクにとって重要な態様が明らかに含まれる。認知制御または実行機能は、本質的に注意力に関与する。また、知覚及び意思決定は、注意能力に大きく影響される。

【0278】

そのため、注意力は、単独で検査されるだけでなく、例えば、認知制御タスク／実行機能によっても検査される。注意力に異常があれば、他のタイプの認知能力にも異常がある可能性が高い。言語を理解したり、視覚－空間関係を知覚したり、情報を記憶したり、問題を解決したりするには、まず刺激に注意を払う必要がある。

【0279】

認知機能不全（この用語は、本明細書では後天性の病態を意味し、したがって、以前に達成された機能レベルからの低下を表す）は、様々なプロセスに関連し得る。

【0280】

健常者では、蓄積された知識及び語彙などの特定の認知能力は、加齢しても維持され、経時的に改善することさえある。しかし、病状が全くなくとも、加齢は、抽象的思考、推論、及び意思決定などの能力の低下につながる。これらの悪化は、認知の老化を示す、処理速度、注意力、記憶、及び実行機能における年齢に関連する根本的問題に関連付けられる。

【0281】

正常な加齢とは関係なく、認知機能不全は、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病態に関連し得る。

【0282】

本明細書に記述する精神または神経系の障害は、認知機能不全をもたらすか、または認知機能不全に関連する。

【0283】

認知機能不全はさらに、神経認知障害に特徴的な症状を示す障害において生じるが、こ

10

20

30

40

50

の症状は、社会的、職業的、または他の重要な機能領域において臨床的に有意な苦痛または機能障害を引き起こすが、病因関連障害の全基準を満たさないものである。

【0284】

認知機能不全は、神経認知障害の形態をとる場合がある。

【0285】

軽度神経認知障害は、軽度認知機能障害とも呼ばれ、認知ドメインのうちの1つ以上における以前のパフォーマンスのレベルからの若干の認知の衰えを特徴とする。罹患者は、依然として自立性を保ち、日々のタスクを行うことができる。しかし、患者は通常、最適以下のレベルで機能する。自立性を維持するための補償的方策が関与するため、毎日のタスクにかかる労力が増える。

【0286】

重度神経認知障害では、認知ドメインのうちの1つ以上において、以前のパフォーマンスのレベルからの有意な認知の衰えが観察される。この認知欠損は、日常生活における自立を妨げる。

【0287】

認知機能不全の測定

認知機能不全は、質問票または神経心理学的評価によって評価され得る。

【0288】

質問票は、患者自身、介護者、または質問票を供与する臨床医が行った観察に基づいて、患者の精神的状態を評価する。患者が特定の精神障害または神経系障害をわずらっているかどうかを評価するために使用される質問票は、認知機能に関連する項目を含み得る。

【0289】

神経心理学的評価は、対象者の認知機能、心理的／感情的機能、及び行動的機能を総合的に評価するプロセスである。神経心理学的評価の中核は、認知機能の正式な評価のための神経心理学的テストの施行である。

【0290】

これらのテストにおけるパフォーマンスは、患者の年齢、学業成績、及び文化的背景に適した基準と比較される。テストでは、神経心理学的テストバッテリーとしても知られる、パフォーマンスに基づく一式の質問がしばしば使用される。

【0291】

検査される能力には、言語処理、視空間処理、注意力／集中力、言語学習及び記憶、視覚学習及び記憶、実行機能、処理速度、ならびに感覚知覚機能が含まれる。

【0292】

認知機能不全を評価する一般的なテストには、モントリオール認知評価（MoCA）、ミニメンタルステート検査（MMSE）、Mini-Cog（商標）、精神科認知機能障害スクリーニング（SCIP）、及びMATRICSコンセンサス認知バッテリー（MCCB）がある。

【0293】

モントリオール認知評価（MoCA）は、認知機能障害を検知するために広く使用されているスクリーニング評価である。これは、短期記憶；視空間能力；実行機能；注意力、集中力、及び作業記憶；言語；時間及び空間に対する見当識という、様々な認知ドメインを評価する。可能な合計スコアは30点である。26以上のスコアは正常とみなされ、18～25のスコアは軽度の認知機能障害とみなされ、10～17のスコアは中等度の認知機能障害とみなされ、10未満のスコアは重度の認知機能障害とみなされる。

【0294】

ミニメンタルステート検査（MMSE）は、見当識、記銘、注意及び計算、想起、ならびに言語という認知機能の5領域を検査する11問の尺度である。最大スコアは30である。生スコアは、学業成績及び年齢に合わせた補正を必要とする場合もある。

【0295】

本明細書では、認知機能障害の重症度を分類するために4つのカットオフレベルを用い

10

20

30

40

50

る。24～30は、認知機能障害がないことを意味し、19～23は、軽度の認知機能障害を意味し、10～18は、中等度の認知機能障害を意味し、9以下は、重度の認知機能障害を意味する。

【0296】

繰り返し使用した場合、MMSEは、認知状態の変化を測定するのに好適である。

【0297】

Mini-Cog（商標）は、短い認知機能障害スクリーニング質問票である。これは、3単語復唱を時計描画テストと組み合わせたものである。時計描画テストは、実行機能、視空間的能力、運動プログラミング、及び注意力など、影響を受け得る多くの認知領域を評価する。時計描画テストを行った後に正しく復唱された3つの単語の各々に1点が与えられる。正しく描画された時計は2点に値する。4未満のスコアは認知機能障害を示す。

10

【0298】

精神科認知機能障害スクリーニング（SCIP）は、精神病患者の認知パフォーマンスを検査するための十分に評価されているスクリーニング判定法である。

【0299】

SCIPは、即時型言語学習テスト（VLT-I）、作業記憶テスト（WMT）、言語流暢性テスト（VFT）、遅延型言語学習テスト（VLT-D）、及び処理速度テスト（PST）という5つのサブスケールからなる。テストの繰り返しを容易にすることで学習効果を減少させるために、3つの異なるテスト形態がある。5つのテストの各々についてサブスケールスコアが計算され、サブスケールスコアの和から合計スコアが計算される。70未満の合計スコアは、認知機能不全を示す。

20

【0300】

認知機能不全は、MCCB（MATRIXコンセンサス認知バッテリー）または様々なサブテストのうちの1つ以上によって評価することもできる。サブテストは次のとおりである：トレイルメイキングテスト、パートA（処理速度のテスト）；統合失調症における認知の簡易評価、記号コーディングサブテスト（処理速度）；Hopkins言語学習テスト改訂版、即時復唱、学習試行3回限定（言語学習）；Wechsler記憶スケール第3版、空間的スパンサブテスト（作業記憶（非言語））；文字-数字スパンテスト（作業記憶（言語））；神経心理学的評価バッテリー、迷路サブテスト（推論及び問題解決）；簡易視空間記憶テスト改訂版（視覚学習）；カテゴリ流暢性テスト、動物名想起（処理速度）；Mayer-Salovey-Caruso感情的知性テスト、感情管理部門（社会的認知）；及び連続パフォーマンステスト、同一ペアバージョン（注意力／ビジランス）。

30

【0301】

このテストバッテリーは、認知変化を測定するのに適している。

【0302】

さらなるテストには、言語認識記憶（VRM）テスト、高速視覚情報処理（RVP）テスト、空間作業記憶（SWM）テスト、及び数字記号置換テスト（DSST）がある。

【0303】

認知機能不全の根底にあるメカニズム

脳プロセスは、機能的磁気共鳴イメージング（fMRI）によって検査することができる。脳活動は血流と関連しており、異なる脳領域間の自発的な血中酸素レベル依存（BOLD）信号の変動の時間的相関は測定可能である。

【0304】

脳の機能像が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含む分布領域が明らかになる。

【0305】

このように、安静時fMRIは、明確な認知タスクがない状態（すなわち安静状態）で

40

50

の同調活動を示す空間的に個別の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）を特性解析するために使用され得る。信号変動のコヒーレントなパターンを持つ脳領域のネットワークを特徴付ける観測パターンは、安静時ネットワーク（RSN）と呼ばれる。

【0306】

様々な安静時ネットワークが特定されており、主に、タスク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命名されている。

【0307】

したがって、安静時fMRIは、脳固有の機能的構成を評価するために使用され得る。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解析されている。

【0308】

RSNは複雑な脳機能の様々な態様に関与することが示されており、様々な病的状態においてこれらの結合ネットワークが損なわれることが分かっている。特定の形態の認知機能不全を含む、そのような病的状態は、特定の安静時ネットワークの中及び／または1つ以上の追加の安静時ネットワーク内の1つ以上の領域の間の機能結合の変化に関連している。

【0309】

安静時fMRIは、潜在的な認知または運動の機能障害によって交絡され得るタスクの必要性をなくすと共に機能結合の検査を可能にするため、認知機能不全に罹患した集団を研究する際に特に有利である。

【0310】

認知プロセスは、異なるネットワーク内にある領域の中及び／または間の特定の脳領域の機能結合に反映される。

【0311】

特に、「高次認知ネットワーク」ともいわれる特定のコアネットワークは、ほとんどの精神活動に不可欠であると思われる。

【0312】

前頭頭頂制御ネットワーク（FP CN）は、前頭頭頂ネットワーク（FP N）、中央実行ネットワーク（CE N）、または実行ネットワーク（E N）とも呼ばれ、典型的には、実行機能と関連している。これらの機能には、重要な情報を作業記憶に保持し更新すること、衝動的応答を抑制すること、ならびに柔軟な問題解決方策を使用して決断及び目標指向行動を導くことが含まれる。

【0313】

別のコアネットワークは、デフォルトモードネットワーク（DM N）である。DM Nは、人の注意が特定のタスクに向けられていないときに最も活発である脳領域を含む。DM Nの活動は、内省、エピソード記憶、記憶の固定、社会及び自己に関連する認知、認知及び感情的処理の統合、ならびにタスクに関連しない心の迷走の自由思考に関連している。

【0314】

第3のネットワークは、帯状弁蓋ネットワークとも呼ばれる顕著性ネットワークである。このネットワークは、顕著な刺激及び事象、すなわち、他の脳ネットワークが注意を向ける必要がある事柄を特定することに関与している。このネットワークは、精神的プロセス及び行動の統御において中心的な役割を果たす。

【0315】

第4のネットワークは、背側注意ネットワーク（DA N）である。DA Nは、トップダウンの目標指向型注意プロセスに関連している。

【0316】

上記のネットワークは独立に機能しない。実際、それらの間には多くの結合部がある。ネットワーク間の連携は、タスク固有の機能のために不可欠である。

【0317】

10

20

30

40

50

生涯にわたって、脳ネットワークは機能的再編成を起こし、同時に認知への影響が生じる。健全な加齢では、高次認知ネットワークにおいて年齢に関連した変化が観察される。

【0318】

認知機能不全をわずらう患者は、健全な同齡対照と比較すると、安静時ネットワークの中及び／または間の機能結合の変化を示す。変化は、デフォルトモードネットワーク、実行ネットワーク、顕著性ネットワーク、及び背側注意ネットワークの中及び／または間で観察される。

【0319】

多くの場合、認知に関与する安静時ネットワークは、本明細書に記述するように、精神または神経系の障害に影響される。

【0320】

認知に関与する安静時ネットワークは、特定の医学的病状の帰結である精神または神経系の病態、ならびに特定不能の神経認知障害にも影響される。

【0321】

さらに、認知に関与する安静時ネットワークは、睡眠障害、例えば不眠症に影響される。実際、認知機能不全と睡眠機能障害とは相関している。

【0322】

睡眠障害をわずらう患者では認知機能が悪化しており、認知機能不全をわずらう患者は睡眠障害もわずらうことが多い。

【0323】

認知機能不全の治療

本発明によれば、精神障害もしくは神経系障害、または関連する精神もしくは神経系の病態につながる医学的病状をわずらう患者において生じる認知機能不全が、治療され得る。さらに、睡眠障害、例えば不眠症をわずらう患者において生じる認知機能不全が、治療され得る。

【0324】

特定不能の神経認知障害における認知機能不全も同様に治療され得る。

【0325】

上記で詳述したような別の病態に関連した認知機能不全をわずらう患者において、本発明に係る認知機能不全の治療は、認知機能不全に関連する病態の改善につながる。

【0326】

本発明に係る治療は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の投与による。

【0327】

患者に投与される5-MeO-DMTは、安静時ネットワークの中及び／または間の確立された機能結合パターンを破壊する。この破壊は、ネットワークが再結合する際に、病的な結合異常のある結合をリセットすることにつながる。新しい健全な機能結合が確立され、効果が持続する。

【0328】

したがって、本発明によれば、本明細書に記載の療法によってこれらのネットワークに影響を与えることは、認知機能不全の改善につながり、治療される患者が精神障害または神経系障害をわずらっている場合には、その障害の改善にもつながり、治療される患者が関連する精神または神経系の病態につながる医学的病状をわずらっている場合には、関連する精神または神経系の病態の改善にもつながり、治療される患者が睡眠障害、例えば不眠症をわずらっている場合には、睡眠障害、例えば不眠症の改善にもつながり、患者が特定不能の神経認知障害をわずらっている場合には、その障害の1つ以上の症状の改善にもつながる。

【0329】

認知機能不全をわずらう患者における5-MeO-DMTの臨床適用をさらに支持するために、本発明者らは、精神疾患のために治療を受けた患者における5-MeO-DMT

10

20

30

40

50

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でも典型的に観察される認知機能不全の特定の改善を認めた。

【0330】

これらのデータは、治療抵抗性鬱病（TRD；以下の実施例セクションも参照されたい）と診断された患者の治療における5-MeO-DMTの使用を調査した、最近完了した臨床試験に由来する。TRDは特異的病態であるが、本発明者らは、以下に詳述するように、この試験で行われた特定の臨床観察が、認知機能不全に関連する他の病態のための治療を考案するのに有意義であると判断した。

【0331】

この臨床試験では、5-MeO-DMTを吸入により投与した（以下の実施例セクションでより詳細に説明する）。患者は様々な群に割り付けた。本発明との関連では、単回の12mg用量を受けた群と、患者の報告によるサイケデリック体験の強度に基づいて1日に複数の漸増用量（6mg、12mg及び18mg）が許可された日内個別化投薬レジメン（IDR）を行った群とが関心対象である。

【0332】

収集したデータには、モンゴメリーアスベルグ鬱病評価スケール（MADRS）及び簡易精神症状評価スケール（BPRS）を含むいくつかのスケールに対する被治療患者の評価が含まれる。本試験の焦点は、全体的なMADRSスコアの改善を通じて治療有効性を実証することであったが、本発明者らは、様々な評価スケールを構成する項目に焦点を当て、認知機能不全に関連する項目のような特定のサブスコア項目が、認知機能不全がデフォルトモードネットワーク、実行制御ネットワーク、顕著性ネットワーク、及び背側注意ネットワークの中及び／または間の同様に变化した機能結合に基づいている他の病態にも関連していることを認めた。

【0333】

リクルートされたコホート内の複数の患者が有意な改善を示した。この結果は、5-MeO-DMTが、これらの症状を呈する患者を治療するために好適な化合物であるという、本発明者らの所見を裏付ける。

【0334】

より具体的には、5-MeO-DMTの投与により治療され得る一態様は、認知機能不全、特に集中困難である。5-MeO-DMTは、患者の認知機能不全、特に集中困難を減少または消失させるために、当該患者に投与され得る。

【0335】

集中及び記憶の機能障害に対して特に意義のあるMADRS項目は、「集中困難」である。この項目は、無能力になるほどの集中力欠如に至る思考整理困難を表し、0～6の範囲のスケールで評点される。患者が集中に困難を感じなければスコアは0である。思考の整理に時折困難がある場合には、スコアは2である。集中及び思考の維持が困難であり、それによって読字能力または対話能力が減少する場合には、4のスコアが与えられる。患者が大いに困難することなく読字または対話できなければ、スコアは6である。

【0336】

個別化投薬レジメンを受けた試験群では、患者8名全員についてのMADRS項目「集中困難」の総合スコアは、ベースライン時に30であった。

【0337】

2時間後には11に減少しており、これは19点または63%の改善に相当する。治療後1日目には1に減少しており、これは29点または97%の改善に相当する。治療後7日目には9に減少しており、これは21点または70%の改善に相当する。

【0338】

12mg群では、患者4名全員についてのMADRS項目「集中困難」の総合スコアは、ベースライン時に16であった。

【0339】

2時間後には7に減少しており、これは9点または56%の改善に相当する。治療後1

10

20

30

40

50

日目には2に減少しており、これは14点または88%の改善に相当する。治療後7日目には3に減少しており、これは13点または81%の改善に相当する。

【0340】

したがって、本発明によれば、認知機能不全をわずらう患者の、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩による治療は、認知機能不全を減少または消失させる。

【0341】

より具体的には、本発明によれば、複雑性注意、実行機能、学習及び記憶、言語、知覚運動機能、ならびに社会的認知から選択される1つ以上の認知ドメインの欠陥または機能障害である認知機能不全をわずらう患者の、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩による治療は、認知機能不全を減少または消失させる。例えば、認知機能不全が減少または消失するのは、複雑性注意の認知ドメイン、例えば、持続的注意、分割的注意、選択的注意、及び処理速度から選択される複雑性注意の認知ドメインのサブドメインのうちの1つ以上、特に持続的注意に影響が及ぶ場合である。

10

【0342】

精神障害または神経系障害に関連した認知機能不全をわずらう患者において、本発明に係る認知機能不全の治療は、認知機能不全に関連する病態の改善につながる。

【0343】

認知機能不全は、該当者がわずらい得る他の病態、障害、または症状とは関係なく治療を受けるに値する病態とみなされ得るが、いくつかの精神障害及び神経系の障害は、認知機能不全に関連している。とりわけ、認知機能不全と精神障害との関係は双方向性である。精神障害が認知機能に悪影響を与え得るだけでなく、認知機能不全が精神障害または神経系障害の発症、進行、及び予後に対する寄与因子となる場合もある。

20

【0344】

多くの場合、認知機能不全に関与する安静時ネットワークもまた、上記の病態に関与している。

【0345】

5-MeO-DMTは、安静時ネットワークの確立された機能結合パターンを破壊する能力を有する。この破壊は、ネットワークが再結合する際に、病的な結合異常のある脳の結合をリセットすることにつながる。新しい健全な機能結合が確立され、効果が持続する。

30

【0346】

不安

不安は、「不快感または緊張の身体症状を伴う将来の危険または不運を憂慮する予期」と定義されることがある。

【0347】

不安は、主観的にしか脅威とはみなされない状況に関する激しい、過度の、持続的な心配及び恐れを特徴とし、多くの場合、筋肉の緊張、不穏状態、疲労、息を整えられないこと、腹部の絞扼感、悪心、及び集中困難を伴う。

【0348】

不安障害または不安に関連する他の精神障害もしくは神経系障害では、不安感は制御困難であり、日常活動に支障をきたす。

40

【0349】

不安は、分離不安障害、限局性恐怖症、社交不安障害（社交恐怖症）、パニック障害、全般性不安障害（GAD）、広場恐怖症、及び物質／薬剤誘発性不安障害を含む、不安障害の中心の特徴である。

【0350】

不安はさらに、いくつかの他の精神及び神経系の障害に関連している。不安は睡眠障害にも関連している。

【0351】

不安の測定

50

当技術分野では、不安を評価するためのいくつかの評定スケールが知られており、不安症状はさらに、精神及び神経系の障害を評価するために使用される様々な評定スケールの一部として評価される。

【0352】

ハミルトン不安評定スケール（HAM-A）は、不安症状を評価するように設計されている。このスケールは臨床医が施行する。14項目あり、これらは、精神的激越及び心理的苦痛を特に測定する精神的項目の群（1～6及び14）と、不安に関連する身体的訴えを特に測定する身体的項目の群（項目7～13）とに分けることができる。

【0353】

HAM-A項目を下表に示す。

【表1】

1	不安な気分	心配、最悪の事態の予期、恐ろしい予期、神経過敏
2	緊張	緊張感、疲労感、驚愕反応、涙もろい、振戦、不穏な感情、リラックスできない
3	恐怖	暗がり、見知らぬ人、取り残されること、動物、交通、人混みの恐怖
4	不眠症	入眠困難、睡眠の途切れ、不満足な睡眠及び覚醒時の疲労、夢、悪夢、夜間恐怖
5	知性	集中困難、記憶不良
6	抑鬱な気分	関心の喪失、趣味が楽しめないこと、抑鬱、早期覚醒、日内変動
7	身体（筋肉）	疼痛及び痛み、単収縮、こわばり、ミオクローヌス反射、歯ざしり、不安定な声、筋緊張の増加
8	身体（感覚）	耳鳴り、視界のぼやけ、ホットフラッシュ及びコールドフラッシュ、脱力感、チクチク感
9	心血管症状	頻脈、動悸、胸痛、血管の脈動、卒倒感、脈の欠落
10	呼吸器症状	胸部の圧迫感または収縮、窒息感、ため息、呼吸困難
11	胃腸症状	嚥下困難、風腹痛（wind abdominal pain）、灼熱感、腹部膨満感、悪心、嘔吐、腹鳴、下痢、体重減少、便秘
12	泌尿生殖器系症状	頻尿、排尿の切迫感、無月経、月経過多、不感症の発症、早漏、性欲喪失、インポテンス
13	自律神経症状	口内乾燥、紅潮、蒼白、発汗傾向、めまい、緊張型頭痛、毛髪の逆立ち
14	面接時の挙動	そわそわしている、落ち着きがない、または行ったり来たりする、手の振戦、しかめっ面、緊張した顔、ため息または多呼吸、顔面蒼白、嚥下など。

【0354】

各項目は、0＝存在しない、1＝軽度、2＝中等度、3＝重度、4＝非常に重度という、0～4のスケールで面接者が評価する。

【0355】

合計スコアは、14項目を合計することにより得られる。合計スコアの範囲は0～56である。スコアが高いほど、不安が大きいことを示す。

【0356】

スコア≤7は、不安がないか、またはごくわずかであることを表すとみなされ、スコア8～14は軽度の不安、スコア15～23は中等度の不安、スコア≥24は重度の不安である。

【0357】

ベック不安調査票（BAI：Beck Anxiety Inventory）は、身体症状に焦点を当てて不安を評価するために策定された21項目の自己申告式質問票である。これらの項目は、0（全くない）から3（重度：ほとんど耐えられなかった）の範囲をとる4点のリッカートスケールで評定される。合計スコアは0～63の範囲をとる。

【0358】

閾値以下の不安とは、本明細書でこの用語が使用される場合は特に、患者が、少なくとも9だが18未満のハミルトン不安評定スケール（HAM-A）スコア及び／または少なくとも11だが16未満のベック不安調査票（BAI）スコアを有することを意味する。

【0359】

不安の根底にあるメカニズム

脳プロセスは、機能的磁気共鳴イメージング（fMRI）によって検査することができ

る。脳活動は血流と関連しており、異なる脳領域間の自発的な血中酸素レベル依存（BOLD）信号の変動の時間的相関は測定可能である。

【0360】

脳の機能像が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含む分布領域が明らかになる。

【0361】

このように、安静時fMRIは、明確な認知タスクがない状態（すなわち安静状態）での同調活動を示す空間的に個別の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）を特性解析するために使用され得る。信号変動のコヒーレントなパターンを持つ脳領域のネットワークを特徴付ける観測パターンは、安静時ネットワーク（RSN）と呼ばれる。

10

【0362】

様々な安静時ネットワークが特定されており、主に、タスク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命名されている。

【0363】

したがって、安静時fMRIは、脳固有の機能的構成を評価するために使用され得る。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、及び感覚系の状態について特性解析されている。

20

【0364】

RSNは複雑な脳機能の様々な状態に関与することが示されており、様々な病的状態においてこれらの結合ネットワークが損なわれることが分かっている。特定の形態の不安を含む、そのような病的状態は、特定の安静時ネットワークの中及び／または1つ以上の追加の安静時ネットワーク内の1つ以上の領域の間の機能結合の変化に関連している。

【0365】

そのような研究に基づいて、いくつかの脳領域が不安及び不安障害に関連付けられている。したがって、不安及び不安障害の病態生理には、扁桃体－前頭領域間及び前頭－線条体領域間の異常な結合が関与する。不安及び不安障害は、安静時ネットワークの特異的变化に関連している。

30

【0366】

不安及び不安障害は、デフォルトモードネットワーク、顕著性ネットワーク、及び感覚運動ネットワークの中及び／または間の異常を示す。これらのネットワークの各々の中及び／または間の安静時バランスは、様々な不安障害において異なる。

【0367】

不安の治療

本発明によれば、不安障害または不安に関連する別の精神障害もしくは神経系障害をわずらう患者において生じる不安が、治療され得る。さらに、睡眠障害、例えば不眠症をわずらう患者において生じる不安が、治療され得る。

【0368】

別の精神障害もしくは神経系障害、または睡眠障害、例えば不眠症に関連した不安をわずらう患者において、本発明に係る不安の治療は、不安に関連する病態の改善につながる。

40

【0369】

本発明に係る治療は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の投与による。

【0370】

患者に投与される5-MeO-DMTは、安静時ネットワークの中及び／または間の確立された機能結合パターンを破壊する。この破壊は、ネットワークが再結合する際に、病的な結合異常のある結合をリセットすることにつながる。新しい健全な機能結合が確立され、効果が持続する。

50

【0371】

したがって、本発明によれば、本明細書に記載の療法によってこれらのネットワークに影響を与えることは、不安の改善につながり、治療される患者が不安に関連する別の精神障害または神経系障害をわずらっている場合には、その障害の改善にもつながり、治療される患者が睡眠障害、例えば不眠症をわずらっている場合には、睡眠障害、例えば不眠症の改善にもつながる。

【0372】

不安をわずらう患者における5-MeO-DMTの臨床適用をさらに支持するために、本発明者らは、精神疾患のために治療を受けた患者における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でも典型的に観察される不安の特定の改善を認めた。

10

【0373】

これらのデータは、治療抵抗性鬱病（TRD；以下の実施例セクションも参照されたい）と診断された患者の治療における5-MeO-DMTの使用を調査した、最近完了した臨床試験に由来する。TRDは特異的病態であるが、本発明者らは、以下に詳述するように、この試験で行われた特定の臨床観察が、不安障害及び不安に関連する他の病態のための治療を考案するのに有意義であると判断した。

【0374】

この臨床試験では、5-MeO-DMTを吸入により投与した（以下の実施例セクションでより詳細に説明する）。患者は様々な群に割り付けた。本発明との関連では、単回の12mg用量を受けた群と、患者の報告によるサイケデリック体験の強度に基づいて1日に複数の漸増用量（6mg、12mg及び18mg）が許可された日内個別化投薬レジメン（IDR）を行った群とが関心対象である。

20

【0375】

収集したデータには、モンゴメリーアスベルグ鬱病評定スケール（MADRS）及び簡易精神症状評定スケール（BPRS）を含むいくつかのスケールに対する被治療患者の評価が含まれる。本試験の焦点は、全体的なMADRSスコアの改善を通じて治療有効性を実証することであったが、本発明者らは、様々な評定スケールを構成する項目に焦点を当て、不安に関連する項目のような特定のサブスコア項目が、不安が安静時ネットワークの中及び／または間の同様に变化した機能結合に基づいている他の病態にも関連していることを認めた。

30

【0376】

リクルートされたコホート内の複数の患者が有意な改善を示した。この結果は、5-MeO-DMTが、これらの症状を呈する患者を治療するために好適な化合物であるという、本発明者らの所見を裏付ける。

【0377】

より具体的には、5-MeO-DMTの投与により治療され得る一態様は、不安である。5-MeO-DMTは、患者の不安を減少または消失させるために、当該患者に投与され得る。

【0378】

これに関連して特に意義のあるBPRS項目は「不安」である。この項目は、憂慮、緊張、恐れ、パニック、または心配の訴えに関する。可能なスコアは以下のとおりである：

40

1：不安なし。

2：ごく軽度。心配による多少の不快感を訴える、またはほとんどの健常者にとって低頻度の心配が普通よりも多く発生する。

3：軽度。頻繁に心配になるが、すぐに他のことに注意を向けられる。

4：中等度。ほとんど常に心配しており、他のことに容易に注意を向けられないが、機能障害はない、または自律神経性の随伴症状を伴う時折の不安があるが、機能障害はない。

5：やや重度。自律神経性の随伴症状を伴う不安の期間が頻繁にあるが毎日はない、ま

50

たはいくつかの機能領域が不安もしくは心配によって妨害される。

6：重度。自律神経性の随伴症状を伴う不安が毎日あるが一日中持続することはない、または多くの機能領域が不安もしくは絶え間ない心配によって妨害される。

7：極めて重度。自律神経性の随伴症状を伴う不安が一日中持続する、またはほとんどの機能領域が不安もしくは絶え間ない心配によって妨害される。

【0379】

個別化投薬レジメンを受けた試験群では、患者8名全員についてのBPRS項目「不安」の総合スコアは、ベースライン時に37であった。

【0380】

3時間後には19に減少しており、これは18点または49%の改善に相当する。治療後1日目には16に減少しており、これは21点または57%の改善に相当する。治療後7日目には17に減少しており、これは20点または54%の改善に相当する。

【0381】

12mg群では、患者4名全員についてのBPRS項目「不安」の総合スコアは、ベースライン時に25であった。

【0382】

3時間後には11に減少しており、これは14点または56%の改善に相当する。治療後1日目には6に減少しており、これは19点または76%の改善に相当する。治療後7日目には6に減少しており、これは19点または76%の改善に相当する。

【0383】

本発明者らは、不安障害をわずらう患者、及び関連する不安を伴う精神障害または神経系障害をわずらう患者などの患者における不安を治療するために、5-MeO-DMTが使用され得ると結論付ける。

【0384】

したがって、本発明によれば、不安をわずらう患者の、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩による治療は、不安を減少または消失させる。

【0385】

MADRS項目「内的緊張」は、パニック、恐怖または苦悩のいずれかに至る、原因不明の不快感、神経の高ぶり(edginess)、内的混乱、精神的緊張を表す。これは、強度、頻度、持続時間、及び求められる安心材料の程度に従って評定される。

【0386】

患者が平静であり、一過性の内的緊張のみがある場合、スコア0が与えられる。神経の高ぶり及び原因不明の不快感が時折感じられる場合、スコア2が与えられる。持続的な内的緊張感、または患者がいくらかの困難を伴わなければ征服できない断続的なパニックがあれば、スコアは4である。執拗な恐怖または苦悩及び圧倒的なパニックの場合、スコアは6である。

【0387】

TRD患者を含む上記の試験において、個別化投薬レジメンを受けた試験群では、患者8名全員についてのMADRS項目「内的緊張」の総合スコアは、ベースライン時に26であった。2時間後には11に減少しており、これは15点または58%の改善に相当する。治療後1日目には6に減少しており、これは20点または77%の改善に相当する。治療後7日目には12に減少しており、これは14点または54%の改善に相当する。

【0388】

12mg群では、患者4名全員についてのMADRS項目「内的緊張」の総合スコアは、ベースライン時に13であった。2時間後には2に減少しており、これは11点または85%の改善に相当する。治療後1日目には3に減少しており、これは10点または77%の改善に相当する。治療後7日目には5に減少しており、これは8点または62%の改善に相当する。

【0389】

これらの結果はさらに、本発明に係る治療が不安の症状を減少または消失させるという

10

20

30

40

50

本発明者らの結論を支持する。

【0390】

本発明に係る治療は、5-MeO-DMTもしくはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；5-MeO-DMTもしくはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から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、治療前のそれぞれのスコアと比較したHAM-Aスコアの少なくとも50%の低下に反映される、不安症状をわずらう患者における臨床応答をもたらす。

【0391】

治療前のそれぞれのスコアと比較したHAM-Aスコアの少なくとも50%の低下に反映される、不安症状をわずらう患者における臨床応答は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。HAM-Aスコアの少なくとも50%の低下に反映される、不安症状をわずらう患者における臨床応答は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

10

【0392】

不安症状をわずらう患者における不安症状の寛解は、5-MeO-DMTもしくはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；5-MeO-DMTもしくはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から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、HAM-Aスコア7以下に反映される。

20

【0393】

HAM-Aスコア7以下に反映される、不安症状をわずらう患者における不安症状の寛解は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。HAM-Aスコア7以下に反映される、不安症状をわずらう患者における不安症状の寛解は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0394】

したがって、本発明によれば、不安をわずらう患者の、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩による治療は、不安を減少または消失させる。

30

【0395】

精神運動遅滞

精神運動遅滞をわずらう患者で観察される主な態様は、活力及び活動の減少ならびに意欲の減少である。

【0396】

精神運動遅滞は、該当者の思考の緩徐化及び身体運動の減少を伴う。精神運動機能障害は、身体的及び感情的な反応の視認できる緩徐化を引き起こし得る。

【0397】

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病態に関連し得る。

40

【0398】

精神運動遅滞につながるか、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、抑鬱エピソードを特徴とする障害、例えば、大鬱病性障害(MDD)；双極性I型障害及び双極性II型障害などの双極性障害(BD)；産後鬱病(PPD)；季節性情動障害及び持続性抑鬱障害；精神活性物質の使用に起因する精神障害及び行動障害、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認知症；パーキンソン病；慢性疲労症候群が挙げられる。

【0399】

精神運動遅滞は、睡眠障害、例えば不眠症をわずらう患者においても生じ得る。

50

【0400】

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。これらは、例えば、トレイルメイキングテスト（TMT）、数字記号置換テスト（DSST）、またはギブソン螺旋迷路テスト（GSM）及び当技術分野で公知の他のものなど、様々なタイプの描画タスク及びテストを含み得る。

【0401】

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。TMT-Bではタスクの要件は同様だが、被験者は数字と文字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、このテストは、処理速度（TMT A）または認知柔軟性（TMT B）を評価する。各パートのスコアは、タスクを完了するために必要とされた時間を表す。

10

【0402】

書字運動能力に関わる別のテストは、精神運動速度のみを評価するギブソン螺旋迷路（GSM）であり、認知能力の影響を受けない。GSMを行う被験者は、境界線に触れずに開始点から終了点まで螺旋迷路を正しく辿らなければならない。

【0403】

数字記号置換テスト（DSST）は、同じく精神運動速度を測定し、数字－記号ペアとそれに続く数字のリストからなる。被験者は、各数字の下に、対応する記号を可能な限り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。運動テストのさらなる例は、フィンガータッピングテストである。

20

【0404】

このように、特定のテストは、精神運動遅滞の運動及び認知の両態様の測定値を組み合わせるが、さらなる他のテストは、運動の態様のみを評価する。

【0405】

発話の分析は、精神運動遅滞のさらなる指標となり得る。

【0406】

評価及び測定に利用可能な主なスケールとしては、精神運動遅滞の重症度、サルペトリエール遅滞評定スケール（SRRS）及び運動性激越遅滞スケール（MARS: Motor Agitation and Retardation Scale）が挙げられる。

30

【0407】

Widlocherによって策定されたサルペトリエール遅滞評定スケール（SRRS）は、15項目によって認知及び運動の態様を評価する。最初の3つは動作を測定し、具体的には、歩き方の質、ならびに四肢、体幹、頭部、及び頸部の運動の遅さを測定する。次の3項目は、言葉の流れ、声のトーン、及び応答の長さを含め、発話に焦点を当てる。2項目は、認知機能を客観的に測定するために設計されている。これらの質問は、面接での会話に基づいており、主題にアプローチしてそれを展開する患者の能力を測定する。さらなる項目は主観的であり、反芻、疲労、関心のレベル、時間の知覚、記憶、及び集中を評価する。このスケールの最後の項目は、患者の精神運動遅滞の全体的評価に関連する。これらの項目は、主症状の重症度に基づいて0（症状なし）から4（重度）でスケールリングされ、合計スコアの範囲は0～60である。

40

【0408】

運動性激越遅滞スケール（MARS）は、運動の態様のみを評価する。これは、抑鬱障害における精神運動異常を評価するために設計された。精神運動異常は、眼、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19項目のスケールである。眼のカテゴリの項目には、視線の方向、まばたきの量、凝視、及び眼球運動が含まれる。顔のカテゴリに関連付けられる項目は、顔の表情及び顔の表現性を含む。声のカテゴリには、音量、不明瞭さ、トーン、及び開始時間を含む項目がある。四肢のカテゴリの項目には、手、足、及び脚の動き、歩き方、運動の緩慢さ、ならびに手の緊張が含まれる。

50

体幹のカテゴリの項目には、姿勢、不動性、及び軸方向運動が含まれる。各項目の重症度は1～4の範囲をとり、4が最重度である。19項目のうち9つが運動性激越に関連し、10項目が運動遅滞を評価する。遅滞の項目には、異常歩行、体幹／四肢近位部の不動性、姿勢の崩れ、運動の緩慢さ（すなわち、四肢及び体幹のカテゴリ）；顔の表情性の欠如、伏し目（すなわち、眼及び顔のカテゴリ）；及び声量の減少、不明瞭な発話、発話開始の遅れ、単調な発話（すなわち、声のカテゴリ）が含まれる。MARSスケールは、運動徴候の迅速な臨床評価を提供する。

【0409】

安静時ネットワーク及び精神運動遅滞

脳プロセスは、機能的磁気共鳴イメージング（fMRI）によって検査することができる。脳活動は血流と関連しており、異なる脳領域の自発的な血中酸素レベル依存（BOLD）信号の変動の時間的相関は測定可能である。

【0410】

脳の機能像が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含む分布領域が明らかになる。

【0411】

このように、安静時fMRIは、明確な認知タスクがない状態（すなわち安静状態）での同調活動を示す空間的に個別の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）を特性解析するために使用され得る。信号変動のコヒーレントなパターンを持つ脳領域のネットワークを特徴付ける観測パターンは、安静時ネットワーク（RSN）と呼ばれる。

【0412】

様々な安静時ネットワークが特定されており、主に、タスク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命名されている。

【0413】

したがって、安静時fMRIは、脳固有の機能的構成を評価するために使用され得る。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、及び感覚系の状態について特性解析されている。

【0414】

RSNは複雑な脳機能の様々な状態に関与することが示されており、様々な病的状態においてこれらの結合ネットワークが損なわれることが分かっている。特定の形態の精神運動遅滞を含む、そのような病的状態は、特定の安静時ネットワークの中及び／または1つ以上の追加の安静時ネットワーク内の1つ以上の領域の間の機能結合の変化に関連している。

【0415】

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結合の異常が報告されており、これは、抑鬱障害における精神運動遅滞及び激越の両方と相関した。

【0416】

多くの場合、精神運動遅滞に関与する安静時ネットワークは、抑鬱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、大鬱病性障害（MDD）；双極性I型障害及び双極性II型障害などの双極性障害（BD）；産後鬱病（PPD）；季節性情動障害及び持続性抑鬱障害；精神活性物質の使用に起因する精神障害及び行動障害、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認知症；パーキンソン病；慢性疲労症候群に影響される。

【0417】

精神運動遅滞に関与する安静時ネットワークは、睡眠障害、例えば不眠症にも影響される。実際、精神運動遅滞と睡眠機能障害とは相関している。

10

20

30

40

50

【0418】

精神運動遅滞及び精神または神経系の障害の治療

本発明によれば、精神障害または神経系障害をわずらう患者における精神運動遅滞が、治療され得る。さらに、睡眠障害、例えば不眠症をわずらう患者において生じる精神運動遅滞が、治療され得る。

【0419】

上記で詳述したような別の病態に関連した精神運動遅滞をわずらう患者において、本発明に係る精神運動遅滞の治療は、精神運動遅滞に関連する病態の改善につながる。

【0420】

本発明に係る治療は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の投与による。

10

【0421】

患者に投与される5-MeO-DMTは、安静時ネットワークの中及び／または間の確立された機能結合パターンを破壊する。この破壊は、ネットワークが再結合する際に、病的な結合異常のある結合をリセットすることにつながる。新しい健全な機能結合が確立され、効果が持続する。

【0422】

したがって、本発明によれば、本明細書に記載の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ことは、精神運動遅滞の改善につながり、治療される患者が精神障害または神経系障害をわずらっている場合には、その障害の改善にもつながり、治療される患者が睡眠障害、例えば不眠症をわずらっている場合には、睡眠障害、例えば不眠症の改善にもつながる。

20

【0423】

精神運動遅滞をわずらう患者における5-MeO-DMTの臨床適用をさらに支持するために、本発明者らは、精神疾患のために治療を受けた患者における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でも典型的に観察される精神運動遅滞の特定の改善を認めた。

【0424】

これらのデータは、治療抵抗性鬱病（TRD；以下の実施例セクションも参照されたい）と診断された患者の治療における5-MeO-DMTの使用を調査した、最近完了した臨床試験に由来する。TRDは特異的病態であるが、本発明者らは、以下に詳述するように、この試験で行われた特定の臨床観察が、精神運動遅滞に関連する他の病態のための治療を考案するのに有意義であると判断した。

30

【0425】

この臨床試験では、5-MeO-DMTを吸入により投与した（以下の実施例セクションでより詳細に説明する）。患者は様々な群に割り付けた。本発明との関連では、単回の12mg用量を受けた群と、患者の報告によるサイケデリック体験の強度に基づいて1日に複数の漸増用量（6mg、12mg及び18mg）が許可された日内個別化投薬レジメン（IDR）を行った群とが関心対象である。

【0426】

収集したデータには、モンゴメリーアスベルグ鬱病評定スケール（MADRS）を含むいくつかのスケールに対する被治療患者の評価が含まれる。本試験の焦点は、全体的なMADRSスコアの改善を通じて治療有効性を実証することであったが、本発明者らは、様々な評定スケールを構成する項目に焦点を当て、精神運動遅滞に関連する項目のような特定のサブスコア項目が、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中及び／または間の同様に変化した機能結合に基づいている他の病態にも関連していることを認めた。

40

【0427】

リクルートされたコホート内の複数の患者が有意な改善を示した。この結果は、5-MeO-DMTが、これらの症状を呈する患者を治療するために好適な化合物であるという

50

、本発明者らの所見を裏付ける。

【0428】

より具体的には、5-MeO-DMTの投与により治療され得る一態様は、精神運動遅滞である。5-MeO-DMTは、患者の精神運動遅滞を減少または消失させるために、当該患者に投与され得る。

【0429】

精神運動遅滞に対して特に意義のあるMADRSスケール項目は「倦怠感」であり、これは動き始めることの困難または日常活動の開始及び実行の緩慢さを表す。

【0430】

スコア0は、動き始める困難がほとんどなく、だるさがないことを意味する。患者が活動の開始に困難を感じる場合、スコア2が与えられる。スコア4は、努力を伴って行われる単純な定型的活動を始めるのに困難があることを意味する。患者が手助けなしでは何もできない完全な倦怠感の場合には、スコア6が与えられる。

【0431】

個別化投薬レジメンを受けた試験群では、患者8名全員についてのMADRS項目「倦怠感」の総合スコアは、ベースライン時に27であった。

【0432】

2時間後には10に減少しており、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5に減少しており、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3に減少しており、これは24点または89%の改善に相当する。

【0433】

12mg群では、患者4名全員についてのMADRS項目「倦怠感」の総合スコアは、ベースライン時に16であった。2時間後には10に減少しており、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0に減少しており、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3に減少しており、これは13点または81%の改善に相当する。

【0434】

したがって、精神運動遅滞に対して特に意義のあるスケール項目である「倦怠感」のスコアは、著しく改善されている。本発明者らは、患者における、特に、精神障害もしくは神経系障害、または睡眠障害、例えば不眠症もわずらっている患者における精神運動遅滞を治療するために、5-MeO-DMTが使用され得ると結論付ける。

【0435】

したがって、本発明によれば、精神運動遅滞をわずらう患者の、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩による治療は、精神運動遅滞を減少または消失させる。

【0436】

社会的／感情的引きこもりまたは離隔

アンヘドニア、感情的引きこもり、及び情動平板化などの症状は、本書では、社会的／感情的引きこもりまたは離隔として一纏めにする。社会的関与の減少は、社会的／感情的引きこもりまたは離隔に関連するさらなる態様である。

【0437】

アンヘドニアは、喜びを体験できないことである。通常の活動において喜びを体験する能力が主観的に減少していなければ、患者はアンヘドニアをわずらっていない。アンヘドニアは、通常は喜びを与える活動からの喜びがわずかに減少している場合には軽度であり、通常は喜びを与える活動からの喜びが著しく減少している場合または単発的な活動からの多少の喜びが保持されている場合には中等度であり、喜びを体験する能力が全くない場合には重度である。

【0438】

アンヘドニアは、完了（または好むこと（liking））及び期待（または欲すること（wanting））のコンポーネントを含む。完了の喜びとは、楽しい活動に直接関与した対象者が体験した「その瞬間」の喜びを指し、期待の喜びとは、将来の活動に関連

10

20

30

40

50

する喜びの体験を指す。

【0439】

情動平板化は、心情または感情の強さまたは範囲が減少した主観的な感覚を特徴付ける。対象者は、心情または感情の強さまたは範囲の減少を感じなければ、情動平板化を示していない。軽度は、情動の範囲がわずかに狭窄している、または心情の範囲もしくは強さが一過性に減少している場合であり、中等度は、例えば泣くことができないなど、一部の感情は保たれているが心情の範囲または強さが著しく狭窄している場合であり、重度は、情動の範囲が著しくかつ広汎に狭窄している、または通常感情を経験できない場合である。

【0440】

感情的引きこもりまたは離隔は、感情的なレベルで他者とつながることができないか、またはそれを望まないことである。例えば、BPRSには、面接状況において感情的に関わる対象者の能力における欠陥として特徴付けられる、感情的引きこもりに関する項目が含まれる。このBPRS項目の説明によれば、双方向のコメントをしないことが時折あったり、時折気を取られているように見えたり、ぎこちなく微笑んだりするが、大抵の場合は面接者と自然に会話をするによって示される、感情的関与の不足がなければ、感情的引きこもりではない。双方向のコメントをしないこと、気を取られているように見えること、または温かみに欠けることが顕著であるが、話しかけられれば面接者に応答することによって示される、感情的関与の不足があれば、軽度の形態の感情的引きこもりがある。対象者が回答を詳しく述べない、アイコンタクトをしない、面接者が聞いているかどうかを気にしているように思われない、または精神的材料に気を取られている可能性があるために、面接中の大抵の時に感情的接触が存在しない場合は、中等度である。さらに、面接中のほとんどの時に感情的接触が存在しなければ、やや重度である。重度の形態は、対象者が感情的参加を能動的に避ける場合、または対象者が無反応である頻度もしくは「はい／いいえ」の答えで回答する頻度が高い場合、またはごくわずかな情動を伴って回答する場合に存在する。対象者が常に感情的参加を避ける、無反応である、もしくは「はい／いいえ」の答えで応答する、または面接の途中で退席し得る、または単に全く応答しない場合には、極めて重度である。

【0441】

社会的関与の減少は、社会的及び対人的な関与または交流の減少に関する主観的訴えを特徴付ける。社会的及び対人的な関与または交流の減少に関する訴えがなければ、社会的関与の減少はない。社会的または対人的な機能障害がなく社会的関与がわずかに減少している場合は軽度であり、一部の社会的関与または会話を避けるなど、機能的続発症を伴い、社会的関与が明らかに減少している場合は中等度であり、社会的交流が著しく減少している場合、あるいは、電話の応対または友人もしくは家族との面会を拒否するなど、ほとんど全ての形態の社会的接触を避ける場合は重度である。

【0442】

社会的／感情的引きこもりまたは離隔は、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病態に関連し得る。

【0443】

社会的／感情的引きこもりまたは離隔につながるか、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、抑鬱エピソードを特徴とする障害などの精神または神経系の障害、例えば、大鬱病性障害(MDD)、双極性Ⅰ型障害及び双極性Ⅱ型障害などの双極性障害(BD)、産後鬱病(PPD)、季節性情動障害及び持続性抑鬱障害；不安障害、例えば全般性不安障害(GAD)及び社交不安障害(SAD)；強迫症及び関連障害、例えば、強迫性障害(OCD)及び身体醜形障害(BDD)；心的外傷後ストレス障害(PTSD)；疼痛障害、例えば慢性疼痛及び線維筋痛症；精神活性物質の使用に起因する精神障害及び行動障害、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)；血管性認知症及び前頭側頭型認知症(FTD)；パーキンソン病(PD)；摂食障害；自閉

10

20

30

40

50

症スペクトラム障害（ＡＳＤ）；注意欠陥多動性障害（ＡＤＨＤ）；ならびに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及び境界性パーソナリティ障害（ＢＰＤ）が挙げられる。

【０４４４】

社会的／感情的引きこもりまたは離隔は、睡眠障害、例えば不眠症をわずらう患者においても生じ得る。

【０４４５】

社会的／感情的引きこもりまたは離隔は、外傷性脳損傷（ＴＢＩ）を含む、関連する精神または神経系の病態につながる医学的病状をわずらう患者にも生じ得る。

【０４４６】

社会的／感情的引きこもりまたは離隔の測定

社会的／感情的引きこもりもしくは離隔（本明細書では社会的／感情的引きこもりということが多い）、またはその個々の態様、例えば、アンヘドニア、感情的引きこもり、及び情動平板化は、質問票またはスケールなどの様々な判定法によって評価され得る。

【０４４７】

質問票は、患者自身、介護者、または質問票を供与する臨床医が行った観察に基づいて、患者の精神的状態を評価する。患者が特定の精神障害または神経系障害をわずらっているかどうかを評価するために使用される質問票は、社会的／感情的引きこもりまたは離隔に関連する項目を含み得る。

【０４４８】

SHAPS（Snaithe-Hamilton Pleasure Scale）は、アンヘドニア（すなわち、喜びを体験できないこと）を測定する１４項目のスケールである。これらの項目は、社会的交流、食物及び飲料、感覚的体験、ならびに関心／娯楽のドメインをカバーする。２以下のスコアは「正常」スコアを構成し、「異常」スコアは３以上と定義される。各項目には、全く同意しない、同意しない、同意する、または強く同意する、の４つの可能な回答がある。「同意しない」の回答はいずれも１点、「同意する」はいずれも０点である。したがって、最終スコアは０～１４の範囲をとる。SHAPSは、十分な構成の妥当性と、満足のいく検査－再検査信頼性とを有する。高い内部一貫性も報告されている。SHAPSは、鬱病におけるアンヘドニアを測定するために使用されているが、他の患者群におけるアンヘドニアを評価するためにも頻繁に使用される。

【０４４９】

原理上、SHAPSは、仮想的に構築された１４項目を用いて過去数日間のヘドニックトーンを測定する。しかし、これらの項目は仮想的であるため、より早期の評価時点には、適切なより短い想起期間を適用してもよい。

【０４５０】

代替的に、または追加的に、趣味、食物／飲料、社会的活動及び感覚的体験の４ドメインにおいて関心、意欲、努力、及び完了の喜びを測定するDARS（Dimensional Anhedonia Rating Scale）が、アンヘドニアの評価に使用され得る。これは、現時点でのアンヘドニア状態を評価する１７の項目を含む。DARSは、０（全く当てはまらない）から４（大いに当てはまる）の５点リッカートスケールで評定され、値が高いほどアンヘドニアが低度であることを示す。全ての項目が合計され、０～６８の範囲の合計スコアが得られる。趣味（４項目、合計スコア０～１６）、食物／飲料（４項目、合計スコア０～１６）、社会的活動（４項目、合計スコア０～１６）及び感覚的体験（５項目、合計スコア０～２０）という４つのヘドニックドメインの各々について、当事者は、自身が特に好む例を２つまたは３つ挙げるよう求められる。

【０４５１】

DSM－５パーソナリティ調査票（PID－５）成人版は、１８歳以上の成人のための２２０項目の自己評定式パーソナリティ特質評価スケールである。これは、アンヘドニア、心配（Anxiousness）、注目されたい欲求（Attention Seeking）、冷淡さ、不正直さ、抑鬱傾向、散漫性、奇抜さ、感情的不安定さ、誇大性、敵

10

20

30

40

50

意、衝動性、親密さの回避、責任感の欠如、操作性（Manipulativeness）、知覚的調節不全、固執、限定された感情性、頑固な完璧主義、リスクテイキング、分離の不安感、服従性、猜疑心、一般的でない信念及び経験、ならびに引きこもりを含む、25のパーソナリティ特質ファセットを評価し、各特質ファセットは、4～14項目からなる。

【0452】

アンヘドニアの特質ファセットは項目1、23、26、30R、124、155R、157、189を含み（逆評点される項目は「R」の文字でマークされている）、引きこもりの特質ファセットは項目10、20、75、82、136、146、147、161、182、186を含み、親密さの回避の特質ファセットは項目89、97R、108、120、145、203を含む。これら3つの特質ファセットを組み合わせることで、離隔と呼ばれるより広い特質ドメインを得ることができる。

10

【0453】

この尺度は、臨床医訪問前に対象者が記入する。各項目は、対象者に、その項目が自身を全般的にどの程度よく表しているかを評定するように求める。

【0454】

この尺度の各項目は、4点スケールで評定される。項目の回答カテゴリは次のとおりである：0＝全く当てはまらない、またはほとんど当てはまらない；1＝時々または若干当てはまらない；2＝時々または若干当てはまる；3＝非常によく当てはまる、または当てはまることが多い。項目7、30、35、58、87、90、96、97、98、131、142、155、164、177、210、及び215については、これらの項目は、スケールスコアの算定に入る前に逆採点される。

20

【0455】

各特質ファセット内の項目のスコアを合計し、適切な生ファセットスコアボックスに記入する必要がある。さらに、臨床医は、各ファセット及びドメインの平均スコアを計算及び使用するように求められる。平均スコアは、全体スコア及び各ドメインのスコアを4点スケールに減らし、これにより臨床医は、対象者のパーソナリティ機能不全を観測基準と比べて考慮することができる。平均ファセットスコアは、生ファセットスコアをファセット内の項目の数で除すことによって計算される（例えば、「アンヘドニア」ファセット内の全項目が「時々または若干当てはまる」と評定されていれば、平均ファセットスコアは $16 / 8 = 2$ となり、中等度のアンヘドニアを示す）。平均ドメインスコアは、特定のドメインに主に寄与する3つのファセットスコアを合計してから平均することによって計算される。例えば、アンヘドニア、親密さの回避、及び引きこもり（離隔を主に指標化するスケール）の平均ファセットスコアが全て2の場合、これらのスコアの和は6となり、平均ドメインスコアは $6 / 3 = 2$ となる。平均スコアが高いほど、特定のパーソナリティ特質ファセットまたはドメインにおける機能不全が高度になることを示す。

30

【0456】

ファセットまたはドメインのスコアが高いことは、さらなる評価、治療、及びフォローアップを必要とし得る、ケアを受ける対象者にとって重要で問題のある領域を示し得る。

【0457】

安静時ネットワーク及び社会的／感情的引きこもりまたは離隔

40

脳プロセスは、機能的磁気共鳴イメージング（fMRI）によって検査することができる。脳活動は血流と関連しており、異なる脳領域間の自発的な血中酸素レベル依存（BOLD）信号の変動の時間的相関は測定可能である。

【0458】

脳の機能像が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含む分布領域が明らかになる。

【0459】

このように、安静時fMRIは、明確な認知タスクがない状態（すなわち安静状態）で

50

の同調活動を示す空間的に個別の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）を特性解析するために使用され得る。信号変動のコヒーレントなパターンを持つ脳領域のネットワークを特徴付ける観測パターンは、安静時ネットワーク（RSN）と呼ばれる。

【0460】

様々な安静時ネットワークが特定されており、主に、タスク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を根拠として命名されている。

【0461】

したがって、安静時fMRIは、脳固有の機能的構成を評価するために使用され得る。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解析されている。

【0462】

RSNは複雑な脳機能の様々な態様に関与することが示されており、様々な病的状態においてこれらの結合ネットワークが損なわれることが分かっている。特定の形態の社会的／感情的引きこもりまたは離隔を含む、そのような病的状態は、特定の安静時ネットワークの中及び／または1つ以上の追加の安静時ネットワーク内の1つ以上の領域の間の機能結合の変化に関連している。

【0463】

RSNの変化は、社会的／感情的引きこもりまたは離隔の1つの重要な態様であるアンヘドニアにも関与している。より具体的に述べると、アンヘドニアは、視覚ネットワークの過剰結合、ならびに視覚ネットワーク、背側注意ネットワーク（DAN）、及びデフォルトモードネットワーク（DMN）の拡大に関連している。アンヘドニアはまた、DMN、顕著性、DAN、体性運動、及び視覚ネットワークの中のネットワーク間結合の低下を伴う。

【0464】

さらに、成人の精神病質における感情的離隔は、背側DMNの構造異常と関連付けられている。背側DMNは、それに関連する機能のために、精神病質の発症において特に関心対象である。具体的に述べると、背側DMN、及びそれが結合する領域（内側前頭前皮質及び後帯状皮質（PCC））は、感情的、社会的、及び道徳的な処理を担う。成人の精神病質では、背側DMN内の微細構造異常が、この障害を定義する情動的及び対人的な相違に関連付けられる。

【0465】

したがって、社会的／感情的引きこもりまたは離隔をわずらう患者は、健全な同齡対照と比較すると、RSNの中及び／または間の機能結合の変化を示す。変化は、DMN、顕著性、DAN、体性運動、及び視覚ネットワークの中及び／または間で観察される。

【0466】

多くの場合、社会的／感情的引きこもりまたは離隔に関与するRSNは、抑鬱エピソードを特徴とする障害などの精神または神経系の障害、例えば、大鬱病性障害（MDD）、双極性Ⅰ型障害及び双極性Ⅱ型障害などの双極性障害（BD）、産後鬱病（PPD）、季節性情動障害及び持続性抑鬱障害；不安障害、例えば全般性不安障害（GAD）及び社交不安障害（SAD）；強迫症及び関連障害、例えば、強迫性障害（OCD）及び身体醜形障害（BDD）；心的外傷後ストレス障害（PTSD）；疼痛障害、例えば慢性疼痛及び線維筋痛症；精神活性物質の使用に起因する精神障害及び行動障害、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）；血管性認知症及び前頭側頭型認知症（FTD）；パーキンソン病（PD）；摂食障害；自閉症スペクトラム障害（ASD）；注意欠陥多動性障害（ADHD）；ならびに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及び境界性パーソナリティ障害（BPD）に影響される。

【0467】

社会的／感情的引きこもりまたは離隔に関与する安静時ネットワークは、外傷性脳損傷

10

20

30

40

50

(TBI) など、特定の医学的病状の帰結である精神または神経系の病態にも影響される。

【0468】

社会的／感情的引きこもりまたは離隔に関与する安静時ネットワークは、睡眠障害、例えば不眠症にも影響される。実際、社会的／感情的引きこもりまたは離隔と睡眠機能障害とは相関している。

【0469】

社会的／感情的引きこもりまたは離隔及び精神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をわずらう患者において生じる社会的／感情的引きこもりまたは離隔が、治療され得る。さらに、睡眠障害、例えば不眠症をわずらう患者において生じる社会的／感情的引きこもりまたは離隔が、治療され得る。

10

【0470】

上記で詳述したような別の病態に関連した社会的／感情的引きこもりまたは離隔をわずらう患者において、本発明に係る社会的／感情的引きこもりまたは離隔の治療は、社会的／感情的引きこもりまたは離隔に関連する病態の改善につながる。

【0471】

本発明に係る治療は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の投与による。

【0472】

患者に投与される5-MeO-DMTは、安静時ネットワークの中及び／または間の確立された機能結合パターンを破壊する。この破壊は、ネットワークが再結合する際に、病的な結合異常のある結合をリセットすることにつながる。新しい健全な機能結合が確立され、効果が持続する。

20

【0473】

したがって、本発明によれば、本明細書に記載の療法によってこれらのネットワークに影響を与えることは、社会的／感情的引きこもりまたは離隔の改善につながり、治療される患者が精神障害または神経系障害をわずらっている場合には、その障害の改善にもつながり、治療される患者が睡眠障害、例えば不眠症をわずらっている場合には、睡眠障害、例えば不眠症の改善にもつながる。

【0474】

社会的／感情的引きこもりまたは離隔をわずらう患者における5-MeO-DMTの臨床適用をさらに支持するために、本発明者らは、精神疾患のために治療を受けた患者における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でも典型的に観察される社会的／感情的引きこもりまたは離隔の特定の改善を認めた。

30

【0475】

これらのデータは、治療抵抗性鬱病 (TRD; 以下の実施例セクションも参照されたい) と診断された患者の治療における5-MeO-DMTの使用を調査した、最近完了した臨床試験に由来する。TRDは特異的病態であるが、本発明者らは、以下に詳述するように、この試験で行われた特定の臨床観察が、社会的／感情的引きこもりまたは離隔に関連する他の病態のための治療を考案するのに有意義であると判断した。

40

【0476】

この臨床試験では、5-MeO-DMTを吸入により投与した (以下の実施例セクションでより詳細に説明する)。患者は様々な群に割り付けた。本発明との関連では、単回の12mg用量を受けた群と、患者の報告によるサイケデリック体験の強度に基づいて1日に複数の漸増用量 (6mg、12mg及び18mg) が許可された日内個別化投薬レジメン (IDR) を行った群とが関心対象である。

【0477】

収集したデータには、モンゴメリーアスベルグ鬱病評定スケール (MADRS) 及び簡易精神症状評定スケール (BPRS) を含むいくつかのスケールに対する被治療患者の評価が含まれる。本試験の焦点は、全体的なMADRSスコアの改善を通じて治療有効性を

50

実証することであったが、本発明者らは、様々な評定スケールを構成する項目に焦点を当て、社会的／感情的引きこもりまたは離隔に関連する項目のような特定のサブスコア項目が、社会的／感情的引きこもりまたは離隔がデフォルトモードネットワーク、顕著性、背側注意、体性運動、及び視覚ネットワークの中及び／または間の同様に变化した機能結合に基づいている他の病態にも関連していることを認めた。

【0478】

リクルートされたコホート内の複数の患者が有意な改善を示した。この結果は、5-MeO-DMTが、これらの症状を呈する患者を治療するために好適な化合物であるという、本発明者らの所見を裏付ける。

【0479】

より具体的には、5-MeO-DMTの投与により治療され得る一態様は、社会的／感情的引きこもりまたは離隔、特にアンヘドニア、感情的引きこもり、及び／または情動平板化である。さらなる治療態様は、社会的関与の減少である。5-MeO-DMTは、患者の社会的／感情的引きこもりまたは離隔、特にアンヘドニア、感情的引きこもり、及び／または情動平板化を減少または消失させるために、当該患者に投与され得る。さらに、社会的関与の減少が改善する、すなわち、減少または消失する。

【0480】

社会的／感情的引きこもりまたは離隔に対して特に意義のあるMADRSスケール項目の「感情消失 (inability to feel)」は、周囲、または通常は喜びをもたらす活動への関心の低下の主観的体験を表す。状況または人々に対して適切な感情をもって反応する能力が減少する。

【0481】

スコア0は、周囲及び他者に対する通常に関心を示し、スコア2は、通常に関心事を楽しむ能力の減少を示す。スコア4は、周囲への関心の喪失ならびに友人及び知人に対する感情の喪失の場合に与えられる。スコア6は、感情的に麻痺しており、怒り、悲しみ、または喜びを感じることができず、近親者及び友人に同情することが全くできないか、またはさらには苦痛に感じられる体験を反映する。

【0482】

個別化投薬レジメンを受けた試験群では、患者8名全員についてのMADRS項目「感情消失」の総合スコアは、ベースライン時に36であった。2時間後には12に減少しており、これは24点または67%の改善に相当する。治療後1日目には2に減少しており、これは34点または94%の改善に相当する。治療後7日目には6に減少しており、これは30点または83%の改善に相当する。

【0483】

12mg群では、患者4名全員についてのMADRS項目「感情消失」の総合スコアは、ベースライン時に16であった。2時間後には9に減少しており、これは7点または44%の改善に相当する。治療後1日目には1に減少しており、これは15点または94%の改善に相当する。治療後7日目には1に減少しており、これは15点または94%の改善に相当する。

【0484】

社会的／感情的引きこもりまたは離隔に対して特に意義のあるBPRSスケール項目は、「感情的引きこもり」及び「情動鈍麻」である。

【0485】

BPRS項目の「感情的引きこもり」は、面接状況において感情的に関わる患者の能力における欠陥に関連している。可能なスコアは以下のとおりである：

1：感情的引きこもりなし。

2：ごく軽度。双方向のコメントをしないことが時折あったり、時折気を取られているように見えたり、ぎこちなく微笑んだりするが、大抵の場合は面接者と自然に会話することによって示される、感情的関与の不足。

3：軽度。双方向のコメントをしないこと、気を取られているように見えること、また

10

20

30

40

50

は温かみに欠けることが顕著であるが、話しかけられれば面接者に応答することによって示される、感情的関与の不足。

4：中等度。対象者が回答を詳しく述べない、アイコンタクトをしない、面接者が聞いているかどうかを気にしているように思われない、または精神的材料に気を取られている可能性があるために、面接中の大抵の時に感情的接触が存在しない。

5：やや重度。「4」と同じであるが、面接中のほとんどの時に感情的接触が存在しない。

6：重度。感情的参加を能動的に避ける。無反応であるまたは「はい／いいえ」で回答する頻度が高い（単に被害妄想によるものではない）。ごくわずかな情動を伴って回答する。

7：極めて重度。感情的参加を常に避ける。無反応であるまたは「はい／いいえ」で回答する（単に被害妄想によるものではない）。面接の途中で退席し得る、または単に全く応答しない。

【0486】

BPRS項目「感情的引きこもり」の総合スコアは、ベースライン時に13であった。3時間後には8に減少しており、これは5点または38%の改善に相当する。治療後1日目には8に減少しており、これは5点または38%の改善に相当する。治療後7日目には8に減少しており、これは5点または38%の改善に相当する。

【0487】

12mg群において、BPRS項目「感情的引きこもり」の総合スコアは、ベースライン時に13であった。3時間後には11に減少しており、これは2点または15%の改善に相当する。治療後1日目には8に減少しており、これは5点または38%の改善に相当する。治療後7日目には6に減少しており、これは7点または54%の改善に相当する。

【0488】

BPRS項目「情動鈍麻」は、顔、声、及びジェスチャの感情表現の範囲の制限、ならびに苦痛な話題を議論するときでさえ顕著な無関心または平板さに関連している。可能なスコアは以下のとおりである：

1：情動鈍麻なし。

2：ごく軽度。感情の幅はわずかに抑えられているか、または控えめであるが、正常範囲内の適切な顔表情及び声のトーンを示す。

3：軽度。全体的な感情の幅が減衰しているか、抑えられているか、または控えめであり、自発的かつ適切な感情的応答は多くない。声のトーンがわずかに単調である。

4：中等度。感情の幅が著しく減衰しており、患者が感情を示すこと、微笑むこと、または苦痛な話題に反応することは稀にしかない。声のトーンが単調であるか、または自発運動が顕著に低下している。感情またはジェスチャを示した後に、通常、平板な情動に戻る。

5：やや重度。感情の幅が非常に減衰しており、患者が感情を示すこと、微笑むこと、または苦痛な話題に反応することはごくわずかにしかなく、ジェスチャがほとんどなく、顔表情はめったに変化しない。声のトーンは単調であることが多い。

6：重度。感情の幅または表現がほとんどない。発話及びジェスチャがほとんど常に機械的である。顔表情が変わらない。声のトーンはほとんど常に単調である。

7：極めて重度。感情の幅または表現が実質的になく、硬直した動き。声のトーンは常に単調である。

【0489】

BPRS項目「情動鈍麻」の総合スコアは、ベースライン時に15であった。3時間後には11に減少しており、これは4点または27%の改善に相当する。治療後1日目には8に減少しており、これは7点または47%の改善に相当する。治療後7日目には8に減少しており、これは7点または47%の改善に相当する。

【0490】

12mg群では、BPRS項目「情動鈍麻」の総合スコアは、ベースライン時に11で

あった。3時間後には8に減少しており、これは3点または27%の改善に相当する。治療後1日目には6に減少しており、これは5点または45%の改善に相当する。治療後7日目には5に減少しており、これは6点または55%の改善に相当する。

【0491】

したがって、社会的／感情的引きこもりまたは離隔に対して特に意義のあるスケール項目、すなわち「感情消失」(MADRS)、「感情的引きこもり」(BPRS)及び「情動鈍麻」(BPRS)のスコアは、著しく改善した。本発明者らは、患者における、特に、精神障害もしくは神経系障害、または睡眠障害、例えば不眠症もわずらっている患者における社会的／感情的引きこもりまたは離隔を治療するために、5-MeO-DMTが使用され得ると結論付ける。

10

【0492】

したがって、本発明によれば、社会的／感情的引きこもりまたは離隔をわずらう患者の、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩による治療は、社会的／感情的引きこもりまたは離隔を減少または消失させる。

【0493】

ネガティブ思考

悲観的見方、無価値感、無力感及び絶望感、ならびに病的で過剰または不適切な罪責感などの症状は、本書ではネガティブ思考として一纏めにする。

【0494】

無力感(feelings of helplessness)及び絶望感(feelings of hopelessness)(単にhelplessness及びhopelessnessともいう)は、将来に対する悲観的見方もしくは陰暗感、対処能力の欠如、またはコントロール喪失感の主観的印象を特徴付ける。患者がそのような感情を有しなければ、無力感及び絶望感はない。無力感及び絶望感は、通常どおり対処できないと感じることまたは悲観的見方が時折かつ軽度にある場合には軽度であり、患者が対処できないと感じることが多いか、または重大な無力感もしくは絶望感が時々起こる場合には中等度であり、悲観的見方、無力感、または絶望感が顕著かつ持続的であれば重度である。

20

【0495】

無価値感(feelings of worthlessness)(単にworthlessnessともいう)は、自己価値または自己価値感の低下に関する主観的な印象または思考を特徴付ける。患者がそのような感情を有しなければ、無価値感はない。軽度の場合もあれば(すなわち、自己価値感がわずかに低下している)、中等度の場合もあれば(すなわち、無価値感及び自己価値感低下をいくらか感じる)、重度の場合もある(すなわち、著しい、深い、または持続的な無価値感がある、例えば、他人にとって自分は存在しないほうがよいと感じ、ポジティブな特性を正当に評価することができない)。

30

【0496】

罪責感(feelings of guilt)(単にguiltともいう)は、自己非難、失敗感、または現実もしくは想像上の過去の過ちに対する悔恨の主観的印象を特徴付ける。患者がそのような感情を有しなければ、罪責感はない。わずかな自尊心の低下または自己批判の増加の場合には軽度であり、失敗、自己批判、対処能力の欠如、または過去の失敗及び他者への影響に関する反芻について大いに考え、過剰とみなすことができる場合には中等度であり、著しい、深い、または持続的な罪責感がある、例えば、処罰を受けて当然と感じるか、または過剰であると明確に認識しない場合には重度である。

40

【0497】

ネガティブ思考は、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病態に関連し得る。

【0498】

ネガティブ思考につながるか、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、抑鬱エピソードを特徴とする障害、例えば、大鬱病性障害(MDD)、双極性I型障

50

害及び双極性ⅠⅡ型障害などの双極性障害（ＢＤ）、産後鬱病（ＰＰＤ）、季節性情動障害及び持続性抑鬱障害；不安障害、例えば全般性不安障害（ＧＡＤ）及び社交不安障害（ＳＡＤ）；強迫症及び関連障害、例えば、強迫性障害（ＯＣＤ）及び身体醜形障害（ＢＤＤ）；心的外傷後ストレス障害（ＰＴＳＤ）；疼痛障害、例えば、慢性疼痛；精神活性物質の使用に起因する精神障害及び行動障害、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）；摂食障害；注意欠陥多動性障害（ＡＤＨＤ）；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及び境界性パーソナリティ障害（ＢＰＤ）が挙げられる。

【０４９９】

ネガティブ思考は、睡眠障害、例えば不眠症をわずらう患者においても生じ得る。

10

【０５００】

ネガティブ思考は、外傷性脳損傷（ＴＢＩ）を含む、関連する精神または神経系の病態につながる医学的病状をわずらう患者にも生じ得る。

【０５０１】

ネガティブ思考の測定

ネガティブ思考またはその個々の態様、例えば、無価値感、無力感及び絶望感、ならびに罪責感、質問票またはスケールなどの様々な判定法によって評価することができる。

【０５０２】

質問票は、患者自身、介護者、または質問票を供与する臨床医が行った観察に基づいて、患者の精神的状態を評価する。患者が特定の精神障害または神経系障害をわずらっているかどうかを評価するために使用される質問票は、ネガティブ思考に関連する項目を含み得る。

20

【０５０３】

ネガティブ思考の関連態様を評価する判定法としては、例えば、状態恥辱罪責感スケール（ＳＳＧＳ：State Shame and Guilt Scale）、ポジティブネガティブ情動一覧表拡大版（ＰＡＮＡＳ－Ｘ：Positive and Negative Affect Schedule－Expanded Form）、または状態ホープスケール（ＳＨＳ：State Hope Scale）が挙げられる。

【０５０４】

状態恥辱罪責感スケール（ＳＳＧＳ）は、その瞬間（状態）の恥辱感及び罪責感体験の自己評定スケールである。これは、２つのサブスケール、すなわち恥辱感及び罪責感のサブスケールを含む。恥辱感のサブスケールは、項目１、３、５、７、９を含む。罪責感のサブスケールは、項目２、４、６、８、１０を含む。全ての項目が正の方向に評点され、５点リッカートスケールで評定される。これには、患者が今どのように感じているかを表すこともあれば表さないこともある、いくつかのステートメントが含まれる。スコアが高いほど、恥辱感または罪責感がより強いことを示す。

30

【０５０５】

ポジティブネガティブ情動一覧表拡大版（ＰＡＮＡＳ－Ｘ）は、ＰＡＮＡＳの６０項目の拡大版である。ＰＡＮＡＳ－Ｘは、恐れ、悲しみ、罪責感、敵意、内気、疲労、驚き、快活、自己肯定感、気遣い、及び穏やかさという１１種の特定の情動を測定する。したがって、ＰＡＮＡＳ－Ｘは、２つの異なるレベルで気分測定を行う。基本的なネガティブ感情スケールは、恐れ、敵意、罪責感及び悲しみであるが、罪責感のスケールには、後ろめたい（guilty）、恥じている（ashamed）、非難に値する（blameworthy）、自己への怒り（angry at self）、自己嫌悪（disgusted with self）、自己不満足（dissatisfied with self）の６項目が含まれる。各回答は、１＝ほとんどまたは全く当てはまらない；２＝あまり当てはまらない；３＝まあまあ当てはまる；４＝かなり当てはまる；または５＝非常によく当てはまる、として評点されるべきである。しかし、より深刻な時間的制約がある研究者は、自身の研究に対する関連性が最も高いスケールのみを選択及び評価してもよい。

40

50

【0506】

罪責感の強さの高まりは、罪責感スケールのスコア増加に反映される。

【0507】

PANAS-Xは単純であり、施行が容易である。ほとんどの対象者は、60項目の一覧表全体を10分以下で完了する。このスケールは、様々な心情及び感情を表す複数の単語及び語句からなる。患者が過去数週間でどの程度まで特定の感じ方をしたかを示す必要はあるが、PANAS-Xスケールの特質スコアは「現時点」、「今日」及び「過去数日間」を含めて経時的に安定していることが分かっており、このことは、より短い適切な想起期間が適用され得ることを示している。

【0508】

状態ホープスケール（SHS）には、3つの意志（agency）項目及び3つの計画（pathways）項目があり、これらに対し、回答者は自身の「たった今」のあり様について表現する。意志サブスケールスコアは、所望の目標を達成するために計画を使用する自己の能力の感じ方に関する項目2、4及び6を合計することによって得られる。計画サブスケールスコアは、目標を達成するために考えられる方法を特定するために使用される思考に関する項目1、3及び5を合計することによって得られる。状態ホープスケールの合計スコアは、3つの意志項目と3つの計画項目とを合計することによって得られる。スコアは、最低6から最高48までの範囲をとり得、希望の高さは、このスケールのスコアの高さに反映される。

【0509】

ネガティブ思考またはその態様は、HAM-D、MADRS、BPRSまたはBDRSなどの他のスケールにも反映され、その該当項目は、ネガティブ思考及びその態様を評価するために一般に適用可能であり得る。

【0510】

安静時ネットワーク及びネガティブ思考

脳プロセスは、機能的磁気共鳴イメージング（fMRI）によって検査することができる。脳活動は血流と関連しており、異なる脳領域間の自発的な血中酸素レベル依存（BOLD）信号の変動の時間的相関は測定可能である。

【0511】

脳の機能像が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含む分布領域が明らかになる。

【0512】

このように、安静時fMRIは、明確な認知タスクがない状態（すなわち安静状態）での同調活動を示す空間的に個別の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）を特性解析するために使用され得る。信号変動のコヒーレントなパターンを持つ脳領域のネットワークを特徴付ける観測パターンは、安静時ネットワーク（RSN）と呼ばれる。

【0513】

様々な安静時ネットワークが特定されており、主に、タスク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を根拠として命名されている。

【0514】

したがって、安静時fMRIは、脳固有の機能的構成を評価するために使用され得る。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解析されている。

【0515】

RSNは複雑な脳機能の様々な態様に関与することが示されており、様々な病的状態においてこれらの結合ネットワークが損なわれることが分かっている。特定の形態のネガティブ思考を含む、そのような病的状態は、特定の安静時ネットワークの中及び／または1つ以上の追加の安静時ネットワーク内の1つ以上の領域の間の機能結合の変化に関連して

10

20

30

40

50

いる。

【0516】

大鬱病性障害（MDD）は、高レベルのネガティブな感情と、より低いレベルのポジティブな感情とによって大まかに特徴付けられる障害である。より具体的に述べると、希望などのポジティブな感情のレベルが低いことは、絶望感のレベルが高いこと、及び罪責感などのネガティブな感情のレベルが高いことを意味する。MDDは、rs-fMRIの分野における研究の焦点となっており、これは、MDDが広範なネットワーク機能不全を特徴とする障害であることを示している。この機能不全は、主として、感情の調節に関連するネットワーク及び領域に見出されている。これらには、デフォルトモードネットワーク（DMN）、顕著性ネットワーク、情動ネットワーク、及び前頭前皮質が含まれる。したがって、ネガティブ思考の様々な態様が、異常な安静時ネットワークと関連付けられ得る。

10

【0517】

安静時ネットワークの結合機能不全は、左実行制御ネットワーク及び前部顕著性ネットワークと腹側デフォルトモードネットワークとの結合の変化を含め、反復性ネガティブ思考（RNT）を有する患者についても報告されている。

【0518】

したがって、ネガティブ思考をわずらう患者は、健全な同齡対照と比較すると、安静時ネットワークの中及び／または間の機能結合の変化を示す。変化は、少なくともデフォルトモードネットワーク、実行制御ネットワーク、顕著性ネットワーク、情動ネットワーク、及び前頭前皮質の中及び／または間で観察される。

20

【0519】

多くの場合、ネガティブ思考に関与するRSNは、抑鬱エピソードを特徴とする障害などの精神障害または神経系障害、例えば、大鬱病性障害（MDD）、双極性Ⅰ型障害及び双極性Ⅱ型障害などの双極性障害（BD）、産後鬱病（PPD）、季節性情動障害及び持続性抑鬱障害；不安障害、例えば全般性不安障害（GAD）及び社交不安障害（SAD）；強迫症及び関連障害、例えば強迫性障害（OCD）及び身体醜形障害（BDD）；心的外傷後ストレス障害（PTSD）；疼痛障害、例えば、慢性疼痛；精神活性物質の使用に起因する精神障害及び行動障害、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）；摂食障害；注意欠陥多動性障害（ADHD）；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及び境界性パーソナリティ障害（BPD）に影響される。

30

【0520】

ネガティブ思考に関与する安静時ネットワークは、外傷性脳損傷（TBI）など、特定の医学的病状の帰結である精神または神経系の病態にも影響される。

【0521】

ネガティブ思考に関与する安静時ネットワークは、睡眠障害、例えば不眠症にも影響される。実際、ネガティブ思考と睡眠機能障害とは相関している。

【0522】

ネガティブ思考及び精神または神経系の障害の治療

40

本発明によれば、精神障害または神経系障害をわずらう患者において生じるネガティブ思考が、治療され得る。さらに、睡眠障害、例えば不眠症をわずらう患者において生じるネガティブ思考が、治療され得る。

【0523】

上記で詳述したような別の病態に関連したネガティブ思考をわずらう患者において、本発明に係るネガティブ思考の治療は、ネガティブ思考に関連する病態の改善につながる。

【0524】

本発明に係る治療は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の投与による。

【0525】

50

患者に投与される 5-MeO-DMT は、安静時ネットワークの中及び／または間の確立された機能結合パターンを破壊する。この破壊は、ネットワークが再結合する際に、病的な結合異常のある結合をリセットすることにつながる。新しい健全な機能結合が確立され、効果が持続する。

【0526】

したがって、本発明によれば、本明細書に記載の療法によってこれらのネットワークに影響を与えることは、ネガティブ思考の改善につながり、治療される患者が精神障害または神経系障害をわずらっている場合には、その障害の改善にもつながり、治療される患者が睡眠障害、例えば不眠症をわずらっている場合には、睡眠障害、例えば不眠症の改善にもつながる。

10

【0527】

ネガティブ思考をわずらう患者における 5-MeO-DMT の臨床適用をさらに支持するために、本発明者らは、精神疾患のために治療を受けた患者における 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でも典型的に観察されるネガティブ思考の特定の改善を認めた。

【0528】

これらのデータは、治療抵抗性鬱病 (TRD；以下の実施例セクションも参照されたい) と診断された患者の治療における 5-MeO-DMT の使用を調査した、最近完了した臨床試験に由来する。TRD は特異的病態であるが、本発明者らは、以下に詳述するように、この試験で行われた特定の臨床観察が、ネガティブ思考に関連する他の病態のための治療を考案するのに有意義であると判断した。

20

【0529】

この臨床試験では、5-MeO-DMT を吸入により投与した (以下の実施例セクションでより詳細に説明する)。患者は様々な群に割り付けた。本発明との関連では、単回の 12 mg 用量を受けた群と、患者の報告によるサイケデリック体験の強度に基づいて 1 日に複数の漸増用量 (6 mg、12 mg 及び 18 mg) が許可された日内個別化投薬レジメン (IDR) を行った群とが関心対象である。

【0530】

収集したデータには、モンゴメリーアスベルグ鬱病評定スケール (MADRS) 及び簡易精神症状評定スケール (BPRS) を含むいくつかのスケールに対する被治療患者の評価が含まれる。本試験の焦点は、全体的な MADRS スコアの改善を通じて治療有効性を実証することであったが、本発明者らは、様々な評定スケールを構成する項目に焦点を当て、ネガティブ思考に関連する項目のような特定のサブスコア項目が、ネガティブ思考がデフォルトモードネットワーク、実行制御ネットワーク、顕著性ネットワーク、情動ネットワーク、及び前頭前皮質の中及び／または間の同様に变化した機能結合に基づいている他の病態にも関連していることを認めた。

30

【0531】

リクルートされたコホート内の複数の患者が有意な改善を示した。この結果は、5-MeO-DMT が、これらの症状を呈する患者を治療するために好適な化合物であるという、本発明者らの所見を裏付ける。

40

【0532】

より具体的には、5-MeO-DMT の投与により治療され得る一態様は、ネガティブ思考、特に、無価値感、無力感及び絶望感、及び／または罪責感である。5-MeO-DMT は、患者のネガティブ思考、特に無価値感、無力感及び絶望感、及び／または罪責感を減少または消失させるために、当該患者に投与され得る。

【0533】

ネガティブ思考に対して特に意義のある MADRS スケール項目は「悲観的思考」であり、これは、罪責感、劣等感、自責、罪深さ、悔恨、及び破滅の思考を表す。

【0534】

悲観的思考がなければ、スコア 0 が与えられる。失敗、自責、または卑下の考えが揺ら

50

ぐ場合、スコアは2である。スコアは、持続的な自己批判、または罪もしくは過失についての明確だが依然として合理的な考え、及び患者が将来についてますます悲観的になることを意味する。破滅、悔恨、または取り返しのつかない過失の妄想、及び不条理で揺るがない自己批判の場合には、スコア6が与えられる。

【0535】

個別化投薬レジメンを受けた試験群では、患者8名全員についてのMADRS項目「悲観的思考」の総合スコアは、ベースライン時に28であった。

【0536】

2時間後には7に減少しており、これは21点または75%の改善に相当する。治療後1日目には4に減少しており、これは24点または86%の改善に相当する。治療後7日目には3に減少しており、これは25点または89%の改善に相当する。

【0537】

12mg群では、患者4名全員についてのMADRS項目「悲観的思考」の総合スコアは、ベースライン時に16であった。2時間後には8に減少しており、これは8点または50%の改善に相当する。治療後1日目には7に減少しており、これは9点または56%の改善に相当する。

【0538】

治療後7日目には8に減少しており、これは8点または50%の改善に相当する。

【0539】

ネガティブ思考に対して特に意義のあるBPRS項目は「罪責感」である。この項目は、過去の行動に対する過度の心配または悔恨に関連する。可能なスコアは以下のとおりである：

1：罪責感なし。

2：ごく軽度。誰かを失望させたことまたは何かに失敗したことを気にしているが、それに拘泥してはいない。他のことに容易に思考を切り替えることができる。

3：軽度。誰かを失望させたことまたは何かに失敗したことを気にしており、それに多少拘泥している。他者に罪責感を表明する傾向がある。

4：中等度。罪責感、間違いを犯したこと、何かを行ったか行わなかったために他者を負傷させたことに過度に拘泥しているが、他のことに容易に注意を向けることができる。

5：やや重度。罪責感、誰かを失望させたことまたは何かに失敗したことに拘泥しており、多大な努力を払わなければ他のことに注意を向けられない。妄想はない。

6：重度。罪の妄想、または状況と全く釣り合わない理不尽な自責。中等度に拘泥している。

7：極めて重度。罪の妄想、または状況とひどく釣り合わない理不尽な自責。対象者は罪責感に非常に拘泥しており、妄想を他者に開示するか、または行動に移す可能性が高い。

【0540】

個別化投薬レジメンを受けた試験群では、患者8名全員についてのBPRS項目「罪責感」の総合スコアは、ベースライン時に34であった。

【0541】

3時間後には14に減少しており、これは20点または59%の改善に相当する。治療後1日目には11に減少しており、これは23点または68%の改善に相当する。治療後7日目には10に減少しており、これは24点または71%の改善に相当する。

【0542】

12mg群では、患者4名全員についてのBPRS項目「罪責感」の総合スコアは、ベースライン時に18であった。

【0543】

3時間後には9に減少しており、これは9点または50%の改善に相当する。治療後1日目には5に減少しており、これは13点または72%の改善に相当する。治療後7日目には5に減少しており、これは13点または72%の改善に相当する。

【0544】

したがって、ネガティブ思考に対して特に意義のあるMADRSスケール項目である「悲観的思考」のスコアは、著しく改善されており、BPRS項目「罪責感」のスコアも同様である。本発明者らは、患者における、特に、精神障害もしくは神経系障害、または睡眠障害、例えば不眠症もわずらっている患者におけるネガティブ思考を治療するために、5-MeO-DMTが使用され得ると結論付ける。

【0545】

したがって、本発明によれば、ネガティブ思考をわずらう患者の、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩による治療は、ネガティブ思考を減少または消失させる。

10

【0546】

母性機能

本発明者らは、上記に加えて、本明細書で定義される精神または神経系の障害、特に、睡眠障害、認知機能不全、不安、精神運動遅滞、社会的／感情的引きこもり及びネガティブ思考から選択される1つ以上の症状を伴う障害が、母性機能を損なうと考える。実際、記載した症状の各々が、それ自体、母性機能を損なう可能性を有する（したがって独立して治療に値する）。

【0547】

特に、出産後の最初の1年間は、母子双方にとって極めて重要な期間となる。ほとんどの場合、母親が主に世話をするため、乳児ケアのタスクに関連する作業の大部分を担う。

20

【0548】

母性機能には、乳児（複数可）との交流に関する母親の適性及び母親のセルフケアの態様が含まれる。

【0549】

母であることの感情的態様を含めた母性機能は、子供の発育においても重要である。実際、出生後の1年間の母子の交流の質は、乳児の発育に影響を与える。高レベルの母性機能は、ポジティブな乳児発育アウトカムと相関する可能性が高い。同様に、産後期間の機能異常は、乳児の最適な発育を妨げ得る。

【0550】

バーキン母性機能指標（BIMF）は、出産後の1年間の機能を測定するように設計された。BIMFは、機能に関する20項目の自己申告式尺度である。各項目には0～6のスコアが与えられ、したがって最大合計スコアは120である。スコアが高いほど、母性機能が良好であると評価される。

30

【0551】

BIMFは、産後期間中の母親の主要な機能ドメインを、セルフケア、乳児ケア、母子の交流、母親の心理学的ウェルビーイング、社会的支援、管理、及び適応として特定する。

【0552】

95以下のBIMFスコアは、本明細書では、母性機能のわず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、母性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、母性機能の重度不全を表すものとみなされる。本発明は特に、治療前に80以下のスコアを有していた患者、及びさらには65以下のスコアを有していた患者における母性機能の改善を可能にする。

40

【0553】

既に上記したように、本発明は、精神障害または神経系障害をわずらう患者を治療することを可能にする。この治療は、鬱病の重症度を評価するスコアの減少をもたらすだけでなく、以下に詳細に記述するように、母性機能を改善しもする。

【0554】

精神または神経系の障害をわずらう患者における5-MeO-DMTの臨床適用をさらに支持するために、本発明者らは、精神疾患のために治療を受けた患者における5-Me

50

O-DMTの使用に関する臨床データを評価し、精神または神経系の障害を有する患者でも典型的に観察される疾患態様の特定の改善を認めた。本発明者らは、特に、本発明者らが母性機能にも関連していると判断した様々な症状及び症状の組み合わせの改善を認めた。

【0555】

これらのデータは、治療抵抗性鬱病（TRD；以下の実施例セクションも参照されたい）と診断された患者の治療における5-MeO-DMTの使用を調査した、最近完了した臨床試験に由来する。その結果は、産後鬱病をわずらう患者における最近の試験によって確認されている（以下の実施例セクションを参照のこと）。

【0556】

このTRD臨床試験では、5-MeO-DMTを吸入により投与した（以下の実施例セクションでより詳細に説明する）。患者は様々な群に割り付けた。本発明との関連では、単回の12mg用量を受けた群と、患者の報告によるサイケデリック体験の強度に基づいて1日に複数の漸増用量（6mg、12mg及び18mg）が許可された日内個別化投薬レジメン（IDR）を行った群とが関心対象である。

【0557】

収集したデータには、モンゴメリ・アスベルグ鬱病評定スケール（MADRS）及び簡易精神症状評定スケール（BPRS）を含むいくつかのスケールに対する被治療患者の評価が含まれる。本試験の焦点は、全体的なMADRSスコアの改善を通じて治療有効性を実証することであったが、本発明者らは、様々な評定スケールを構成する項目に焦点を当て、いくつかのサブスコア項目が、精神障害または神経系障害の患者に対して特に意義があり、母性機能に関連していることを認めた。

【0558】

リクルートされたコホート内の複数の患者が、これらのサブスコア項目のうちの1つ以上における有意な改善を示した。この結果は、5-MeO-DMTが、精神障害または神経系障害の患者を治療するためにも、これらの患者の母性機能を改善するためにも好適な化合物であるという、本発明者らの所見を裏付ける。

【0559】

各スケールの具体的なサブスコア項目は、以下でさらに詳細に特定する。本発明者らは、これらの症状のうちの1つ以上の治療における有効性が、5-MeO-DMTを使用して治療された精神障害または神経系障害の患者における全体的なアウトカムの有意な改善をもたらすと結論付ける。

【0560】

したがって、本発明に係る治療は、疾患の態様を減少または消失させる（または改善もしくは消失させる）。

【0561】

その態様がMADRSスケールで評価される場合、少なくとも1点の改善（減少）があるか、または患者が治療後に完全寛解している（消失）。すなわち、それぞれの態様が0と評点される。

【0562】

その態様がBPRSスケールで評価される場合、少なくとも1点の改善（減少）があるか、または患者が治療後に完全寛解している（消失）。すなわち、それぞれの態様が1と評点される。

【0563】

臨床応答は、臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの減少にも反映され得る。本発明によれば、CGI-Sスコアの減少は、CGI-Sが少なくとも1減少することを意味する。好ましくは、CGI-Sは、少なくとも2減少する、及び／または0のスコアまで減少する。CGI-Sが少なくとも3減少する、及び／または0のスコアまで減少するのが、特に好ましい。

【0564】

本発明者らはさらに、特定のMADRS項目で観察された改善が、母性機能の態様の改善に転換すると考える。

【0565】

特に意義のあるMADRS項目については、以下にさらに詳細に記述する。

【0566】

MADRS項目「内的緊張」は、パニック、恐怖または苦悩のいずれかに至る、原因不明の不快感、神経の高ぶり(edginess)、内的混乱、精神的緊張を表す。これは、強度、頻度、持続時間、及び求められる安心材料の程度に従って評定される。

【0567】

患者が平静であり、一過性の内的緊張のみがある場合、スコア0が与えられる。神経の高ぶり及び原因不明の不快感が時折感じられる場合、スコア2が与えられる。持続的な内的緊張感、または患者がいくらかの困難を伴わなければ征服できない断続的なパニックがあれば、スコアは4である。執拗な恐怖または苦悩及び圧倒的なパニックの場合、スコアは6である。

【0568】

本発明者らは、MADRS項目「内的緊張」のスコアの増加が、母性機能(乳児(複数可)との交流に関する母親の適性及び母親のセルフケア)の両態様に悪影響を及ぼすと判断した。MADRS項目「内的緊張」のスコア増加は、BIMFによって評価される母子の交流及び母親の心理学的ウェルビーイングを損なう。

【0569】

逆に、このMADRS項目に関する改善は、母性機能、特にBIMF機能ドメインにおける母子の交流及び／または母親の心理学的ウェルビーイングの改善につながる。

【0570】

TRD患者を含む上記の試験において、個別化投薬レジメンを受けた試験群では、患者8名全員についてのMADRS項目「内的緊張」の総合スコアは、ベースライン時に26であった。2時間後には11に減少しており、これは15点または58%の改善に相当する。治療後1日目には6に減少しており、これは20点または77%の改善に相当する。治療後7日目には12に減少しており、これは14点または54%の改善に相当する。

【0571】

12mg群では、患者4名全員についてのMADRS項目「内的緊張」の総合スコアは、ベースライン時に13であった。2時間後には2に減少しており、これは11点または85%の改善に相当する。治療後1日目には3に減少しており、これは10点または77%の改善に相当する。治療後7日目には5に減少しており、これは8点または62%の改善に相当する。

【0572】

本発明者らは、精神障害または神経系障害の患者を治療して、内的緊張の減少または消失を達成するために、5-MeO-DMTが使用され得ると結論付ける。

【0573】

内的緊張の改善は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；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、MADRS項目の内的緊張のスコアの改善に反映される。

【0574】

臨床全般印象度－重症度(CGI-S)スコアの減少に反映される内的緊張の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。

【0575】

代替的に、または追加的に、臨床全般印象度－重症度(CGI-S)スコアの減少は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から1日目、例えば約24時間後に生じる。

【0576】

10

20

30

40

50

臨床全般印象度－改善（C G I－I）スコアまたは患者全般印象度－改善（P G I－I）スコアで少なくとも「かなり改善した」のスコアに反映される内的緊張の改善は、好ましくは、5－M e O－D M Tまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。

【0577】

C G I－Sスコアの減少またはC G I－IスコアもしくはP G I－Iスコアで少なくとも「かなり改善した」のスコアに反映される内的緊張の改善は、好ましくは、5－M e O－D M Tまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0578】

本発明者らはさらに、精神障害または神経系障害の患者を治療することにより達成される内的緊張の減少または消失が、M A D R S合計スコアの減少につながるだけでなく、B I M Fスコアの増加に反映されるように、母性機能の改善にもつながると結論付ける。この改善は、迅速に、すなわち約2時間以内に達成され、B I M Fスコアの増加も、5－M e O－D M Tまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から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。

【0579】

内的緊張は、精神または神経系の障害の他の態様にも影響を与えるので、本発明者らは、M A D R Sの「内的緊張」項目において観察される改善が、母性機能の全体的改善にさらに寄与すると結論付ける。

【0580】

M A D R S項目「倦怠感」は、動き始めることの困難または日常活動の開始及び実行の緩慢さを表す。

【0581】

スコア0は、動き始める困難がほとんどなく、だるさがないことを意味する。患者が活動の開始に困難を感じる場合、スコア2が与えられる。スコア4は、努力を伴って行われる単純な定型的活動を始めるのに困難があることを意味する。患者が手助けなしでは何もできない完全な倦怠感の場合には、スコア6が与えられる。

【0582】

本発明者らは、M A D R S項目「倦怠感」のスコアの増加が、母性機能（乳児（複数可）との交流に関する母親の適性及び母親のセルフケア）の両態様に悪影響を及ぼすと判断した。M A D R S項目「倦怠感」のスコア増加は、乳児ケア、セルフケア、心理学的ウェルビーイング、管理及び適応を損なう。

【0583】

逆に、このM A D R S項目に関する改善は、母性機能、特にB I M F機能ドメインにおける乳児ケア、セルフケア、心理学的ウェルビーイング、管理及び／または適応の改善につながる。

【0584】

個別化投薬レジメンを受けた試験群では、患者8名全員についてのM A D R S項目「倦怠感」の総合スコアは、ベースライン時に27であった。2時間後には10に減少しており、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5に減少しており、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3に減少しており、これは24点または89%の改善に相当する。

【0585】

12mg群では、患者4名全員についてのM A D R S項目「倦怠感」の総合スコアは、ベースライン時に16であった。2時間後には10に減少しており、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0に減少しており、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3に減少しており、これは13点または81%の改善に相当する。

【0586】

10

20

30

40

50

本発明者らは、精神障害または神経系障害の患者を治療して、倦怠感の減少または消失を達成するために、5-MeO-DMTが使用され得ると結論付ける。

【0587】

倦怠感の改善は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；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、MADRS項目の倦怠感のスコアの改善に反映される。

【0588】

臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの減少に反映される倦怠感の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。

【0589】

代替的に、または追加的に、臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの減少は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から1日目、例えば約24時間後に生じる。

【0590】

臨床全般印象度－改善（CGI-I）スコアまたは患者全般印象度－改善（PGI-I）スコアで少なくとも「かなり改善した」のスコアに反映される倦怠感の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。

【0591】

CGI-Sスコアの減少またはCGI-IスコアもしくはPGI-Iスコアで少なくとも「かなり改善した」のスコアに反映される倦怠感の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0592】

本発明者らはさらに、精神障害または神経系障害の患者を治療することにより達成される倦怠感の減少または消失が、MADRS合計スコアの減少につながるだけでなく、BIMFスコアの増加に反映されるように、母性機能の改善にもつながると結論付ける。この改善は、迅速に、すなわち約2時間以内に達成され、BIMFスコアの増加も、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から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。倦怠感、精神または神経系の障害の他の態様にも影響を与えるので、本発明者らは、MADRSの「倦怠感」項目において観察される改善が、母性機能の全体的改善にさらに寄与すると結論付ける。

【0593】

MADRS項目の「感情消失」は、周囲、または通常は喜びをもたらす活動への関心の低下の主観的体験を表す。状況または人々に対して適切な感情をもって反応する能力が減少する。

【0594】

スコア0は、周囲及び他者に対する通常に関心を示し、スコア2は、通常に関心事を楽しむ能力の減少である。スコア4は、周囲への関心の喪失ならびに友人及び知人に対する感情の喪失の場合に与えられる。スコア6は、感情的に麻痺しており、怒り、悲しみ、または喜びを感じることができず、近親者及び友人に同情することが全くできないか、またはさらには苦痛に感じられる体験を反映する。

【0595】

本発明者らは、MADRS項目「感情消失」のスコアの増加が、母性機能（乳児（複数可）との交流に関する母親の適性及び母親のセルフケア）の両態様に悪影響を及ぼすと判断した。MADRS項目「感情消失」のスコア増加は、母子の交流及び心理学的ウェルビーイングを損なう。

【0596】

逆に、このMADRS項目に関する改善は、母性機能、特にBIMF機能ドメインにお

10

20

30

40

50

ける母子の交流及び／または心理学的ウェルビーイングの改善につながる。

【0597】

個別化投薬レジメンを受けた試験群では、患者8名全員についてのMADR S項目「感情消失」の総合スコアは、ベースライン時に36であった。2時間後には12に減少しており、これは24点または67%の改善に相当する。治療後1日目には2に減少しており、これは34点または94%の改善に相当する。治療後7日目には6に減少しており、これは30点または83%の改善に相当する。

【0598】

12mg群では、患者4名全員についてのMADR S項目「感情消失」の総合スコアは、ベースライン時に16であった。2時間後には9に減少しており、これは7点または44%の改善に相当する。治療後1日目には1に減少しており、これは15点または94%の改善に相当する。治療後7日目には1に減少しており、これは15点または94%の改善に相当する。

10

【0599】

本発明者らは、精神障害または神経系障害の患者を治療して、感情消失の減少または消失を達成するために、5-MeO-DMTが使用され得ると結論付ける。

【0600】

感情消失の改善は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；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、MADR S項目の感情消失のスコアの改善に反映される。

20

【0601】

臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの減少に反映される感情消失の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。

【0602】

代替的に、または追加的に、臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの減少は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から1日目、例えば約24時間後に生じる。

【0603】

臨床全般印象度－改善（CGI-I）スコアまたは患者全般印象度－改善（PGI-I）スコアで少なくとも「かなり改善した」のスコアに反映される感情消失の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。

30

【0604】

CGI-Sスコアの減少またはCGI-IスコアもしくはPGI-Iスコアで少なくとも「かなり改善した」のスコアに反映される感情消失の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0605】

本発明者らはさらに、精神障害または神経系障害の患者を治療することによる感情消失の減少または消失が、MADR S合計スコアの減少につながるだけでなく、BIMFスコアの増加に反映されるように、母性機能の改善にもつながると結論付ける。この改善は、迅速に、すなわち約2時間以内に達成され、BIMFスコアの増加も、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から7日目；14日目；及び／または28日目に観察される。13感情消失は、精神または神経系の障害の他の態様にも影響を与えるので、本発明者らは、MADR Sの「感情消失」項目において観察される改善が、母性機能の全体的改善にさらに寄与すると結論付ける。

40

【0606】

MADR S項目「集中困難」は、無能力になるほどの集中力欠如に至る思考整理困難を表す。

50

【0607】

患者が集中するのに困難を感じない場合、スコアは0である。思考の整理に時折困難がある場合には、スコアは2である。集中及び思考の維持が困難であり、それによって読字能力または対話能力が減少する場合には、4のスコアが与えられる。患者が大いに困難することなく読字または対話できなければ、スコアは6である。

【0608】

本発明者らは、MADRS項目「集中困難」のスコアの増加が、母性機能（乳児（複数可）との交流に関する母親の適性及び母親のセルフケア）の両態様に悪影響を及ぼすと判断した。MADRS項目「集中困難」のスコア増加は、乳児ケア及び管理を損なう。

【0609】

逆に、このMADRS項目に関する改善は、母性機能、特にBIMF機能ドメインにおける乳児ケア及び／または管理の改善につながる。

【0610】

個別化投薬レジメンを受けた試験群では、患者8名全員についてのMADRS項目「集中困難」の総合スコアは、ベースライン時に30であった。2時間後には11に減少しており、これは19点または63%の改善に相当する。治療後1日目には1に減少しており、これは29点または97%の改善に相当する。治療後7日目には9に減少しており、これは21点または70%の改善に相当する。

【0611】

12mg群では、患者4名全員についてのMADRS項目「集中困難」の総合スコアは、ベースライン時に16であった。2時間後には7に減少しており、これは9点または56%の改善に相当する。治療後1日目には2に減少しており、これは14点または88%の改善に相当する。治療後7日目には3に減少しており、これは13点または81%の改善に相当する。

【0612】

本発明者らは、精神障害または神経系障害の患者を治療して、集中困難の減少または消失を達成するために、5-MeO-DMTが使用され得ると結論付ける。

【0613】

集中困難の改善は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；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、MADRS項目の集中困難のスコアの改善に反映される。

【0614】

臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの減少に反映される集中困難の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。

【0615】

代替的に、または追加的に、臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの減少は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から1日目、例えば約24時間後に生じる。

【0616】

臨床全般印象度－改善（CGI-I）スコアまたは患者全般印象度－改善（PGI-I）スコアで少なくとも「かなり改善した」のスコアに反映される集中困難の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。

【0617】

CGI-Sスコアの減少またはCGI-IスコアもしくはPGI-Iスコアで少なくとも「かなり改善した」のスコアに反映される集中困難の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0618】

10

20

30

40

50

本発明者らはさらに、精神障害または神経系障害の患者を治療することによる集中困難の減少または消失が、MADRS 合計スコアの減少につながるだけでなく、BIMF スコアの増加に反映されるように、母性機能の改善にもつながると結論付ける。この改善は、迅速に、すなわち約 2 時間以内に達成され、BIMF スコアの増加も、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から 7 日目；14 日目；及び／または 28 日目に観察される。

【0619】

集中困難は、精神または神経系の障害の他の態様にも影響を与えるので、本発明者らは、MADRS の「集中困難」項目において観察される改善が、母性機能の全体的改善にさらに寄与すると結論付ける。

【0620】

MADRS 項目「悲観的思考」は、罪責感、劣等感、自責、罪深さ、悔恨、及び破滅の思考を表す。

【0621】

悲観的思考がなければ、スコア 0 が与えられる。失敗、自責、または卑下の考えが揺らぐ場合、スコアは 2 である。スコアは、持続的な自己批判、または罪もしくは過失についての明確だが依然として合理的な考え、及び患者が将来についてますます悲観的になることを意味する。破滅、悔恨、または取り返しのつかない過失の妄想、及び不条理で揺るがない自己批判の場合には、スコア 6 が与えられる。

【0622】

本発明者らは、MADRS 項目「悲観的思考」のスコアの増加が、母性機能（乳児（複数可）との交流に関する母親の適性及び母親のセルフケア）の両態様に悪影響を及ぼすと判断した。MADRS 項目「悲観的思考」のスコア増加は、心理学的ウェルビーイング、社会的支援及び管理を損なう。

【0623】

逆に、この MADRS 項目に関する改善は、母性機能、特に BIMF 機能ドメインにおける心理学的ウェルビーイング、社会的支援及び／または管理の改善につながる。

【0624】

個別化投薬レジメンを受けた試験群では、患者 8 名全員についての MADRS 項目「悲観的思考」の総合スコアは、ベースライン時に 28 であった。2 時間後には 7 に減少しており、これは 21 点または 75 % の改善に相当する。治療後 1 日目には 4 に減少しており、これは 24 点または 86 % の改善に相当する。治療後 7 日目には 3 に減少しており、これは 25 点または 89 % の改善に相当する。

【0625】

12 mg 群では、患者 4 名全員についての MADRS 項目「悲観的思考」の総合スコアは、ベースライン時に 16 であった。2 時間後には 8 に減少しており、これは 8 点または 50 % の改善に相当する。治療後 1 日目には 7 に減少しており、これは 9 点または 56 % の改善に相当する。治療後 7 日目には 8 に減少しており、これは 8 点または 50 % の改善に相当する。

【0626】

本発明者らは、精神障害または神経系障害の患者を治療して、悲観的思考の減少または消失を達成するために、5-MeO-DMT が使用され得ると結論付ける。

【0627】

悲観的思考の改善は、少なくとも、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約 2 時間後；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、MADRS 項目の悲観的思考のスコアの改善に反映される。

【0628】

臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの減少に反映される悲観的思考の改善は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約 2 時間以内に生じる。

10

20

30

40

50

【0629】

代替的に、または追加的に、臨床全般印象度－重症度（CGI－S）スコアの減少は、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から1日目、例えば約24時間後に生じる。

【0630】

臨床全般印象度－改善（CGI－I）スコアまたは患者全般印象度－改善（PGI－I）スコアで少なくとも「かなり改善した」のスコアに反映される悲観的思考の改善は、好ましくは、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。

【0631】

CGI－Sスコアの減少またはCGI－IスコアもしくはPGI－Iスコアで少なくとも「かなり改善した」のスコアに反映される悲観的思考の改善は、好ましくは、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0632】

本発明者らはさらに、精神障害または神経系障害の患者を治療することによる悲観的思考の減少または消失が、MADRS合計スコアの減少につながるだけでなく、BIMFスコアの増加に反映されるように、母性機能の改善にもつながると結論付ける。この改善は、迅速に、すなわち約2時間以内に達成され、BIMFスコアの増加も、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から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。

【0633】

悲観的思考は、精神または神経系の障害の他の態様にも影響を与えるので、本発明者らは、MADRSの「悲観的思考」項目において観察される改善が、母性機能の全体的改善にさらに寄与すると結論付ける。

【0634】

MADRS項目「睡眠減少」は、良好な時の対象者自身の正常なパターンと比較して持続時間または深度が減少した睡眠の経験を表す。

【0635】

対象者の睡眠が通常どおりであれば、スコア0が与えられる。スコア2は、入眠のわずかな困難、またはわずかに減少した、軽い、もしくは断続的な睡眠を反映する。スコア4は、睡眠が少なくとも2時間減少するか、または途切れることを意味する。スコア6は、2時間または3時間未満の睡眠を意味する。

【0636】

本発明者らは、MADRS項目「睡眠減少」のスコアの増加が、母性機能（乳児（複数可）との交流に関する母親の適性及び母親のセルフケア）の両態様に悪影響を及ぼすと判断した。MADRS項目「睡眠減少」のスコア増加は、セルフケア、心理学的ウェルビーイング及び管理を損なう。

【0637】

逆に、このMADRS項目に関する改善は、母性機能、特にBIMF機能ドメインにおけるセルフケア、心理学的ウェルビーイング、及び／または管理の改善につながる。

【0638】

個別化投薬レジメンを受けた試験群では、患者8名全員についてのMADRS項目「睡眠減少」の総合スコアは、ベースライン時に25であった。睡眠に対する治療の影響を評価するための最も早い時点である治療後1日目には12に減少しており、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9に減少しており、これは16点または64%の改善に相当する。

【0639】

12mg群では、患者4名全員についてのMADRS項目「睡眠減少」の総合スコアは、ベースライン時に12であった。治療後1日目には10に減少しており、これは2点ま

10

20

30

40

50

たは 17% の改善に相当する。治療後 7 日目には 6 に減少しており、これは 6 点または 50% の改善に相当する。

【0640】

本発明者らは、精神障害または神経系障害の患者を治療して、睡眠減少の減少または消失を達成するために、5-MeO-DMT が使用され得ると結論付ける。

【0641】

睡眠減少の減少または消失は、少なくとも、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から 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、MADRS 項目の睡眠減少のスコアの改善に反映される。

【0642】

臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの減少に反映される睡眠減少の改善は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約 24 時間以内に生じる。

【0643】

臨床全般印象度－改善（CGI-I）スコアまたは患者全般印象度－改善（PGI-I）スコアで少なくとも「かなり改善した」のスコアに反映される睡眠減少の改善は、好ましくは、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約 24 時間以内に生じる。

【0644】

CGI-S スコアの減少または CGI-I スコアもしくは PGI-I スコアで少なくとも「かなり改善した」のスコアに反映される睡眠減少の改善は、好ましくは、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも 6 日後まで；特に少なくとも 14 日後まで；より好ましくは少なくとも 28 日後まで持続する。

【0645】

本発明者らはさらに、精神障害または神経系障害の患者を治療することによる睡眠減少の減少または消失が、MADRS 合計スコアの減少につながるだけでなく、BIMF スコアの増加に反映されるように、母性機能の改善にもつながると結論付ける。この改善は、迅速に、すなわち約 24 時間以内に達成され、BIMF スコアの増加も、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から 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。

【0646】

睡眠減少は、精神または神経系の障害の他の態様にも影響を与えるので、本発明者らは、MADRS の「睡眠減少」項目において観察される改善が、母性機能の全体的改善にさらに寄与すると結論付ける。

【0647】

5-MeO-DMT の投与によって治療され得る精神または神経系の障害のさらなる態様は、自殺念慮である。5-MeO-DMT を精神障害または神経系障害の患者に投与することで、当該患者の自殺念慮を減少または消失させることができる。

【0648】

5-MeO-DMT の投与を伴う上記の臨床試験では、とりわけ、MADRS 項目「自殺思考」が評価された。

【0649】

「自殺思考」は、人生に生きる価値がなく、自然死を喜んで受け入れると感じること、自殺思考を有すること、及び／または自殺の準備をすることを表す。自殺未遂は、それ自体がこの MADRS 項目の評定に影響を与えるべきではない。

【0650】

スコア 0 は、患者が人生を楽しんでいることを意味する。スコア 2 は、精神障害または神経系障害の患者が人生にうんざりしている場合、及び／または一過性の自殺思考のみを有する場合に与えられる。スコア 4 は、患者が死んだほうがましだと感じることで、自殺思考がよく起こること、及び、考えられる解決策として自殺が検討されるが、患者が具体的

10

20

30

40

50

な計画または意図を有しないことを意味する。スコア 6 は、患者が自殺の明確な計画を有する場合、及び／または能動的な準備をしている場合に与えられる。

【0651】

この M A D R S 尺度項目は、自殺念慮に対して特に意義がある。

【0652】

本発明者らは、M A D R S 項目「自殺思考」のスコアの増加が、母性機能（乳児（複数可）との交流に関する母親の適性及び母親のセルフケア）の両態様に悪影響を及ぼすと判断した。M A D R S 項目「自殺思考」のスコア増加は、セルフケア、心理学的ウェルビーイング及び管理を損なう。

【0653】

逆に、この M A D R S 項目に関する改善は、母性機能、特に B I M F 機能ドメインにおけるセルフケア、心理学的ウェルビーイング、及び／または管理の改善につながる。

【0654】

個別化投薬レジメンを受けた試験群では、患者 8 名全員についての M A D R S 項目「自殺思考」の総合スコアは、ベースライン時に 11 であった。2 時間後には 3 に減少しており、これは 8 点または 73 % の改善に相当する。治療後 1 日目には 1 に減少しており、これは 10 点または 91 % の改善に相当する。治療後 7 日目には 3 に減少しており、これは 8 点または 73 % の改善に相当する。

【0655】

12 mg 群では、患者 4 名全員についての M A D R S 項目「自殺思考」の総合スコアは、ベースライン時に 8 であった。2 時間後には 3 に減少しており、これは 5 点または 63 % の改善に相当する。治療後 1 日目には 5 に減少しており、これは 3 点または 38 % の改善に相当する。治療後 7 日目には 7 に減少しており、これは 1 点または 13 % の改善に相当する。

【0656】

したがって、自殺念慮に対して特に意義のあるスケール項目である「自殺思考」のスコアは、少なくとも個別化投薬レジメンの患者においては、著しく改善されている。本発明者らは、精神障害または神経系障害の患者における自殺念慮を治療するために、5-MeO-DMT が使用され得ると結論付ける。

【0657】

したがって、本発明によれば、自殺念慮をわずらう精神障害または神経系障害の患者の治療は、自殺念慮を減少または消失させる。

【0658】

自殺念慮の減少または消失は、少なくとも、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約 2 時間後；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、M A D R S 項目の自殺思考のスコアの改善に反映される。

【0659】

患者が自殺念慮をわずらっている場合、自殺念慮の改善は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約 2 時間後；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、臨床全般印象度－重症度（C G I－S）スコアの減少に反映される。

【0660】

臨床全般印象度－重症度（C G I－S）スコアの減少に反映される自殺念慮の改善は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約 2 時間以内に生じる。

【0661】

代替的に、臨床全般印象度－重症度（C G I－S）スコアの減少は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から 1 日目、例えば約 24 時間後に生じる。

【0662】

10

20

30

40

50

臨床全般印象度－改善（C G I－I）スコアまたは患者全般印象度－改善（P G I－I）スコアで少なくとも「かなり改善した」のスコアによって評価される自殺念慮の改善は、好ましくは、5－M e O－D M Tまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。

【0663】

C G I－Sスコアの減少またはC G I－IスコアもしくはP G I－Iスコアで少なくとも「かなり改善した」のスコアによって評価される自殺念慮の改善は、好ましくは、5－M e O－D M Tまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0664】

本発明者らはさらに、精神障害または神経系障害の患者を治療することによる自殺思考の減少または消失が、M A D R S合計スコアの減少につながるだけでなく、B I M Fスコアの増加に反映されるように、母性機能の改善にもつながると結論付ける。この改善は、迅速に、すなわち約2時間以内に達成され、B I M Fスコアの増加も、5－M e O－D M Tまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から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。

【0665】

自殺思考は、精神または神経系の障害の他の態様にも影響を与えるので、本発明者らは、M A D R Sの「自殺思考」項目において観察される改善が、母性機能の全体的改善にさらに寄与すると結論付ける。

【0666】

B P R S項目の「感情的引きこもり」は、面接状況において感情的に関わる患者の能力における欠陥に関連している。可能なスコアは以下のとおりである：

1：感情的引きこもりなし。

2：ごく軽度。双方向のコメントをしないことが時折あったり、時折気を取られているように見えたり、ぎこちなく微笑んだりするが、大抵の場合は面接者と自然に会話することによって示される、感情的関与の不足。

3：軽度。双方向のコメントをしないこと、気を取られているように見えること、または温かみに欠けることが顕著であるが、話しかけられれば面接者に応答することによって示される、感情的関与の不足。

4：中等度。対象者が回答を詳しく述べない、アイコンタクトをしない、面接者が聞いているかどうかを気にしているように思われない、または精神的材料に気を取られている可能性があるために、面接中の大抵の時に感情的接触が存在しない。

5：やや重度。「4」と同じであるが、面接中のほとんどの時に感情的接触が存在しない。

6：重度。感情的参加を能動的に避ける。無反応であるまたは「はい／いいえ」で回答する頻度が高い（単に被害妄想によるものではない）。ごくわずかな情動を伴って回答する。

7：極めて重度。感情的参加を常に避ける。無反応であるまたは「はい／いいえ」で回答する（単に被害妄想によるものではない）。面接の途中で退席し得る、または単に全く応答しない。

【0667】

本発明者らは、B P R S項目「感情的引きこもり」のスコアの増加が、母性機能（乳児（複数可）との交流に関する母親の適性及び母親のセルフケア）の両態様に悪影響を及ぼすと判断した。B P R S項目「感情的引きこもり」のスコア増加は、心理学的ウェルビーイング、母子の交流、及び社会的支援を損なう。

【0668】

逆に、このB P R S項目に関する改善は、母性機能、特にB I M F機能ドメインにおける心理学的ウェルビーイング、母子の交流及び／または社会的支援の改善につながる。

【0669】

10

20

30

40

50

個別化投薬レジメンを受けた試験群では、BPRS項目「感情的引きこもり」の総合スコアは、ベースライン時に13であった。3時間後には8に減少しており、これは5点または38%の改善に相当する。治療後1日目には8に減少しており、これは5点または38%の改善に相当する。治療後7日目には8に減少しており、これは5点または38%の改善に相当する。

【0670】

12mg群において、BPRS項目「感情的引きこもり」の総合スコアは、ベースライン時に13であった。3時間後には11に減少しており、これは2点または15%の改善に相当する。治療後1日目には8に減少しており、これは5点または38%の改善に相当する。治療後7日目には6に減少しており、これは7点または54%の改善に相当する。

10

【0671】

本発明者らは、精神障害または神経系障害の患者を治療して、感情的引きこもりの減少または消失を達成するために、5-MeO-DMTが使用され得ると結論付ける。

【0672】

感情的引きこもりの減少または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；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、BPRS項目の感情的引きこもりのスコアの改善に反映される。

【0673】

臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの減少に反映される感情的引きこもりの改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。

20

【0674】

代替的に、または追加的に、臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの減少は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から1日目、例えば約24時間後に生じる。

【0675】

臨床全般印象度－改善（CGI-I）スコアまたは患者全般印象度－改善（PGI-I）スコアで少なくとも「かなり改善した」のスコアに反映される感情的引きこもりの改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。

30

【0676】

CGI-Sスコアの減少またはCGI-IスコアもしくはPGI-Iスコアで少なくとも「かなり改善した」のスコアに反映される感情的引きこもりの改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0677】

本発明者らはさらに、精神障害または神経系障害の患者を治療することによる感情的引きこもりの減少または消失が、BPRS合計スコアの減少につながるだけでなく、BIMFスコアの増加に反映されるように、母性機能の改善にもつながると結論付ける。この改善は、迅速に、すなわち約2時間以内に達成され、BIMFスコアの増加も、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から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

【0678】

感情的引きこもりは、精神または神経系の障害の他の態様にも影響を与えるので、本発明者らは、BPRSの「感情的引きこもり」項目において観察される改善が、母性機能の全体的改善にさらに寄与すると結論付ける。

【0679】

BPRS項目「情動鈍麻」は、顔、声、及びジェスチャの感情表現の範囲の制限、ならびに苦痛な話題を議論するときでさえ顕著な無関心または平板さに関連している。可能な

50

スコアは以下のとおりである：

1：情動鈍麻なし。

2：ごく軽度。感情の幅はわずかに抑えられているか、または控えめであるが、正常範囲内の適切な顔表情及び声のトーンを示す。

3：軽度。全体的な感情の幅が減衰しているか、抑えられているか、または控えめであり、自発的かつ適切な感情的応答は多くない。声のトーンがわずかに単調である。

4：中等度。感情の幅が著しく減衰しており、患者が感情を示すこと、微笑むこと、または苦痛な話題に反応することは稀にしかない。声のトーンが単調であるか、または自発運動が顕著に低下している。感情またはジェスチャを示した後に、通常、平板な情動に戻る。

5：やや重度。感情の幅が非常に減衰しており、患者が感情を示すこと、微笑むこと、または苦痛な話題に反応することはごくわずかにしかなく、ジェスチャがほとんどなく、顔表情はめったに変化しない。声のトーンは単調であることが多い。

6：重度。感情の幅または表現がほとんどない。発話及びジェスチャがほとんど常に機械的である。顔表情が変わらない。声のトーンはほとんど常に単調である。

7：極めて重度。感情の幅または表現が実質的になく、硬直した動き。声のトーンは常に単調である。

【0680】

本発明者らは、BPRS項目「情動鈍麻」のスコアの増加が、母性機能（乳児（複数可）との交流に関する母親の適性及び母親のセルフケア）の両態様に悪影響を及ぼすと判断した。BPRS項目「情動鈍麻」のスコア増加は、心理学的ウェルビーイング及び母子の交流を損なう。

【0681】

逆に、このBPRS項目に関する改善は、母性機能、特にBIMF機能ドメインにおける心理学的ウェルビーイング及び／または母子の交流の改善につながる。

【0682】

BPRS項目「情動鈍麻」の総合スコアは、ベースライン時に15であった。3時間後には11に減少しており、これは4点または27%の改善に相当する。治療後1日目には8に減少しており、これは7点または47%の改善に相当する。治療後7日目には8に減少しており、これは7点または47%の改善に相当する。

【0683】

12mg群では、BPRS項目「情動鈍麻」の総合スコアは、ベースライン時に11であった。3時間後には8に減少しており、これは3点または27%の改善に相当する。治療後1日目には6に減少しており、これは5点または45%の改善に相当する。治療後7日目には5に減少しており、これは6点または55%の改善に相当する。

【0684】

本発明者らは、精神障害または神経系障害の患者を治療して、情動鈍麻の減少または消失を達成するために、5-MeO-DMTが使用され得ると結論付ける。

【0685】

情動鈍麻の減少または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；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、BPRS項目の情動鈍麻のスコアの改善に反映される。

【0686】

臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの減少に反映される情動鈍麻の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。

【0687】

代替的に、または追加的に、臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの減少は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から1日目、例えば約24時間後に生じる。

10

20

30

40

50

【0688】

臨床全般印象度－改善（CGI－I）スコアまたは患者全般印象度－改善（PGI－I）スコアで少なくとも「かなり改善した」のスコアに反映される情動鈍麻の改善は、好ましくは、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。

【0689】

CGI－Sスコアの減少またはCGI－IスコアもしくはPGI－Iスコアで少なくとも「かなり改善した」のスコアに反映される情動鈍麻の改善は、好ましくは、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

10

【0690】

本発明者らはさらに、精神障害または神経系障害の患者を治療することによる情動鈍麻の減少または消失が、BPRS合計スコアの減少につながるだけでなく、BIMFスコアの増加に反映されるように、母性機能の改善にもつながると結論付ける。この改善は、迅速に、すなわち約2時間以内に達成され、BIMFスコアの増加も、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から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。

【0691】

情動鈍麻は、精神または神経系の障害の他の態様にも影響を与えるので、本発明者らは、BPRSの「情動鈍麻」項目において観察される改善が、母性機能の全体的改善にさらに寄与すると結論付ける。

20

【0692】

BPRS項目「罪責感」は、過去の行動に対する過度の心配または悔恨に関する。可能なスコアは以下のとおりである：

1：罪責感なし。

2：ごく軽度。誰かを失望させたことまたは何かに失敗したことを気にしているが、それに拘泥してはいない。他のことに容易に思考を切り替えることができる。

3：軽度。誰かを失望させたことまたは何かに失敗したことを気にしており、それに多少拘泥している。他者に罪責感を表明する傾向がある。

4：中等度。罪責感、間違いを犯したこと、何かを行ったか行わなかったために他者を負傷させたことに過度に拘泥しているが、他のことに容易に注意を向けることができる。

30

5：やや重度。罪責感、誰かを失望させたことまたは何かに失敗したことに拘泥しており、多大な努力を払わなければ他のことに注意を向けられない。妄想はない。

6：重度。罪の妄想、または状況と全く釣り合わない理不尽な自責。中等度に拘泥している。

7：極めて重度。罪の妄想、または状況とひどく釣り合わない理不尽な自責。対象者は罪責感に非常に拘泥しており、妄想を他者に開示するか、または行動に移す可能性が高い。

【0693】

本発明者らは、BPRS項目「罪責感」のスコアの増加が、母性機能（乳児（複数可）との交流に関する母親の適性及び母親のセルフケア）の両態様に悪影響を及ぼすと判断した。BPRS項目「罪責感」のスコア増加は、セルフケア、母子の交流、心理学的ウェルビーイング及び管理を損なう。

40

【0694】

逆に、このBPRS項目に関する改善は、母性機能、特にBIMF機能ドメインにおけるセルフケア、母子の交流、心理学的ウェルビーイング及び／または管理の改善につながる。

【0695】

個別化投薬レジメンを受けた試験群では、患者8名全員についてのBPRS項目「罪責感」の総合スコアは、ベースライン時に34であった。3時間後には14に減少しており

50

、これは20点または59%の改善に相当する。治療後1日目には11に減少しており、これは23点または68%の改善に相当する。治療後7日目には10に減少しており、これは24点または71%の改善に相当する。

【0696】

12mg群では、患者4名全員についてのBPRS項目「罪責感」の総合スコアは、ベースライン時に18であった。3時間後には9に減少しており、これは9点または50%の改善に相当する。治療後1日目には5に減少しており、これは13点または72%の改善に相当する。治療後7日目には5に減少しており、これは13点または72%の改善に相当する。

【0697】

本発明者らは、精神障害または神経系障害の患者を治療して、罪責感の減少または消失を達成するために、5-MeO-DMTが使用され得ると結論付ける。

【0698】

罪責感の減少または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；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、BPRS項目の罪責感のスコアの改善に反映される。

【0699】

臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの減少に反映される罪責感の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。

【0700】

代替的に、または追加的に、臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの減少は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から1日目、例えば約24時間後に生じる。

【0701】

臨床全般印象度－改善（CGI-I）スコアまたは患者全般印象度－改善（PGI-I）スコアで少なくとも「かなり改善した」のスコアに反映される罪責感の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。

【0702】

CGI-Sスコアの減少またはCGI-IスコアもしくはPGI-Iスコアで少なくとも「かなり改善した」のスコアに反映される罪責感の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0703】

本発明者らはさらに、精神障害または神経系障害の患者を治療することによる罪責感の減少または消失が、BPRS合計スコアの減少につながるだけでなく、BIMFスコアの増加に反映されるように、母性機能の改善にもつながると結論付ける。この改善は、迅速に、すなわち約2時間以内に達成され、BIMFスコアの増加も、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から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。

【0704】

罪責感は、精神または神経系の障害の他の態様にも影響を与えるので、本発明者らは、BPRSの「罪責感」項目において観察される改善が、母性機能の全体的改善にさらに寄与すると結論付ける。

【0705】

BPRS項目「不安」は、憂慮、緊張、恐れ、パニック、または心配の訴えに関する。可能なスコアは以下のとおりである：

1：不安なし。

2：ごく軽度。心配による多少の不快感を訴える、またはほとんどの健常者にとって低

10

20

30

40

50

頻度の心配が普通よりも多く発生する。

3：軽度。頻繁に心配になるが、すぐに他のことに注意を向けられる。

4：中等度。ほとんど常に心配しており、他のことに容易に注意を向けられないが、機能障害はない、または自律神経性の随伴症状を伴う時折の不安があるが、機能障害はない。

5：やや重度。自律神経性の随伴症状を伴う不安の期間が頻繁にあるが毎日はない、またはいくつかの機能領域が不安もしくは心配によって妨害される。

6：重度。自律神経性の随伴症状を伴う不安が毎日あるが一日中持続することはない、または多くの機能領域が不安もしくは絶え間ない心配によって妨害される。

7：極めて重度。自律神経性の随伴症状を伴う不安が一日中持続する、またはほとんどの機能領域が不安もしくは絶え間ない心配によって妨害される。

10

【0706】

本発明者らは、BPRS項目「不安」のスコアの増加が、母性機能（乳児（複数可）との交流に関する母親の適性及び母親のセルフケア）の両態様に悪影響を及ぼすと判断した。BPRS項目「不安」のスコア増加は、心理学的ウェルビーイング、社会的支援及び管理を損なう。

【0707】

逆に、このBPRS項目に関する改善は、母性機能、特にBIMF機能ドメインにおける心理学的ウェルビーイング、社会的支援及び／または管理の改善につながる。

【0708】

個別化投薬レジメンを受けた試験群では、患者8名全員についてのBPRS項目「不安」の総合スコアは、ベースライン時に37であった。3時間後には19に減少しており、これは18点または49%の改善に相当する。治療後1日目には16に減少しており、これは21点または57%の改善に相当する。治療後7日目には17に減少しており、これは20点または54%の改善に相当する。

20

【0709】

12mg群では、患者4名全員についてのBPRS項目「不安」の総合スコアは、ベースライン時に25であった。3時間後には11に減少しており、これは14点または56%の改善に相当する。治療後1日目には6に減少しており、これは19点または76%の改善に相当する。治療後7日目には6に減少しており、これは19点または76%の改善に相当する。

30

【0710】

本発明者らは、精神障害または神経系障害の患者を治療して、不安の減少または消失を達成するために、5-MeO-DMTが使用され得ると結論付ける。

【0711】

不安の減少または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；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、BPRS項目の不安のスコアの改善に反映される。

【0712】

臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの減少に反映される不安の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。

40

【0713】

代替的に、または追加的に、臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの減少は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から1日目、例えば約24時間後に生じる。

【0714】

臨床全般印象度－改善（CGI-I）スコアまたは患者全般印象度－改善（PGI-I）スコアで少なくとも「かなり改善した」のスコアに反映される不安の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。

50

【0715】

C G I - S スコアの減少または C G I - I スコアもしくは P G I - I スコアで少なくとも「かなり改善した」のスコアに反映される不安の改善は、好ましくは、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0716】

本発明者らはさらに、精神障害または神経系障害の患者を治療することによる不安の減少または消失が、B P R S 合計スコアの減少につながるだけでなく、B I M F スコアの増加に反映されるように、母性機能の改善にもつながると結論付ける。この改善は、迅速に、すなわち約2時間以内に達成され、B I M F スコアの増加も、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から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

【0717】

不安は、精神または神経系の障害の他の態様にも影響を与えるので、本発明者らは、B P R S の「不安」項目において観察される改善が、母性機能の全体的改善にさらに寄与すると結論付ける。

【0718】

B P R S 項目「緊張」は、緊張、「神経質」、及び激越の観察可能な身体症状及び運動症状に関する。可能なスコアは以下のとおりである：

1：緊張なし。

20

2：ごく軽度。普通よりそわそわしているが、正常範囲内である。緊張の一時的徴候、例えば、指の爪をいじくこと、足を揺らすこと、頭皮を数回引っ掻くこと、または指でタッピングすることが少しある。

3：軽度。「2」と同じであるが、緊張の徴候がより頻回であるか、または誇張されている。

4：中等度。運動緊張の徴候が多く頻回であり、1つ以上の徴候が時折同時に起こる。例えば、両手を揉みながら足を揺らす。緊張の徴候が存在しないときがある。

5：やや重度。運動緊張の徴候が多く頻回であり、1つ以上の徴候がしばしば同時に起こる。緊張の徴候が存在しないときがまだ稀にある。

6：重度。「5」と同じであるが、緊張の徴候が絶えずある。

30

7：極めて重度。緊張の運動症状が絶えず複数存在する。例えば、絶えず行ったり来たりし、手を揉んでいる。

【0719】

本発明者らは、B P R S 項目「緊張」のスコアの増加が、母性機能（乳児（複数可）との交流に関する母親の適性及び母親のセルフケア）の両態様に悪影響を及ぼすと判断した。B P R S 項目「緊張」のスコア増加は、母子の交流及び心理学的ウェルビーイングを損なう。

【0720】

逆に、このB P R S 項目に関する改善は、母性機能、特にB I M F 機能ドメインにおける母子の交流及び／または心理学的ウェルビーイングの改善につながる。

40

【0721】

個別化投薬レジメンを受けた試験群では、患者8名全員についてのB P R S 項目「緊張」の総合スコアは、ベースライン時に16であった。3時間後には11に減少しており、これは5点または31%の改善に相当する。治療後1日目には11に減少しており、これは5点または31%の改善に相当する。治療後7日目には10に減少しており、これは6点または38%の改善に相当する。

【0722】

12mg群では、患者4名全員についてのB P R S 項目「緊張」の総合スコアは、ベースライン時に14であった。3時間後には9に減少しており、これは5点または36%の改善に相当する。治療後1日目には6に減少しており、これは8点または57%の改善に

50

相当する。治療後7日目には6に減少しており、これは8点または57%の改善に相当する。

【0723】

本発明者らは、精神障害または神経系障害の患者を治療して、緊張の減少または消失を達成するために、5-MeO-DMTが使用され得ると結論付ける。

【0724】

緊張の減少または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；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、BPRS項目の緊張のスコアの改善に反映される。

【0725】

臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの減少に反映される緊張の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。

【0726】

代替的に、または追加的に、臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの減少は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から1日目、例えば約24時間後に生じる。

【0727】

臨床全般印象度－改善（CGI-I）スコアまたは患者全般印象度－改善（PGI-I）スコアで少なくとも「かなり改善した」のスコアに反映される緊張の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。

【0728】

CGI-Sスコアの減少またはCGI-IスコアもしくはPGI-Iスコアで少なくとも「かなり改善した」のスコアに反映される緊張の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0729】

本発明者らはさらに、精神障害または神経系障害の患者を治療することによる緊張の減少または消失が、BPRS合計スコアの減少につながるだけでなく、BIMFスコアの増加に反映されるように、母性機能の改善にもつながると結論付ける。この改善は、迅速に、すなわち約2時間以内に達成され、BIMFスコアの増加も、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から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。

【0730】

緊張は、精神または神経系の障害の他の態様にも影響を与えるので、本発明者らは、BPRSの「緊張」項目において観察される改善が、母性機能の全体的改善にさらに寄与すると結論付ける。

【0731】

精神または神経系の障害の1つ以上の態様の改善は、全体的な改善にもつながる。好ましくは、治療は寛解につながる。

【0732】

抑鬱症状の寛解は、10以下のMADRSスコアに反映され得、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じるか、1日目、例えば約24時間後；7日目；14日目及び／または28日目に生じる。

【0733】

さらに代替的に、または加えて、抑鬱症状の寛解は、7以下のHAM-Dスコアに反映され得、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じるか、1日目、例えば約24時間後；7日目；14日目及び／または28日目に生じる。

【0734】

10

20

30

40

50

上記から判断すると、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩による精神障害または神経系障害の患者の治療は、特に上記で詳述したサブスコアを含むMADRSスコアの減少につながるだけでなく、BIMFスケールのドメインにおける改善にもつながる。MADRSスコアの減少及び母性機能の改善は、以下の実施例セクションに記述するように、臨床データによって裏付けられる。

【0735】

母性機能の改善には、セルフケアの機能ドメインにおける改善が含まれる。例えば、MADRS項目の倦怠感及び／または睡眠減少における改善は、セルフケアを反映するBIMFスケールスコアの増加につながる。セルフケアを反映するBIMFスケール項目の累積スコアの改善は、好ましくは少なくとも10%、より好ましくは少なくとも20%である。

10

【0736】

母性機能の改善には、乳児ケアの機能ドメインにおける改善が含まれる。例えば、MADRS項目の倦怠感及び／または集中困難における改善は、乳児ケアを反映するBIMFスケールスコアの増加につながる。セルフケアを反映するBIMFスケール項目の累積スコアの改善は、好ましくは少なくとも15%、より好ましくは少なくとも25%である。

【0737】

母性機能の改善には、母子の交流の機能ドメインにおける改善が含まれる。例えば、MADRS項目の感情消失及び内的緊張における改善は、母子の交流を反映するBIMFスケールスコアの増加につながる。母子の交流を反映するBIMFスケール項目の累積スコアの改善は、好ましくは少なくとも5%、より好ましくは少なくとも15%である。

20

【0738】

母性機能の改善には、心理学的ウェルビーイングの機能ドメインにおける改善が含まれる。例えば、MADRS項目の倦怠感、悲観的思考、感情消失、内的緊張、及び／または睡眠減少における改善は、心理学的ウェルビーイングを反映するBIMFスケールスコアの増加につながる。心理学的ウェルビーイングを反映するBIMFスケール項目の累積スコアの改善は、好ましくは少なくとも25%、より好ましくは少なくとも35%である。

【0739】

母性機能の改善には、社会的支援の機能ドメインにおける改善が含まれる。例えば、MADRS項目の悲観的思考における改善は、社会的支援を反映するBIMFスケールスコアの増加につながる。社会的支援を反映するBIMFスケール項目の累積スコアの改善は、好ましくは少なくとも10%、より好ましくは少なくとも20%である。

30

【0740】

母性機能の改善には、管理の機能ドメインにおける改善が含まれる。例えば、MADRS項目の倦怠感、悲観的思考及び／または集中困難における改善は、管理を反映するBIMFスケールスコアの増加につながる。管理を反映するBIMFスケール項目の累積スコアの改善は、好ましくは少なくとも20%、より好ましくは少なくとも30%である。

【0741】

母性機能の改善には、適応の機能ドメインにおける改善が含まれる。例えば、MADRS項目の倦怠感における改善は、適応を反映するBIMFスケールスコアの増加につながる。適応を反映するBIMFスケール項目の累積スコアの改善は、好ましくは少なくとも5%、より好ましくは少なくとも15%である。

40

【0742】

母性機能の改善は、セルフケア、乳児ケア、母子の交流、母親の心理学的ウェルビーイング、社会的支援、管理、及び適応から選択される、1つ以上、特に2つ以上の、バーキン母性機能指標（BIMF）による機能ドメインに関連する。

【0743】

BIMF合計スコアは、10%以上、好ましくは20%以上改善される。

【0744】

授乳

50

上記のように、多くの薬剤について、授乳中の患者は、授乳を中止するか、または療法を中止する／差し控えるかの決断を下さなければならない状況に直面し得る。

【0745】

治療を受けるために授乳を中止するという決断が下された場合、この決断は、母性機能に悪影響を与え、特に、母子の交流及び心理学的ウェルビーイングの機能ドメインを損なう。

【0746】

本発明はまた、授乳を実質的に中断することなく、授乳中の母親における精神または神経系の障害を治療する必要性に対処する。

【0747】

本発明によれば、治療のすぐ後に授乳を再開してもよい。

【0748】

本発明者らは、5-MeO-DMTまたは薬学的に許容可能な塩の投与後のどの時点から、乳飲み子を関連リスクに曝露することなく授乳が可能であるかを特定するために、5-MeO-DMTの薬物動態特性及び代謝を調査した。

【0749】

吸入された5-MeO-DMTの吸収及び分布は急速であり、最大濃度及び薬理学的効果が投薬中及び投薬直後に観察される。

【0750】

血漿タンパク質結合は低度である（13～23％）。

【0751】

吸入後の5-MeO-DMTの薬物動態特性の分析は、血漿中濃度の非常に急速な低下を示す。投与から10分後で既に、濃度はC_{max}の10％以下に低下し、2時間後にはC_{max}の1％以下であり、3時間後には、5-MeO-DMTは血漿中ではや検出不可である。これは、試験した全用量範囲（6mg、12mg、18mg）に該当する。1～4時間の時間枠内では、反復投与による蓄積は観察されない。本明細書で開示するアップタイトレーションは、蓄積をもたらさないため、例えば、投与の10分後、2時間後、または3時間後の血漿中濃度をより高くすることはない。

【0752】

ヒトで生じ得る5-MeO-DMTの代謝産物の潜在的な意義を評価するために、かかる代謝産物を同定した。ヒト肝細胞の*in vitro*代謝産物同定試験では、5-MeO-DMT遊離塩基を10μMで最長120分間インキュベートした。同定した化合物及びそれらの相対的割合を以下の表1に示す。

【表2】

表1

化合物	相対的割合
プロテニン (5-OH-DMT)	5%
5-MeO-DMT	7%
5-MeO-DMT-N-オキシド	1%
5-メトキシインドール-3-エタノール (5-メトキシトリプトホール)	25%
5-メトキシインドール酢酸 (5-MIAA)	61%

【0753】

なお、後続のアッセイは、5-メトキシトリプトホールの存在を検出することに繰り返し失敗したが、主な代謝産物としての5-MIAAの存在を再現性よく示した。したがって、5-メトキシトリプトホールが*in vivo*で重要な役割を果たす可能性は低い。

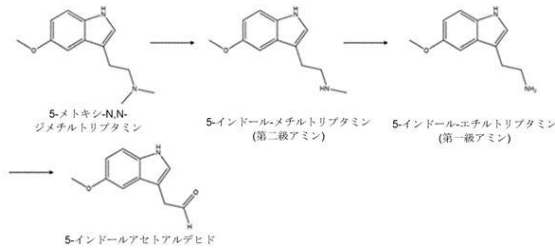
【0754】

上記の表に掲載した代謝産物は、3つの異なる経路を介して形成される。

【0755】

2つの最も重要な代謝産物である5-メトキシインドール酢酸及び5-メトキシインドール-3-エタノールは、酸化脱アミノ化を介して形成される。これは、N-メチル基の酵素的除去及び酸化を伴い、その結果、アセトアルデヒドが形成される。

【化 1】



【0756】

10

示されている反応は、モノアミンオキシダーゼ A (MAO-A) によって触媒される。

【0757】

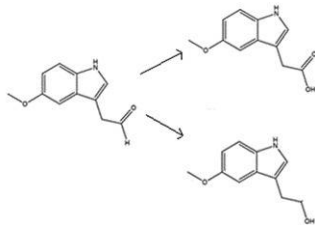
第二級アミン、第一級アミン、及びアルデヒドは同定されなかった。これは、それらがどの時点においても有意な濃度では存在しないことを示す。

【0758】

アルデヒド中間代謝産物は、ヒト肝細胞内で2つの別々の生体内変換を起こす。それは、酸化されて5-メトキシインドール酢酸になるか、または還元されて5-メトキシインドール-3-エタノールになるかのいずれかである。

【化 2】

20



【0759】

結果として生じる代謝産物はどちらも内因性物質であり、人体で、例えば、メラトニン及びセロトニンの合成及び代謝の間に形成される（例えば、Biochemistry of the Pineal. Chapter 3. in Melatonin and the Mammalian Pineal Gland. Arendt J (Ed.) Chapman & Hall, 1995、Słominski R and Słominski AT. Synthesis and Metabolism of Melatonin in the Skin and Retinal Pigment Epithelium. Chapter 3. in Melatonin in the Promotion of Health. Watson RR (Ed.) CRC Press 2012を参照されたい）。

30

【0760】

5-MeO-DMTの主な代謝経路は、内因性代謝経路の一部でもある代謝産物を急速にもたらすので、本発明者らは、5-MeO-DMTの酸化的脱アミノ化が、授乳に関する制限の設定を必要とする代謝産物を生じさせないと判断した。

40

【0761】

さらに、実施例セクションに詳細に記載するように、5-メトキシトリプトホールとヒト肝細胞とのインキュベーションは、24時間で化合物が完全に消失する高い代謝回転率を示す。1 μMの試験濃度では、5-メトキシトリプトホールのin vitro固有クリアランスは、16.2 μl/分/細胞百万個（半減期142分）であった。

【0762】

したがって、5-メトキシトリプトホールの血漿中濃度は、それが少しでも形成されるならば、急速に低下し、内因性レベルに達する。

50

【0763】

5-MIAAは弱酸であり、イオン化形態で血漿中に存在することになるので、化合物が乳に入る可能性が低下する。

【0764】

5-MIAAとヒト肝細胞とのインキュベーションは、低い代謝回転率を示し、72時間後の残存5-MIAA濃度は75～82%である。5-MIAAは、5-MeO-DMTの最終代謝産物であると考えられている。

【0765】

5-MIAAは、約50%の比較的低い血漿結合を示す（平均未結合率（Fu）；実施例セクションを参照されたい）。これは、腎クリアランスの影響下で循環中に留まる。90～120ml／分の標準的な糸球体濾過率を考えると、これは、5-MIAAが約1～2時間（患者のサイズに応じる、また、妊娠中に生じる血液量の増加を考慮に入れる）で尿中排泄のために循環から完全に除去されることを意味する。

10

【0766】

その結果、5-MIAAの血漿中濃度も急速に低下する。

【0767】

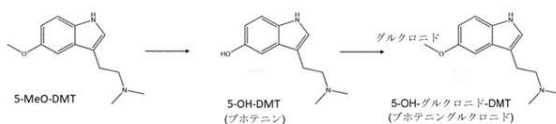
5-MeO-DMTの急速なクリアランス（＜1時間）と相まって、これは、施行された療法及び全ての関連する代謝産物が約2時間で循環から排除されるという見解を支持する。

【0768】

同定されたさらなる代謝産物であるブホテニンは、CYP2D6によって触媒されるO-脱メチル化の結果である。形成された代謝物は次に、UGTによって触媒されるグルクロン酸抱合に供される。

20

【化3】



【0769】

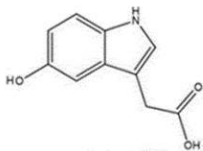
薬物動態試験の一環で、ブホテニンはヒト血清中でほとんど検出されないことが特定された。いずれにしても、5-MeO-DMT投与の15分後には検出されていない。

30

【0770】

ブホテニングルクロニドは、受容体に結合することができず、効果を発揮しない。さらに、その濃度が低すぎて、肝細胞アッセイでは検出されなかった。ブホテニングルクロニドは、5-ヒドロキシインドール酢酸にさらに変換される。

【化4】



40

【0771】

5-ヒドロキシインドール酢酸は、内因性物質であり、例えば、メラトニン及びセロトニンの代謝において生じる（上記参照）。

【0772】

5-MeO-DMTのO-脱メチル化経路は、血漿から急速に排除される一次代謝産物のブホテニンをもたらす、さらなる代謝は、非常に低濃度でしか存在しない化合物をもたらす、最終的には、内因性代謝経路の一部でもある代謝産物をもたらすので、本発明者らは、5-MeO-DMTのO-脱メチル化が、授乳に関する制限の設定を必要とする代謝

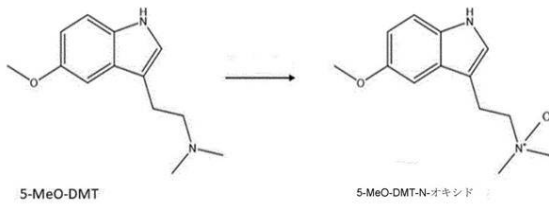
50

産物を生じさせないと判断した。

【0773】

第3の代謝経路は、N-酸化を含む。

【化5】



10

【0774】

形成された代謝産物5-MeO-DMT-N-オキシドの*in silico*モデリングは、親分子の*in vitro*遺伝毒性評価の陰性結果と一致して、遺伝毒性なしとみなされた。ラットにおける観察によって確認されたように(Sitaram, B. R., Lockett, L., Blackman, G. L., McLeod, W. R., 1987. Urinary excretion of 5-methoxy-N, N-dimethyltryptamine, N, N-dimethyltryptamine and their N-oxides in the rat. Biochemical Pharmacology 36: 2235-2231)、この化合物は水溶性であり、急速に排泄される。N-酸化を含む5-MeO-DMT代謝経路は、小さい役割しか果たさず、急速に排泄される明らかな毒性を持たない代謝産物を低い割合でもたらすので、本発明者らは、5-MeO-DMTのN-酸化が、授乳に関する制限の設定を必要とする代謝産物を生じさせないと判断した。

20

【0775】

上記に基づいて、本発明者らは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩による治療のすぐ後に授乳を再開してもよいと判断した。

【0776】

したがって、患者が授乳中の母親である場合、当人は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から48時間後まで授乳を中止するよう勧告される。特に、当人は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から24時間後まで授乳を中止するよう勧告される。

30

【0777】

好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与の後に6時間だけ、より好ましくは3時間だけ、最も好ましくは2時間だけ、授乳を中断すべきである。

【0778】

この中断の短さと、それに対応する治療のすぐ後に授乳を再開できる可能性とは、治療の成功、特に母性機能及びウェルビーイングならびに乳児(複数可)の発育に寄与する。

【0779】

精神または神経系の病態の治療

抑鬱エピソードを特徴とする障害

抑鬱エピソードを特徴とする障害はいくつかある。

【0780】

抑鬱エピソードは、一定期間の抑鬱気分、及び／またはほとんどの活動における喜びの喪失である。

【0781】

例えば、DSM-Vによれば、大鬱病エピソードは、5つ以上の症状が同じ2週期間の間に存在しており、以前の機能からの変化を表すことを特徴とし、症状のうちの少なくとも1つは、(1)抑鬱気分または(2)関心もしくは喜びの喪失のいずれかである。

50

【0782】

抑鬱エピソードを特徴とする障害をわずらう患者は、治療抵抗型の当該障害をわずらっている場合がある。

【0783】

抑鬱エピソードを特徴とする障害には、睡眠障害、認知機能不全、不安、精神運動遅滞、社会的／感情的引きこもり及びネガティブ思考のうちの1つ以上が関わる。

【0784】

重症度及び治療の成功は、例えば、モンゴメリーアスベルグ鬱病評定スケール（MADR S）またはハミルトン鬱病評定スケール（HAM-D）によって評価することができる。

10

【0785】

抑鬱エピソードを特徴とする障害をわずらう患者では、処理、調節、感情的記憶；反芻に関連する認知プロセス；集中及び生理学的覚醒の異常に関与するいくつかの脳領域の中及び／または間で、機能結合の変化が観察される。

【0786】

抑鬱エピソードを特徴とする障害（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩で治療することは、抑鬱エピソードを特徴とする障害の改善につながる。

【0787】

CGI-Sスコアの減少に反映される、抑鬱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可能な塩の最終投与から約2時間後；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

【0788】

CGI-Sスコアの減少に反映される、患者における抑鬱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可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。CGI-Sスコアの減少に反映される、抑鬱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可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0789】

MADR Sスコアの減少に反映される、抑鬱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可能な塩の最終投与から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

【0790】

MADR Sスコアの減少に反映される、患者における抑鬱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可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。MADR Sスコアの減少に反映される、抑鬱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可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

40

【0791】

HAM-Dスコアの減少に反映される、抑鬱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可能な塩の最終投与から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。

【0792】

HAM-Dスコアの減少に反映される、患者における抑鬱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可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。HAM-Dスコアの減少に反映される、抑鬱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可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも2

50

8日後まで持続する。

【0793】

抑鬱エピソードを特徴とする障害をわずらう患者の母性機能の改善は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から7日目；14日目；及び／または28日目の、BIMF合計スコアの改善に反映される。

【0794】

BIMF合計スコアの改善に反映される、抑鬱エピソードを特徴とする障害をわずらう患者の母性機能の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約6日以内に生じる。BIMF合計スコアの改善に反映される、母性機能の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

10

【0795】

大鬱病性障害(MDD)は、持続的な悲しみの感情及び関心の喪失を引き起こす気分障害である。これは、該当者がどのように感じ、考え、行動するかに影響を与え、様々な感情的及び身体的な問題につながり得る。

【0796】

患者は、モンゴメリーアスベルグ鬱病評価スケール(MADRS)スコア20以上またはハミルトン鬱病評価スケール(HAMD)スコア17以上によって示される中等度または重度のMDDをわずらっている場合がある。さらに、患者が、モンゴメリーアスベルグ鬱病評価スケール(MADRS)スコア35以上またはハミルトン鬱病評価スケール(HAMD)スコア25以上によって示される重度の大鬱病性障害をわずらっている場合があることが考えられる。

20

【0797】

MDDをわずらう患者は、治療抵抗型の当該障害(TRD)をわずらっている場合がある。

【0798】

MDDは、睡眠障害、認知機能不全、不安、精神運動遅滞、社会的／感情的引きこもり、及びネガティブ思考のうちの1つ以上を伴う。

【0799】

重症度及び治療の成功は、例えば、モンゴメリーアスベルグ鬱病評価スケール(MADRS)またはハミルトン鬱病評価スケール(HAMD)によって評価することができる。

30

【0800】

MDDをわずらう患者では、DMN、顕著性ネットワーク、実行制御ネットワーク、及び大脳辺縁ネットワークを含む複数の安静時ネットワークの中及び／または間の、結合及び調節の機能不全が観察される。機能結合は、健常対照において観察されるものとは著しく異なる。

【0801】

MDD(治療抵抗型の当該障害を含む)をわずらう患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩で治療することは、MDDの改善につながる。

40

【0802】

CGI-Sスコアの減少に反映される、MDDの改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；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。

【0803】

CGI-Sスコアの減少に反映される、患者におけるMDDの改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。CGI-Sスコアの減少に反映される、MDDの改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

50

【0804】

MADRSスコアの減少に反映される、MDDの改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から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。

【0805】

MADRSスコアの減少に反映される、患者におけるMDDの改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。MADRSスコアの減少に反映される、MDDの改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

10

【0806】

HAM-Dスコアの減少に反映される、MDDの改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から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。

【0807】

HAM-Dスコアの減少に反映される、患者におけるMDDの改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。HAM-Dスコアの減少に反映される、MDDの改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

20

【0808】

MDDをわずらう患者の母性機能の改善は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から7日目；14日目；及び／または28日目の、BIMF合計スコアの改善に反映される。

【0809】

BIMF合計スコアの改善に反映される、MDDをわずらう患者の母性機能の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約6日以内に生じる。BIMF合計スコアの改善に反映される、母性機能の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

30

【0810】

持続性抑鬱障害

持続性抑鬱障害は、気分変調症とも呼ばれ、慢性型の抑鬱である。これは、少なくとも2年間にわたり、過半数の日で、一日の大半に抑鬱が存在する場合に診断される。無症状期間があるとすれば2か月未満である。

【0811】

抑鬱状態では、次のうちの2つ以上が存在しなければならない：1．絶望感；2．低い活力または疲労；3．自尊心が低い；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不良。

【0812】

持続性抑鬱障害をわずらう患者は、治療抵抗型の当該障害をわずらっている場合がある。

40

【0813】

持続性抑鬱障害は、睡眠障害、認知機能不全、不安、精神運動遅滞、社会的／感情的引きこもり、及びネガティブ思考のうちの1つ以上を伴う。

【0814】

重症度及び治療の成功は、例えば、モンゴメリーアスベルグ鬱病評価スケール（MADRS）またはハミルトン鬱病評価スケール（HAM-D）によって評価することができる。

【0815】

50

持続性抑鬱障害をわずらう患者では、処理、調節、感情的記憶；反芻に関連する認知プロセス；集中及び生理学的覚醒の異常に関与するいくつかの脳領域の中及び／または間で、機能結合の変化が観察される。DMN、顕著性ネットワーク、実行制御ネットワーク、及び大脳辺縁ネットワークの中及び／または間で、結合機能不全が観察される。機能結合は、健常対照において観察されるものとは著しく異なる。

【0816】

持続性抑鬱障害（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩で治療することは、持続性抑鬱障害の改善につながる。

【0817】

CGI-Sスコアの減少に反映される、持続性抑鬱障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；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。

【0818】

CGI-Sスコアの減少に反映される、患者における持続性抑鬱障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。CGI-Sスコアの減少に反映される、持続性抑鬱障害の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0819】

MADRSスコアの減少に反映される、持続性抑鬱障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から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。

【0820】

MADRSスコアの減少に反映される、患者における持続性抑鬱障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。MADRSスコアの減少に反映される、持続性抑鬱障害の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0821】

HAM-Dスコアの減少に反映される、持続性抑鬱障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から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。

【0822】

HAM-Dスコアの減少に反映される、患者における持続性抑鬱障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。HAM-Dスコアの減少に反映される、持続性抑鬱障害の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0823】

持続性抑鬱障害をわずらう患者の母性機能の改善は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から7日目；14日目；及び／または28日目の、BIMF合計スコアの改善に反映される。

【0824】

BIMF合計スコアの改善に反映される、持続性抑鬱障害をわずらう患者の母性機能の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約6日以内に生じる。BIMF合計スコアの改善に反映される、母性機能の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0825】

10

20

30

40

50

季節性情動障害

季節性情動障害は、季節的なパターンがある気分障害であり、症状は多くの場合、秋に始まり、春に寛解する。多くの罹患者が、悲しみ、絶望感、活動に対する関心の喪失、疲労、及び社会的引きこもりを経験する。

【0826】

季節性情動障害をわずらう患者は、治療抵抗型の当該障害をわずらっている場合がある。

【0827】

季節性情動障害は、睡眠障害、認知機能不全、不安、精神運動遅滞、社会的／感情的引きこもり、及びネガティブ思考のうちの1つ以上を伴う。

【0828】

重症度及び治療の成功は、例えば、モンゴメリーアスベルグ鬱病評価スケール（MADRS）またはハミルトン鬱病評価スケール（HAM-D）によって評価することができる。

【0829】

季節性情動障害をわずらう患者では、処理、調節、感情的記憶；反芻に関連する認知プロセス；集中及び生理学的覚醒の異常に関与するいくつかの脳領域の中及び／または間で、機能結合の変化が観察される。DMN、顕著性ネットワーク、実行制御ネットワーク、及び大脳辺縁ネットワークの中及び／または間で、結合機能不全が観察される。機能結合は、健常対照において観察されるものとは著しく異なる。

【0830】

季節性情動障害（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩で治療することは、季節性情動障害の改善につながる。

【0831】

CGI-Sスコアの減少に反映される、季節性情動障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；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。

【0832】

CGI-Sスコアの減少に反映される、患者における季節性情動障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。CGI-Sスコアの減少に反映される、季節性情動障害の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0833】

MADRSスコアの減少に反映される、季節性情動障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から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。

【0834】

MADRSスコアの減少に反映される、患者における季節性情動障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。MADRSスコアの減少に反映される、季節性情動障害の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0835】

HAM-Dスコアの減少に反映される、季節性情動障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から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。

【0836】

HAM-Dスコアの減少に反映される、患者における季節性情動障害の改善は、5-M

10

20

30

40

50

e O-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約 2 時間以内に生じる。HAM-D スコアの減少に反映される、季節性情動障害の改善は、好ましくは、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも 6 日後まで；特に少なくとも 14 日後まで；より好ましくは少なくとも 28 日後まで持続する。

【0837】

季節性情動障害をわずらう患者の母性機能の改善は、少なくとも、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から 7 日目；14 日目；及び／または 28 日目の、BIMF 合計スコアの改善に反映される。

【0838】

BIMF 合計スコアの改善に反映される、季節性情動障害をわずらう患者の母性機能の改善は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約 6 日以内に生じる。BIMF 合計スコアの改善に反映される、母性機能の改善は、好ましくは、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも 14 日後まで；より好ましくは少なくとも 28 日後まで持続する。

【0839】

双極性障害

双極性障害 (BD) は、感情の落ち込み (大鬱病エピソード) 及び高まり (躁または軽躁エピソード) を含む極端な気分変動を特徴とする精神疾患である。BD は、種族的出身または社会経済的状态に関係なく、世界人口の 1 % 超が罹患する再発性慢性障害である。

【0840】

BD をわずらう患者は、治療抵抗型の当該障害をわずらっている場合がある。

【0841】

BD は、抑鬱エピソードの有無にかかわらず、少なくとも 1 つの躁エピソードがあれば、双極性 I 型障害に分類される。少なくとも 1 つの軽躁エピソード (ただし完全な躁エピソードはない) 及び 1 つの大鬱病エピソードがあれば、双極性 II 型障害に分類される。これらの症状が薬物または医学的問題に起因する場合は双極性障害と診断されない。

【0842】

BD をわずらう患者は、双極性 II 型障害と診断されたか双極性 I 型障害と診断されたかにかかわらず、特に現在の大鬱病エピソードをわずらっている。

【0843】

現在の大鬱病エピソードの重症度は、モンゴメリーアスベルグ鬱病評価スケール (MADRS) を使用して評価することができる。患者は、19 以上、例えば 24 以上、特に 37 以上の合計スコアを有し得る。

【0844】

代替的に、または加えて、患者は、19、例えば 24 以上、特に 37 以上の双極性鬱病評価スケール (BDRS) 合計スコアを有し得る。

【0845】

BD は、睡眠障害、認知機能不全、不安、精神運動遅滞、社会的／感情的引きこもり、及びネガティブ思考のうちの 1 つ以上を伴う。

【0846】

重症度及び治療の成功は、例えば、モンゴメリーアスベルグ鬱病評価スケール (MADRS)、ハミルトン鬱病評価スケール (HAM-D)、または双極性鬱病評価スケール (BDRS) によって評価することができる。

【0847】

BDRS は、双極性鬱病における抑鬱症状の重症度を測定するように設計されている。BDRS は、訓練を受けた評定者による臨床使用について妥当性が確認されている。臨床面接に基づいて、BDRS 項目により、患者が現在及び過去数日間に発現した抑鬱症状及び／または混合症状の重症度を評定する。現在と過去数日間とで症状に不一致がある場合、評定は現在の症状を反映すべきである。このスケールは 20 個の質問を含み、可能最大スコアは 60 である。スコアが高いほど、重症度が高いことを示す。

【0848】

質問は、抑鬱気分、睡眠障害、食欲異常、社会的関与の減少、活力及び活動の減少、意欲の減少、集中及び記憶の機能障害、不安、アンヘドニア、情動平板化、無価値感、無力感及び絶望感、自殺念慮、罪責感、精神病症状、神経過敏、不安定さ、運動衝動の増加、発話の増加、激越を扱う。

【0849】

これらの態様の各々が評価され、0、1、2、または3のスコアが与えられる。

【0850】

BDをわずらう患者は、安静時ネットワークの特徴的な内在的機構化及び相互結合の異常を示す。安静時機能的磁気共鳴イメージング研究は、健常対照と比較して、デフォルトモードネットワーク、顕著性ネットワーク、及び中央実行ネットワークの中及び／または間の特定領域の機能結合の変化を示した。特に、デフォルトモードネットワーク内の機能結合の変化は、睡眠障害をわずらう患者においても観察される。

10

【0851】

BD（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩で治療することは、BDの改善につながる。

【0852】

CGI-Sスコアの減少に反映される、BDの改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；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

【0853】

CGI-Sスコアの減少に反映される、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可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。CGI-Sスコアの減少に反映される、BDの改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0854】

MADRSスコアの減少に反映される、BDの改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から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

【0855】

MADRSスコアの減少に反映される、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可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。MADRSスコアの減少に反映される、BDの改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0856】

HAM-Dスコアの減少に反映される、BDの改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から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

【0857】

HAM-Dスコアの減少に反映される、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可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。HAM-Dスコアの減少に反映される、BDの改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0858】

BDRSスコアの減少に反映される、BDの改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から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。

50

【0859】

BDRSスコアの減少に反映される、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可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。BDRSスコアの減少に反映される、BDの改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0860】

BDをわずらう患者の母性機能の改善は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から7日目；14日目；及び／または28日目の、BIMF合計スコアの改善に反映される。

10

【0861】

BIMF合計スコアの改善に反映される、BDをわずらう患者の母性機能の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約6日以内に生じる。BIMF合計スコアの改善に反映される、母性機能の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0862】

不安障害

不安障害は、精神疾患の一種である。症状としては、神経質、パニック、及び恐怖の感覚、ならびに発汗及び頻拍が挙げられる。不安には、脅威と認識される予期される事象または状況への準備に関連する、認知、情動、生理、及び行動の複雑な応答系が関与する。

20

【0863】

不安障害はまた、睡眠障害、認知機能不全、社会的／感情的引きこもり、及びネガティブ思考のうちの1つ以上を伴う。

【0864】

不安障害をわずらう患者は、治療抵抗型の当該障害をわずらっている場合がある。

【0865】

不安障害の重症度は、ベック不安調査票（BAI）を使用して評価することができる。また、ハミルトン不安評定スケール（HAM-A）；HAM-Aの精神不安サブスケール（項目1～6及び14の合計）；HAM-Aの不安気分項目（項目1）；簡易精神症状評定スケール（BPRS）項目「不安」を使用することにより評価することもできる。

30

【0866】

不安障害はさらに、自殺念慮と関連している。

【0867】

自殺念慮は、コロンビア自殺重症度評定スケール（C-SSRS）を使用して評価され得る。

【0868】

不安障害は、機能的磁気共鳴イメージングによって検査される。概して、全ての不安障害が、デフォルトモードネットワーク（DMN）の異常を示す。これらの障害に影響されるさらなるネットワークは、顕著性ネットワーク（SN）及び感覚運動ネットワーク（SMN）である。DMNに対する、これらのネットワーク（例えば、SMN及びSN）の各々の中及び／または間の安静時バランスは、様々な不安障害において異常であり得る。

40

【0869】

不安障害（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩で治療することは、不安を減少または消失させる。

【0870】

不安障害をわずらう患者における不安の減少または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から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。

50

【0871】

不安障害をわずらう患者における不安の減少または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。不安の減少または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0872】

不安障害（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における臨床応答は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から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、治療前のそれぞれのスコアと比較したHAM-Aスコアの少なくとも50%の低下に反映される。

10

【0873】

治療前のそれぞれのスコアと比較したHAM-Aスコアの少なくとも50%の低下に反映される、不安障害（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における臨床応答は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。HAM-Aスコアの少なくとも50%の低下に反映される、不安障害（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における臨床応答は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

20

【0874】

そのような不安障害（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における不安の寛解は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から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、HAM-Aスコア7以下に反映される。

【0875】

HAM-Aスコア7以下に反映される、そのような不安障害（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における不安の寛解は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。HAM-Aスコア7以下に反映される、そのような不安障害（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における不安の寛解は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

30

【0876】

HAM-Aの精神不安サブスケール（項目1～6及び14の合計）のスコアの低下に反映される、不安障害（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における不安の減少または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から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

【0877】

HAM-Aの精神不安サブスケール（項目1～6及び14の合計）スコアのスコアの低下に反映される、不安障害（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における不安の減少または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。HAM-Aの精神不安サブスケール（項目1～6及び14の合計）のスコアの低下に反映される、不安の減少または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0878】

HAM-Aの不安気分項目（項目1）のスコアの低下に反映される、不安障害（治療抵

50

抗型の当該障害を含む)をわずらう患者における不安の減少または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後;5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から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。

【0879】

HAM-Aの不安気分項目(項目1)のスコアの低下に反映される、不安障害(治療抵抗型の当該障害を含む)をわずらう患者における不安の減少または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。HAM-Aの不安気分項目(項目1)のスコアの低下に反映される、不安の減少または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで;特に少なくとも14日後まで;より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

10

【0880】

BPRS項目「不安」のスコアの低下に反映される、不安障害(治療抵抗型の当該障害を含む)をわずらう患者における不安の減少または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後;5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から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。

【0881】

BPRS項目「不安」のスコアの低下に反映される、不安障害(治療抵抗型の当該障害を含む)をわずらう患者における不安の減少または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。BPRS項目「不安」のスコアの低下に反映される、不安の減少または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで;特に少なくとも14日後まで;より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

20

【0882】

不安障害(治療抵抗型の当該障害を含む)をわずらう患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩で治療することは、自殺念慮を減少または消失させる。

【0883】

不安障害(治療抵抗型の当該障害を含む)をわずらう患者における自殺念慮の減少または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後;5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から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

【0884】

不安障害(治療抵抗型の当該障害を含む)をわずらう患者における自殺念慮の減少または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。自殺念慮の減少または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで;特に少なくとも14日後まで;より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0885】

上記は、広く不安障害に適用され、不安障害には、以下に詳細に記述する特定の病態だけでなく、医学的病態に起因する不安障害(医学的病態が極度の恐れ、不安、またはパニックを引き起こすときに起こる);他の特定の不安障害(患者が不安障害の基準の全てではないがほとんどを有する場合に診断され得る);及び不特定の不安障害(患者が不安またはパニックを経験しているが、別の不安障害の完全な診断を下すには情報が不足している場合にしばしば診断される)が含まれる。

40

【0886】

不安障害をわずらう患者の母性機能の改善は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から7日目;14日目;及び/または28日目の、BIMF合計スコアの改善に反映される。

50

【0887】

BIMF 合計スコアの改善に反映される、不安障害をわずらう患者の母性機能の改善は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約 6 日以内に生じる。BIMF 合計スコアの改善に反映される、母性機能の改善は、好ましくは、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも 14 日後まで；より好ましくは少なくとも 28 日後まで持続する。

【0888】

分離不安障害は、自宅からの分離及び／または患者の強い感情的傾倒が向けられる人物からの分離に関する過度の不安を特徴とする。

【0889】

分離の状況は患者に重大な苦痛を与え、分離のせいで学校または職場に向かうことが困難になる場合がある。分離不安障害をわずらう患者は、望ましくない事象が家族など自身の人生において重要な人々に起こることについて過度の不安を有する場合もある。

【0890】

分離不安障害はまた、睡眠障害、認知機能不全、社会的／感情的引きこもり、及びネガティブ思考のうちの 1 つ以上を伴う。

【0891】

分離不安障害をわずらう患者は、治療抵抗型の当該障害をわずらっている場合がある。

【0892】

分離不安障害の重症度は、バック不安調査票 (BAI) を使用して評価することができる。また、ハミルトン不安評定スケール (HAM-A)；HAM-A の精神不安サブスケール (項目 1～6 及び 14 の合計)；HAM-A の不安気分項目 (項目 1)；簡易精神症状評定スケール (BPRS) 項目「不安」を使用することにより評価することもできる。

【0893】

分離不安障害はさらに、自殺念慮と関連している。

【0894】

自殺念慮は、コロンビア自殺重症度評定スケール (C-SSRS) を使用して評価され得る。

【0895】

分離不安障害は、機能的磁気共鳴イメージングによって検査される。概して、全ての不安障害が、デフォルトモードネットワーク (DMN) の異常を示す。これらの障害に影響されるさらなるネットワークは、顕著性ネットワーク (SN) 及び感覚運動ネットワーク (SMN) である。DMN に対する、これらのネットワーク (例えば、SMN 及び SN) の各々の中及び／または間の安静時バランスは、様々な不安障害において異常であり得る。

【0896】

分離不安障害 (治療抵抗型の当該障害を含む) をわずらう患者を、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩で治療することは、不安を減少または消失させる。

【0897】

分離不安障害をわずらう患者における不安の減少または消失は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約 2 時間後；5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から 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。

【0898】

分離不安障害をわずらう患者における不安の減少または消失は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約 2 時間以内に生じる。不安の減少または消失は、好ましくは、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも 6 日後まで；特に少なくとも 14 日後まで；より好ましくは少なくとも 28 日後まで持続する。

【0899】

分離不安障害（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における臨床応答は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から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、治療前のそれぞれのスコアと比較したHAM-Aスコアの少なくとも50%の低下に反映される。

【0900】

治療前のそれぞれのスコアと比較したHAM-Aスコアの少なくとも50%の低下に反映される、分離不安障害（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における臨床応答は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。HAM-Aスコアの少なくとも50%の低下に反映される、分離不安障害（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における臨床応答は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

10

【0901】

そのような分離不安障害（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における不安の寛解は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から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、HAM-Aスコア7以下に反映される。

【0902】

HAM-Aスコア7以下に反映される、そのような分離不安障害（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における不安の寛解は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。HAM-Aスコア7以下に反映される、そのような分離不安障害（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における不安の寛解は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

20

【0903】

HAM-Aの精神不安サブスケール（項目1～6及び14の合計）のスコアの低下に反映される、分離不安障害（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における不安の減少または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から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

【0904】

HAM-Aの精神不安サブスケール（項目1～6及び14の合計）スコアのスコアの低下に反映される、分離不安障害（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における不安の減少または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。HAM-Aの精神不安サブスケール（項目1～6及び14の合計）のスコアの低下に反映される、不安の減少または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

40

【0905】

HAM-Aの不安気分項目（項目1）のスコアの低下に反映される、分離不安障害（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における不安の減少または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から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。

【0906】

HAM-Aの不安気分項目（項目1）のスコアの低下に反映される、分離不安障害（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における不安の減少または消失は、5-Me

50

O-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。HAM-Aの不安気分項目（項目1）のスコアの低下に反映される、不安の減少または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0907】

BPRS項目「不安」のスコアの低下に反映される、分離不安障害（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における不安の減少または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から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

【0908】

BPRS項目「不安」のスコアの低下に反映される、分離不安障害（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における不安の減少または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。BPRS項目「不安」のスコアの低下に反映される、不安の減少または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0909】

分離不安障害（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩で治療することは、自殺念慮を減少または消失させる。

20

【0910】

分離不安障害（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における自殺念慮の減少または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から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。

【0911】

分離不安障害（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における自殺念慮の減少または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。自殺念慮の減少または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

30

【0912】

分離障害をわずらう患者の母性機能の改善は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から7日目；14日目；及び／または28日目の、BIMF合計スコアの改善に反映される。

【0913】

BIMF合計スコアの改善に反映される、分離障害をわずらう患者の母性機能の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約6日以内に生じる。BIMF合計スコアの改善に反映される、母性機能の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

40

【0914】

広場恐怖症は、パニック、閉塞感、無力感、または困惑感を引き起こし得る状況または場所に対する恐れである。

【0915】

広場恐怖症をわずらう患者は、外出するのに困難を感じ得る。外出することを考えるとかなりの不安が生じるので、忌避するに至る場合がある。人混み、移動、エレベータ、映画館、商業施設などに関する恐れは、重大な難題を引き起こし得る。

【0916】

50

広場恐怖症の患者は、再発性パニック発作を有する場合もある。

【0917】

広場恐怖症はまた、睡眠障害、認知機能不全、社会的／感情的引きこもり、及びネガティブ思考のうちの1つ以上を伴う。

【0918】

広場恐怖症をわずらう患者は、治療抵抗型の当該障害をわずらっている場合がある。

【0919】

広場恐怖症の重症度は、ベック不安調査票（BAI）を使用して評価することができる。また、ハミルトン不安評定スケール（HAM-A）；HAM-Aの精神不安サブスケール（項目1～6及び14の合計）；HAM-Aの不安気分項目（項目1）；簡易精神症状評定スケール（BPRS）項目「不安」を使用することにより評価することもできる。

【0920】

広場恐怖症はさらに、自殺念慮と関連している。

【0921】

自殺念慮は、コロンビア自殺重症度評定スケール（C-SSRS）を使用して評価され得る。

【0922】

広場恐怖症の罹患者における機能的磁気共鳴イメージングにより、不安に関与する安静時ネットワークの中及び／または間の機能結合の変化が明らかになっている。

【0923】

広場恐怖症（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩で治療することは、不安を減少または消失させる。

【0924】

広場恐怖症をわずらう患者における不安の減少または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から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。

【0925】

広場恐怖症をわずらう患者における不安の減少または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。不安の減少または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0926】

広場恐怖症（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における臨床応答は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から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、治療前のそれぞれのスコアと比較したHAM-Aスコアの少なくとも50%の低下に反映される。

【0927】

治療前のそれぞれのスコアと比較したHAM-Aスコアの少なくとも50%の低下に反映される、広場恐怖症（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における臨床応答は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。HAM-Aスコアの少なくとも50%の低下に反映される、広場恐怖症（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における臨床応答は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0928】

そのような広場恐怖症（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における不安の寛解は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後

10

20

30

40

50

； 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から 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、HAM-A スコア 7 以下に反映される。

【0929】

HAM-A スコア 7 以下に反映される、そのような広場恐怖症（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における不安の寛解は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約 2 時間以内に生じる。HAM-A スコア 7 以下に反映される、そのような広場恐怖症（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における不安の寛解は、好ましくは、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも 6 日後まで；特に少なくとも 14 日後まで；より好ましくは少なくとも 28 日後まで持続する。

10

【0930】

HAM-A の精神不安サブスケール（項目 1～6 及び 14 の合計）のスコアの低下に反映される、広場恐怖症（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における不安の減少または消失は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約 2 時間後；5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から 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。

【0931】

HAM-A の精神不安サブスケール（項目 1～6 及び 14 の合計）スコアのスコアの低下に反映される、広場恐怖症（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における不安の減少または消失は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約 2 時間以内に生じる。HAM-A の精神不安サブスケール（項目 1～6 及び 14 の合計）のスコアの低下に反映される、不安の減少または消失は、好ましくは、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも 6 日後まで；特に少なくとも 14 日後まで；より好ましくは少なくとも 28 日後まで持続する。

20

【0932】

HAM-A の不安気分項目（項目 1）のスコアの低下に反映される、広場恐怖症（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における不安の減少または消失は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約 2 時間後；5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から 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

【0933】

HAM-A の不安気分項目（項目 1）のスコアの低下に反映される、広場恐怖症（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における不安の減少または消失は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約 2 時間以内に生じる。HAM-A の不安気分項目（項目 1）のスコアの低下に反映される、不安の減少または消失は、好ましくは、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも 6 日後まで；特に少なくとも 14 日後まで；より好ましくは少なくとも 28 日後まで持続する。

【0934】

BPRS 項目「不安」のスコアの低下に反映される、広場恐怖症（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における不安の減少または消失は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約 2 時間後；5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から 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

【0935】

BPRS 項目「不安」のスコアの低下に反映される、広場恐怖症（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における不安の減少または消失は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約 2 時間以内に生じる。BPRS 項目「不安」のスコアの低下に反映される、不安の減少または消失は、好ましくは、5-MeO-DM

50

T またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0936】

広場恐怖症（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者を、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩で治療することは、自殺念慮を減少または消失させる。

【0937】

広場恐怖症（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における自殺念慮の減少または消失は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から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

【0938】

広場恐怖症（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における自殺念慮の減少または消失は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。自殺念慮の減少または消失は、好ましくは、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0939】

広場恐怖症をわずらう患者の母性機能の改善は、少なくとも、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から7日目；14日目；及び／または28日目の、BIMF 合計スコアの改善に反映される。

20

【0940】

BIMF 合計スコアの改善に反映される、広場恐怖症をわずらう患者の母性機能の改善は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約6日以内に生じる。BIMF 合計スコアの改善に反映される、母性機能の改善は、好ましくは、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0941】

全般性不安障害（GAD）は、広範な状況及び問題についての持続的かつ過度の制御困難な心配を特徴とする。GAD をわずらう患者は、災難を予期する場合があります、金銭、健康、家族、仕事、または他の問題を過度に懸念する場合がある。

30

【0942】

GAD は、対象者が、認識された脅威と釣り合わない日常的問題についての持続的な心配を経験する場合に診断される。GAD 患者は通常、数か月から数年間にわたって持続し得る過度の恐れを経験する。

【0943】

GAD は、社会的、職業的、または他の重要な機能領域に支障をきたす。

【0944】

GAD はまた、睡眠障害、認知機能不全、社会的／感情的引きこもり、及びネガティブ思考のうちの1つ以上を伴う。

【0945】

40

GAD をわずらう患者は、治療抵抗型の当該障害をわずらっている場合がある。

【0946】

GAD の重症度は、ベック不安調査票（BAI）を使用して評価することができる。また、ハミルトン不安評定スケール（HAM-A）；HAM-A の精神不安サブスケール（項目1～6及び14の合計）；HAM-A の不安気分項目（項目1）；簡易精神症状評定スケール（BPRS）項目「不安」を使用することにより評価することもできる。

【0947】

GAD はさらに、自殺念慮と関連している。

【0948】

自殺念慮は、コロンビア自殺重症度評定スケール（C-SSRS）を使用して評価され

50

得る。

【0949】

GAD患者はまた、特にデフォルトモードネットワーク内の機能結合の変化を示す。

【0950】

GAD（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩で治療することは、不安を減少または消失させる。

【0951】

GADをわずらう患者における不安の減少または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から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

【0952】

GADをわずらう患者における不安の減少または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。不安の減少または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0953】

GAD（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における臨床応答は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から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、治療前のそれぞれのスコアと比較したHAM-Aスコアの少なくとも50%の低下に反映される。

20

【0954】

治療前のそれぞれのスコアと比較したHAM-Aスコアの少なくとも50%の低下に反映される、GAD（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における臨床応答は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。HAM-Aスコアの少なくとも50%の低下に反映される、GAD（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における臨床応答は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

30

【0955】

そのようなGAD（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における不安の寛解は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から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、HAM-Aスコア7以下に反映される。

【0956】

HAM-Aスコア7以下に反映される、そのようなGAD（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における不安の寛解は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。HAM-Aスコア7以下に反映される、そのようなGAD（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における不安の寛解は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

40

【0957】

HAM-Aの精神不安サブスケール（項目1～6及び14の合計）のスコアの低下に反映される、GAD（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における不安の減少または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から1日目、例え

50

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。

【0958】

HAM-Aの精神不安サブスケール（項目1～6及び14の合計）スコアの低下に反映される、GAD（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における不安の減少または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。HAM-Aの精神不安サブスケール（項目1～6及び14の合計）のスコアの低下に反映される、不安の減少または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0959】

HAM-Aの不安気分項目（項目1）のスコアの低下に反映される、GAD（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における不安の減少または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から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。

【0960】

HAM-Aの不安気分項目（項目1）のスコアの低下に反映される、GAD（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における不安の減少または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。HAM-Aの不安気分項目（項目1）のスコアの低下に反映される、不安の減少または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0961】

BPRS項目「不安」のスコアの低下に反映される、GAD（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における不安の減少または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から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。

【0962】

BPRS項目「不安」のスコアの低下に反映される、GAD（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における不安の減少または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。BPRS項目「不安」のスコアの低下に反映される、不安の減少または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0963】

GAD（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩で治療することは、自殺念慮を減少または消失させる。

【0964】

GAD（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における自殺念慮の減少または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から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。

【0965】

GAD（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における自殺念慮の減少または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。自殺念慮の減少または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0966】

GADをわずらう患者の母性機能の改善は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から7日目；14日目；及び／または28日目の、BIMF合計スコアの改善に反映される。

【0967】

BIMF合計スコアの改善に反映される、GADをわずらう患者の母性機能の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約6日以内に生じる。BIMF合計スコアの改善に反映される、母性機能の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

10

【0968】

社交不安障害（SAD）は、社交恐怖症とも呼ばれ、最もよく起こる不安のタイプの1つである。

【0969】

SADは、社会的状況またはパフォーマンスの状況で判断されること、否定的に評価されること、または拒絶されることに対する強い不安または恐れを特徴とする。これはしばしば社会的状況の忌避につながり、学業、職場、または人間関係における機能障害を引き起こし得る。

【0970】

SADはまた、睡眠障害、認知機能不全、社会的／感情的引きこもり、及びネガティブ思考のうちの1つ以上を伴う。

20

【0971】

SADをわずらう患者は、治療抵抗型の当該障害をわずらっている場合がある。

【0972】

SADの重症度は、ベック不安調査票（BAI）を使用して評価することができる。また、ハミルトン不安評定スケール（HAM-A）；HAM-Aの精神不安サブスケール（項目1～6及び14の合計）；HAM-Aの不安気分項目（項目1）；簡易精神症状評定スケール（BPRS）項目「不安」を使用することにより評価することもできる。

【0973】

SADはさらに、自殺念慮と関連している。

30

【0974】

自殺念慮は、コロンビア自殺重症度評定スケール（C-SSRS）を使用して評価され得る。

【0975】

SAD患者では、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などの安静時ネットワークの中及び／または間の機能結合の変化が観察される。

【0976】

SAD（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩で治療することは、不安を減少または消失させる。

【0977】

40

SADをわずらう患者における不安の減少または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から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。

【0978】

SADをわずらう患者における不安の減少または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。不安の減少または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

50

【0979】

SAD（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における臨床応答は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から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、治療前のそれぞれのスコアと比較したHAM-Aスコアの少なくとも50%の低下に反映される。

【0980】

治療前のそれぞれのスコアと比較したHAM-Aスコアの少なくとも50%の低下に反映される、SAD（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における臨床応答は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。HAM-Aスコアの少なくとも50%の低下に反映される、SAD（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における臨床応答は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

10

【0981】

そのようなSAD（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における不安の寛解は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から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、HAM-Aスコア7以下に反映される。

20

【0982】

HAM-Aスコア7以下に反映される、そのようなSAD（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における不安の寛解は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。HAM-Aスコア7以下に反映される、そのようなSAD（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における不安の寛解は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0983】

HAM-Aの精神不安サブスケール（項目1～6及び14の合計）のスコアの低下に反映される、SAD（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における不安の減少または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から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

【0984】

HAM-Aの精神不安サブスケール（項目1～6及び14の合計）スコアのスコアの低下に反映される、SAD（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における不安の減少または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。HAM-Aの精神不安サブスケール（項目1～6及び14の合計）のスコアの低下に反映される、不安の減少または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

40

【0985】

HAM-Aの不安気分項目（項目1）のスコアの低下に反映される、SAD（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における不安の減少または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から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。

【0986】

HAM-Aの不安気分項目（項目1）のスコアの低下に反映される、SAD（治療抵抗

50

型の当該障害を含む)をわずらう患者における不安の減少または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。HAM-Aの不安気分項目(項目1)のスコアの低下に反映される、不安の減少または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで;特に少なくとも14日後まで;より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0987】

BPRS項目「不安」のスコアの低下に反映される、SAD(治療抵抗型の当該障害を含む)をわずらう患者における不安の減少または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後;5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から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

【0988】

BPRS項目「不安」のスコアの低下に反映される、SAD(治療抵抗型の当該障害を含む)をわずらう患者における不安の減少または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。BPRS項目「不安」のスコアの低下に反映される、不安の減少または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで;特に少なくとも14日後まで;より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

20

【0989】

SAD(治療抵抗型の当該障害を含む)をわずらう患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩で治療することは、自殺念慮を減少または消失させる。

【0990】

SAD(治療抵抗型の当該障害を含む)をわずらう患者における自殺念慮の減少または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後;5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から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。

【0991】

SAD(治療抵抗型の当該障害を含む)をわずらう患者における自殺念慮の減少または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。自殺念慮の減少または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで;特に少なくとも14日後まで;より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

30

【0992】

SADをわずらう患者の母性機能の改善は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から7日目;14日目;及び/または28日目の、BIMF合計スコアの改善に反映される。

【0993】

BIMF合計スコアの改善に反映される、SADをわずらう患者の母性機能の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約6日以内に生じる。BIMF合計スコアの改善に反映される、母性機能の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも14日後まで;より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

40

【0994】

不安は、パニック障害の中核的特徴である。パニック障害をわずらう患者は、強い恐れまたは不快感が突然発生して数分以内にピークに達する自発性パニック発作を経験する。

【0995】

パニック発作は、発汗、振戦、震え、頭痛、動悸、息切れ、胸痛、腹痛、及び悪心を含め、多くの身体化した不安症状を特徴とする。

【0996】

50

さらに、この障害は、しばしば、将来のパニック発作についての不安を特徴とし得る。患者は、発作の再発への恐れで頭がいっぱいになり得る。

【0997】

パニック障害はまた、睡眠障害、認知機能不全、社会的／感情的引きこもり、及びネガティブ思考のうちの1つ以上を伴う。

【0998】

パニック障害をわずらう患者は、治療抵抗型の当該障害をわずらっている場合がある。

【0999】

パニック障害の重症度は、ベック不安調査票（BAI）を使用して評価することができる。また、ハミルトン不安評定スケール（HAM-A）；HAM-Aの精神不安サブスケール（項目1～6及び14の合計）；HAM-Aの不安気分項目（項目1）；簡易精神症状評定スケール（BPRS）項目「不安」を使用することにより評価することもできる。

【1000】

パニック障害はさらに、自殺念慮と関連している。

【1001】

自殺念慮は、コロンビア自殺重症度評定スケール（C-SSRS）を使用して評価され得る。

【1002】

パニック障害患者は、デフォルトモードネットワーク及び感覚運動ネットワークの中及び／または間の機能結合の変化を示す。

【1003】

パニック障害（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩で治療することは、不安を減少または消失させる。

【1004】

パニック障害をわずらう患者における不安の減少または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から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。

【1005】

パニック障害をわずらう患者における不安の減少または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。不安の減少または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【1006】

パニック障害（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における臨床応答は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から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、治療前のそれぞれのスコアと比較したHAM-Aスコアの少なくとも50%の低下に反映される。

【1007】

治療前のそれぞれのスコアと比較したHAM-Aスコアの少なくとも50%の低下に反映される、パニック障害（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における臨床応答は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。HAM-Aスコアの少なくとも50%の低下に反映される、パニック障害（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における臨床応答は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【1008】

そのようなパニック障害（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における不安

10

20

30

40

50

の寛解は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から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、HAM-Aスコア7以下に反映される。

【1009】

HAM-Aスコア7以下に反映される、そのようなパニック障害（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における不安の寛解は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。HAM-Aスコア7以下に反映される、そのようなパニック障害（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における不安の寛解は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

10

【1010】

HAM-Aの精神不安サブスケール（項目1～6及び14の合計）のスコアの低下に反映される、パニック障害（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における不安の減少または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から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。

【1011】

HAM-Aの精神不安サブスケール（項目1～6及び14の合計）スコアのスコアの低下に反映される、パニック障害（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における不安の減少または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。HAM-Aの精神不安サブスケール（項目1～6及び14の合計）のスコアの低下に反映される、不安の減少または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

20

【1012】

HAM-Aの不安気分項目（項目1）のスコアの低下に反映される、パニック障害（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における不安の減少または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から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

【1013】

HAM-Aの不安気分項目（項目1）のスコアの低下に反映される、パニック障害（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における不安の減少または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。HAM-Aの不安気分項目（項目1）のスコアの低下に反映される、不安の減少または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

40

【1014】

BPRS項目「不安」のスコアの低下に反映される、パニック障害（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における不安の減少または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から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。

【1015】

BPRS項目「不安」のスコアの低下に反映される、パニック障害（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における不安の減少または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。BPRS項目「不安

50

」のスコアの低下に反映される、不安の減少または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【1016】

パニック障害（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩で治療することは、自殺念慮を減少または消失させる。

【1017】

パニック障害（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における自殺念慮の減少または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から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

【1018】

パニック障害（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における自殺念慮の減少または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。自殺念慮の減少または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【1019】

パニック障害をわずらう患者の母性機能の改善は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から7日目；14日目；及び／または28日目の、BIMF合計スコアの改善に反映される。

20

【1020】

BIMF合計スコアの改善に反映される、パニック障害をわずらう患者の母性機能の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約6日以内に生じる。BIMF合計スコアの改善に反映される、母性機能の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【1021】

恐怖症は、物体または状況に対する持続的かつ過度の恐れによって定義される不安障害である。恐怖症をわずらう患者は、恐れを引き起こす刺激要因への曝露を予期するとき、またはそれに曝露されるとき、極度の不安を経験する。動物型（クモ、ヘビ、イヌ）の恐怖症、自然環境型（トルネード、高所、水、火災）の恐怖症、血液注射型（針、医療処置）の恐怖症、状況型（飛行機での飛行、閉所）の恐怖症、及び他のタイプの恐怖症（前出のカテゴリのいずれにも当てはまらない恐怖症）がある。

30

【1022】

恐怖症は典型的に、恐れ急速な発生をもたらし、通常、6か月より長く存在する。患者は、恐れを引き起こす刺激要因を避けるために多大な努力を払う。恐れ及び忌避は、職業的、学業的、または社会的な機能における重大な苦痛及び／または機能障害を引き起こす。

【1023】

恐怖症はまた、睡眠障害、認知機能不全、社会的／感情的引きこもり、及びネガティブ思考のうちの1つ以上を伴う。

40

【1024】

恐怖症をわずらう患者は、治療抵抗型の当該障害をわずらっている場合がある。

【1025】

恐怖症の重症度は、ベック不安調査票（BAI）を使用して評価することができる。また、ハミルトン不安評定スケール（HAM-A）；HAM-Aの精神不安サブスケール（項目1～6及び14の合計）；HAM-Aの不安気分項目（項目1）；簡易精神症状評定スケール（BPRS）項目「不安」を使用することにより評価することもできる。

【1026】

50

恐怖症はさらに、自殺念慮と関連している。

【1027】

自殺念慮は、コロンビア自殺重症度評価スケール（C－SSRS）を使用して評価され得る。

【1028】

限局性恐怖症の罹患者では、扁桃体、前帯状皮質（ACC）、及び島皮質の全てが、恐怖症関連刺激に対する過反応性を示すようである。例えば、機能的神経イメージング研究により、顕著性ネットワークの一部である前帯状皮質の背側部（dACC）が、恐怖症関連刺激またはそのような刺激の予期に対して過反応性を示すことが特定された。

【1029】

恐怖症（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者を、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩で治療することは、不安を減少または消失させる。

【1030】

恐怖症をわずらう患者における不安の減少または消失は、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から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。

【1031】

恐怖症をわずらう患者における不安の減少または消失は、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。不安の減少または消失は、好ましくは、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【1032】

恐怖症（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における臨床応答は、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から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、治療前のそれぞれのスコアと比較したHAM－Aスコアの少なくとも50%の低下に反映される。

【1033】

治療前のそれぞれのスコアと比較したHAM－Aスコアの少なくとも50%の低下に反映される、恐怖症（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における臨床応答は、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。HAM－Aスコアの少なくとも50%の低下に反映される、恐怖症（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における臨床応答は、好ましくは、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【1034】

そのような恐怖症（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における不安の寛解は、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から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、HAM－Aスコア7以下に反映される。

【1035】

HAM－Aスコア7以下に反映される、そのような恐怖症（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における不安の寛解は、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。HAM－Aスコア7以下に反映される、そのような恐怖症（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における不安の寛解は、好ましくは、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後ま

10

20

30

40

50

で持続する。

【1036】

HAM-Aの精神不安サブスケール（項目1～6及び14の合計）のスコアの低下に反映される、恐怖症（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における不安の減少または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から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。

【1037】

HAM-Aの精神不安サブスケール（項目1～6及び14の合計）スコアのスコアの低下に反映される、恐怖症（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における不安の減少または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。HAM-Aの精神不安サブスケール（項目1～6及び14の合計）のスコアの低下に反映される、不安の減少または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【1038】

HAM-Aの不安気分項目（項目1）のスコアの低下に反映される、恐怖症（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における不安の減少または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から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。

【1039】

HAM-Aの不安気分項目（項目1）のスコアの低下に反映される、恐怖症（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における不安の減少または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。HAM-Aの不安気分項目（項目1）のスコアの低下に反映される、不安の減少または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【1040】

BPRS項目「不安」のスコアの低下に反映される、恐怖症（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における不安の減少または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から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。

【1041】

BPRS項目「不安」のスコアの低下に反映される、恐怖症（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における不安の減少または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。BPRS項目「不安」のスコアの低下に反映される、不安の減少または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【1042】

恐怖症（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩で治療することは、自殺念慮を減少または消失させる。

【1043】

恐怖症（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における自殺念慮の減少または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から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。

【1044】

恐怖症（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における自殺念慮の減少または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。自殺念慮の減少または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【1045】

恐怖症をわずらう患者の母性機能の改善は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から7日目；14日目；及び／または28日目の、BIMF合計スコアの改善に反映される。

10

【1046】

BIMF合計スコアの改善に反映される、恐怖症をわずらう患者の母性機能の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約6日以内に生じる。BIMF合計スコアの改善に反映される、母性機能の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【1047】

物質／薬剤誘発性不安障害は、アルコール、乱用薬物、もしくは薬剤の使用後、または毒素への曝露後に不安またはパニックが生じる不安障害である。物質／薬剤誘発性不安障害は、パニックまたは不安の顕著な症状を引き起こし、物質または薬剤の使用の中毒段階または離脱段階に生じ得る。

20

【1048】

この障害は、社会的、職業的、または他の重要な機能領域において臨床的に有意な苦痛または機能障害を引き起こす。

【1049】

物質／薬剤誘発性不安障害の罹患者は、物質または薬剤の服用中、またはその後の短時間のうちに、神経質で心配に感じること、ネガティブ思考の症状を経験すること、集中または想起に苦勞すること、コントロール喪失または精神錯乱または死を恐れること、胃腸の問題のために体重が減少すること、寒気、ホットフラッシュ、発汗、震え、しびれ感、または激しい心拍、呼吸困難、嚥下困難、または胸痛があることがある。

30

【1050】

物質／薬剤誘発性不安障害はまた、睡眠障害、認知機能不全、社会的／感情的引きこもり、及びネガティブ思考のうちの1つ以上を伴う。

【1051】

物質／薬剤誘発性不安障害の重症度は、ベック不安調査票（BAI）を使用して評価することができる。また、ハミルトン不安評定スケール（HAM-A）；HAM-Aの精神不安サブスケール（項目1～6及び14の合計）；HAM-Aの不安気分項目（項目1）；簡易精神症状評定スケール（BPRS）項目「不安」を使用することにより評価することもできる。

【1052】

物質／薬剤誘発性不安障害はさらに、自殺念慮と関連している。

40

【1053】

自殺念慮は、コロンビア自殺重症度評定スケール（C-SSRS）を使用して評価され得る。

【1054】

物質／薬剤誘発性不安障害の罹患者における機能的磁気共鳴イメージングにより、不安に関与する安静時ネットワークの中及び／または間の機能結合の変化が明らかになっている。

【1055】

物質／薬剤誘発性不安障害（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者を、5-M

50

e O-DMT またはその薬学的に許容可能な塩で治療することは、不安を減少または消失させる。

【1056】

物質／薬剤誘発性不安障害をわずらう患者における不安の減少または消失は、5-Me O-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；5-Me O-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から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。

【1057】

物質／薬剤誘発性不安障害をわずらう患者における不安の減少または消失は、5-Me O-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。不安の減少または消失は、好ましくは、5-Me O-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【1058】

物質／薬剤誘発性不安障害（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における臨床応答は、5-Me O-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；5-Me O-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から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、治療前のそれぞれのスコアと比較したHAM-Aスコアの少なくとも50%の低下に反映される。

【1059】

治療前のそれぞれのスコアと比較したHAM-Aスコアの少なくとも50%の低下に反映される、物質／薬剤誘発性不安障害（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における臨床応答は、5-Me O-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。HAM-Aスコアの少なくとも50%の低下に反映される、物質／薬剤誘発性不安障害（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における臨床応答は、好ましくは、5-Me O-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【1060】

そのような物質／薬剤誘発性不安障害（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における不安の寛解は、5-Me O-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；5-Me O-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から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、HAM-Aスコア7以下に反映される。

【1061】

HAM-Aスコア7以下に反映される、そのような物質／薬剤誘発性不安障害（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における不安の寛解は、5-Me O-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。HAM-Aスコア7以下に反映される、そのような物質／薬剤誘発性不安障害（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における不安の寛解は、好ましくは、5-Me O-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【1062】

HAM-Aの精神不安サブスケール（項目1～6及び14の合計）のスコアの低下に反映される、物質／薬剤誘発性不安障害（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における不安の減少または消失は、5-Me O-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；5-Me O-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から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。

【1063】

H A M - A の精神不安サブスケール（項目 1 ～ 6 及び 1 4 の合計）スコアのスコアの低下に反映される、物質／薬剤誘発性不安障害（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における不安の減少または消失は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約 2 時間以内に生じる。H A M - A の精神不安サブスケール（項目 1 ～ 6 及び 1 4 の合計）のスコアの低下に反映される、不安の減少または消失は、好ましくは、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも 6 日後まで；特に少なくとも 1 4 日後まで；より好ましくは少なくとも 2 8 日後まで持続する。

【 1 0 6 4 】

H A M - A の不安気分項目（項目 1）のスコアの低下に反映される、物質／薬剤誘発性不安障害（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における不安の減少または消失は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約 2 時間後；5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から 1 日目、例えば約 2 4 時間後；7 日目；1 4 日目；及び／または 2 8 日目に観察される。

10

【 1 0 6 5 】

H A M - A の不安気分項目（項目 1）のスコアの低下に反映される、物質／薬剤誘発性不安障害（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における不安の減少または消失は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約 2 時間以内に生じる。H A M - A の不安気分項目（項目 1）のスコアの低下に反映される、不安の減少または消失は、好ましくは、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも 6 日後まで；特に少なくとも 1 4 日後まで；より好ましくは少なくとも 2 8 日後まで持続する。

20

【 1 0 6 6 】

B P R S 項目「不安」のスコアの低下に反映される、物質／薬剤誘発性不安障害（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における不安の減少または消失は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約 2 時間後；5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から 1 日目、例えば約 2 4 時間後；7 日目；1 4 日目；及び／または 2 8 日目に観察される。

【 1 0 6 7 】

B P R S 項目「不安」のスコアの低下に反映される、物質／薬剤誘発性不安障害（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における不安の減少または消失は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約 2 時間以内に生じる。B P R S 項目「不安」のスコアの低下に反映される、不安の減少または消失は、好ましくは、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも 6 日後まで；特に少なくとも 1 4 日後まで；より好ましくは少なくとも 2 8 日後まで持続する。

30

【 1 0 6 8 】

物質／薬剤誘発性不安障害（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者を、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容可能な塩で治療することは、自殺念慮を減少または消失させる。

【 1 0 6 9 】

物質／薬剤誘発性不安障害（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における自殺念慮の減少または消失は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約 2 時間後；5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から 1 日目、例えば約 2 4 時間後；7 日目；1 4 日目；及び／または 2 8 日目に観察される。

40

【 1 0 7 0 】

物質／薬剤誘発性不安障害（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者における自殺念慮の減少または消失は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約 2 時間以内に生じる。自殺念慮の減少または消失は、好ましくは、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも 6 日後まで；特に少

50

なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【1071】

物質／薬剤誘発性不安障害をわずらう患者の母性機能の改善は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から7日目；14日目；及び／または28日目の、BIMF合計スコアの改善に反映される。

【1072】

BIMF合計スコアの改善に反映される、物質／薬剤誘発性不安障害をわずらう患者の母性機能の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約6日以内に生じる。BIMF合計スコアの改善に反映される、母性機能の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

10

【1073】

身体症状性障害

身体症状性障害は、該当者が、重大な苦痛及び／または機能上の問題を起こす及び／または日常生活に支障をきたすレベルまで、疼痛、脱力感、または息切れなどの身体症状に著しい重点をおく際に診断される精神障害である。疾病に関連する感情及び行動が過剰または不釣り合いである。

【1074】

多くの場合、健康関連の生活の質が、身体的にも精神的にも損なわれる。重度の身体症状性障害では機能障害が顕著であり、この障害が持続すると病弱化 (invalidism) につながり得る。

20

【1075】

身体症状性障害は、睡眠障害、認知機能不全、及び不安のうちの1つ以上を伴う。

【1076】

脳機能結合分析により、健常対照と比較した身体症状性障害患者における安静時ネットワークの中及び／または間の変化が明らかになっている。変化は、デフォルトモードネットワーク (DMN)、顕著性ネットワーク、背側注意ネットワーク (DAN)、及び感覚運動ネットワークの中及び／または間で特定される。身体症状性障害は、情動処理に影響される身体症状の感覚識別処理の変化に関連し得る。

【1077】

身体症状性障害（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩で治療することは、身体症状性障害の改善につながる。

30

【1078】

CGI-Sスコアの減少に反映される、身体症状性障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；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。

【1079】

CGI-Sスコアの減少に反映される、患者における身体症状性障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。CGI-Sスコアの減少に反映される、身体症状性障害の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

40

【1080】

身体症状性障害をわずらう患者の母性機能の改善は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から7日目；14日目；及び／または28日目の、BIMF合計スコアの改善に反映される。

【1081】

BIMF合計スコアの改善に反映される、身体症状性障害をわずらう患者の母性機能の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約6日以内

50

に生じる。BIMF 合計スコアの改善に反映される、母性機能の改善は、好ましくは、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも 14 日後まで；より好ましくは少なくとも 28 日後まで持続する。

【1082】

強迫症及び関連障害

強迫性障害（OCD）は、望まれない思考または感覚の繰り返し（強迫観念）、または何かを何度も繰り返して行う衝動（衝動強迫）を引き起こす精神疾病である。患者は、強迫観念及び衝動強迫の両方をわずらい得る。

【1083】

OCD をわずらう患者は、治療抵抗型の当該障害をわずらっている場合がある。

10

【1084】

OCD は、睡眠障害、認知機能不全、不安、社会的／感情的引きこもり、及びネガティブ思考のうちの 1 つ以上を伴う。

【1085】

OCD をわずらう患者の機能的磁気共鳴イメージングを使用した神経イメージング研究は、前頭頭頂ネットワーク、顕著性ネットワーク、及びデフォルトモードネットワークの中及び／または間の機能結合の変化を示している。影響を受けたネットワーク、特にデフォルトモードネットワークにおける機能結合の変化は、睡眠障害にも関連している。

【1086】

OCD（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者を、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩で治療することは、OCD の改善につながる。

20

【1087】

CGI-S スコアの減少に反映される、OCD の改善は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約 2 時間後；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。

【1088】

CGI-S スコアの減少に反映される、患者における OCD の改善は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約 2 時間以内に生じる。CGI-S スコアの減少に反映される、OCD の改善は、好ましくは、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも 6 日後まで；特に少なくとも 14 日後まで；より好ましくは少なくとも 28 日後まで持続する。

30

【1089】

OCD をわずらう患者の母性機能の改善は、少なくとも、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から 7 日目；14 日目；及び／または 28 日目の、BIMF 合計スコアの改善に反映される。

【1090】

BIMF 合計スコアの改善に反映される、OCD をわずらう患者の母性機能の改善は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約 6 日以内に生じる。BIMF 合計スコアの改善に反映される、母性機能の改善は、好ましくは、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも 14 日後まで；より好ましくは少なくとも 28 日後まで持続する。

40

【1091】

身体醜形障害（BDD）をわずらう患者は、自身の外見に欠陥があると誤解し、日常生活における機能能力が破綻し、憂慮すべき拘泥、儀式的行動、及び感情的苦痛が伴う。

【1092】

BDD をわずらう患者は、治療抵抗型の当該障害をわずらっている場合がある。

【1093】

BDD は、睡眠障害、認知機能不全、不安、社会的／感情的引きこもり、及びネガティブ思考のうちの 1 つ以上を伴う。

【1094】

50

BDDをわずらう患者の機能的磁気共鳴イメージングにより、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にある特定の脳領域の中及び／または間の変化が明らかになっている。影響を受けたネットワーク、特にデフォルトモードネットワークにおける機能結合の変化は、睡眠障害にも関連している。

【1095】

BDD（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩で治療することは、BDDの改善につながる。

【1096】

CGI-Sスコアの減少に反映される、BDDの改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；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

【1097】

CGI-Sスコアの減少に反映される、患者におけるBDDの改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。CGI-Sスコアの減少に反映される、BDDの改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【1098】

BDDをわずらう患者の母性機能の改善は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から7日目；14日目；及び／または28日目の、BIMF合計スコアの改善に反映される。

20

【1099】

BIMF合計スコアの改善に反映される、BDDをわずらう患者の母性機能の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約6日以内に生じる。BIMF合計スコアの改善に反映される、母性機能の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【1100】

心的外傷後ストレス障害（PTSD）

心的外傷後ストレス障害（PTSD）は、患者が経験または目撃した恐ろしい事象に基づいて発症し得る精神疾患である。症状には、フラッシュバック、悪夢、及び重度の不安、ならびに当該事象についての制御不能な思考が含まれ得る。

30

【1101】

PTSDをわずらう患者は、治療抵抗型の当該障害をわずらっている場合がある。

【1102】

PTSDは、睡眠障害、認知機能不全、不安、社会的／感情的引きこもり、及びネガティブ思考のうちの1つ以上を伴う。

【1103】

PTSDをわずらう患者における安静時機能的磁気共鳴イメージングの分析により、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にある領域の中及び／または間の変化が明らかになっている。

40

【1104】

PTSD（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩で治療することは、PTSDの改善につながる。

【1105】

CGI-Sスコアの減少に反映される、PTSDの改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；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。

【1106】

CGI-Sスコアの減少に反映される、患者におけるPTSDの改善は、5-MeO-

50

D M T またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約 2 時間以内に生じる。C G I - S スコアの減少に反映される、P T S 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可能な塩の最終投与から少なくとも 6 日後まで；特に少なくとも 1 4 日後まで；より好ましくは少なくとも 2 8 日後まで持続する。

【1107】

P T S D をわずらう患者の母性機能の改善は、少なくとも、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から 7 日目；1 4 日目；及び／または 2 8 日目の、B I M F 合計スコアの改善に反映される。

【1108】

B I M F 合計スコアの改善に反映される、P T S D をわずらう患者の母性機能の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約 6 日以内に生じる。B I M F 合計スコアの改善に反映される、母性機能の改善は、好ましくは、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも 1 4 日後まで；より好ましくは少なくとも 2 8 日後まで持続する。

【1109】

疼痛障害

睡眠障害は、疼痛をわずらう患者に生じ、慢性疼痛に関連付けられている。

【1110】

持続性疼痛ともいう慢性疼痛は、投薬または治療にもかかわらず、例えば損傷または手術後の、通常の回復期間を超えて持続する長期にわたる疼痛である。患者はまた、損傷または手術の既往歴のような明らかな原因がなくとも慢性疼痛をわずらうことがある。

【1111】

慢性疼痛は、睡眠障害、認知機能不全、不安、社会的／感情的引きこもり、及びネガティブ思考のうちの 1 つ以上を伴う。

【1112】

慢性疼痛患者は、脳の機能及び構造に関する脳の変化を示す。これらの変化は、最初の痛覚入力消失した後も長い間持続する疼痛に関連している。安静時機能的磁気共鳴イメージングにより、デフォルトモードネットワーク、体性運動／感覚運動ネットワーク、及び顕著性ネットワークの中及び／または間の特殊領域における変化が明らかになっている。

【1113】

慢性疼痛（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者を、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容可能な塩で治療することは、慢性疼痛の改善につながる。

【1114】

C G I - S スコアの減少に反映される、慢性疼痛の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約 2 時間後；1 日目、例えば約 2 4 時間後；7 日目；1 4 日目；及び／または 2 8 日目に観察される。

【1115】

C G I - S スコアの減少に反映される、患者における慢性疼痛の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約 2 時間以内に生じる。C G I - S スコアの減少に反映される、慢性疼痛の改善は、好ましくは、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも 6 日後まで；特に少なくとも 1 4 日後まで；より好ましくは少なくとも 2 8 日後まで持続する。

【1116】

慢性疼痛をわずらう患者の母性機能の改善は、少なくとも、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から 7 日目；1 4 日目；及び／または 2 8 日目の、B I M F 合計スコアの改善に反映される。

【1117】

B I M F 合計スコアの改善に反映される、慢性疼痛をわずらう患者の母性機能の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約 6 日以内に生じ

10

20

30

40

50

る。BIMF 合計スコアの改善に反映される、母性機能の改善は、好ましくは、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも 14 日後まで；より好ましくは少なくとも 28 日後まで持続する。

【1118】

線維筋痛症は、全身または複数の部位における広範な筋骨格痛を特徴とし、疲労、睡眠障害、記憶及び気分の問題を伴う慢性障害である。患者は、筋肉及び関節の硬直、圧痛、腕及び脚のしびれ感または刺痛、集中・明晰思考・記憶に関する問題（「フィブロフォグ（fibro fog）」と呼ばれることがある）、光・音・匂い・温度に対する感受性の高まり、または膨満感もしくは便秘などの消化器の問題を経験することもある。

【1119】

線維筋痛症患者は疼痛に対する感受性が高まっているため、他者が疼痛を感じないときに疼痛を感じる事が、研究により示されている。

【1120】

線維筋痛症は、睡眠障害、認知機能不全、不安、社会的／感情的引きこもり、及びネガティブ思考のうちの 1 つ以上を伴う。

【1121】

脳イメージング研究及び他の調査により、線維筋痛症者では疼痛を伝達及び受容する神経経路におけるシグナル伝達に変化していることのエビデンスが発見されている。これらの変化は、この障害を有する多くの人々が経験する疲労、睡眠障害、及び認知の問題に寄与する可能性もある。

【1122】

線維筋痛症患者の安静時機能的磁気共鳴イメージングは、DMN 及び実行注意ネットワークの中及び／または間、ならびに DMN と島皮質（誘発された疼痛を処理することが知られている脳領域）との間の機能結合の変化を示す。

【1123】

線維筋痛症（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者を、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩で治療することは、線維筋痛症の改善につながる。

【1124】

CGI-S スコアの減少に反映される、線維筋痛症の改善は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約 2 時間後；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。

【1125】

CGI-S スコアの減少に反映される、患者における線維筋痛症の改善は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約 2 時間以内に生じる。CGI-S スコアの減少に反映される、線維筋痛症の改善は、好ましくは、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも 6 日後まで；特に少なくとも 14 日後まで；より好ましくは少なくとも 28 日後まで持続する。

【1126】

線維筋痛症をわずらう患者の母性機能の改善は、少なくとも、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から 7 日目；14 日目；及び／または 28 日目の、BIMF 合計スコアの改善に反映される。

【1127】

BIMF 合計スコアの改善に反映される、線維筋痛症をわずらう患者の母性機能の改善は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約 6 日以内に生じる。BIMF 合計スコアの改善に反映される、母性機能の改善は、好ましくは、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも 14 日後まで；より好ましくは少なくとも 28 日後まで持続する。

【1128】

片頭痛は、通常は頭部の片側において、重度の拍動痛または拍動感を引き起こし得る頭痛である。片頭痛は、悪心、嘔吐、ならびに光及び音に対する極度の感受性を伴うことが

10

20

30

40

50

多い。片頭痛の発作は、数時間から数日続く場合があり、疼痛は日常活動を妨げるほど重度であり得る。

【1129】

一部の患者では、オーラとして知られる症状が、頭痛の前に、または頭痛と共に生じる。この症状は、光の点滅もしくは暗点などの視覚異常、または顔の片側もしくは腕もしくは脚の刺痛及び発話困難などの他の異常を含み得る。

【1130】

片頭痛は、睡眠障害、認知機能不全、不安、社会的／感情的引きこもり、及びネガティブ思考のうちの1つ以上を伴う。

【1131】

頭痛障害は、疼痛処理に関連する領域の非定型的な機能結合、ならびに顕著性及びデフォルトモードネットワークを含む複数の中核的な安静時ネットワークの中及び／または間の異常な機能結合に関連している。

【1132】

片頭痛をわずらう患者では、安静時ネットワーク分析により、健常対照との相違が示される。片頭痛発作中の研究では、疼痛の認知、注意、体性感覚及び感情のコンポーネントの媒介に関連するネットワークにおける著しい異常が明らかになっている。

【1133】

片頭痛（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩で治療することは、片頭痛の改善につながる。

【1134】

CGI-Sスコアの減少に反映される、片頭痛の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；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。

【1135】

CGI-Sスコアの減少に反映される、患者における片頭痛の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。CGI-Sスコアの減少に反映される、片頭痛の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【1136】

片頭痛をわずらう患者の母性機能の改善は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から7日目；14日目；及び／または28日目の、BIMF合計スコアの改善に反映される。

【1137】

BIMF合計スコアの改善に反映される、片頭痛をわずらう患者の母性機能の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約6日以内に生じる。BIMF合計スコアの改善に反映される、母性機能の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【1138】

精神活性物質の使用に起因する精神障害及び行動障害

睡眠障害は、精神活性物質の使用に起因する特定の精神障害及び行動障害をわずらう患者に生じる。

【1139】

物質使用障害（SUD）は、該当者の行動に影響を及ぼし、該当者が合法薬物もしくは違法薬物、アルコール、または薬剤などの物質の使用を制御できないようにする精神障害である。症状は中等度から重度の範囲であり得、依存症はSUDの最重度の形態である。

【1140】

物質使用障害は、睡眠障害、認知機能不全、不安、社会的／感情的引きこもり、ネガテ

10

20

30

40

50

イブ思考、及び精神運動遅滞のうちの1つ以上を伴う。

【1141】

安静時機能結合 (rsFC) は、睡眠障害を有する患者だけでなく、物質使用障害を有する患者でも変化することが判明した。特に、認知制御の欠陥は、デフォルトモードネットワーク、顕著性ネットワーク、中央実行ネットワーク、大脳辺縁ネットワーク、及び報酬ネットワークなどの安静時ネットワークの中及び／または間の結合の変化に関連している。

【1142】

物質使用障害（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者を、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩で治療することは、物質使用障害の改善につながる。

10

【1143】

CGI-S スコアの減少に反映される、物質使用障害の改善は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；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。

【1144】

CGI-S スコアの減少に反映される、患者における物質使用障害の改善は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。CGI-S スコアの減少に反映される、物質使用障害の改善は、好ましくは、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

20

【1145】

物質使用障害をわずらう患者の母性機能の改善は、少なくとも、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から7日目；14日目；及び／または28日目の、BIMF 合計スコアの改善に反映される。

【1146】

BIMF 合計スコアの改善に反映される、物質使用障害をわずらう患者の母性機能の改善は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約6日以内に生じる。BIMF 合計スコアの改善に反映される、母性機能の改善は、好ましくは、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

30

【1147】

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、現実吟味における著しい機能障害及び行動の変化を特徴とし、持続的な妄想、持続的な幻覚、解体した思考（典型的には解体した発話として現れる）、著しく解体した行動、ならびに受動性及びコントロールの経験などの陽性症状、情動の鈍麻または平板化及び意欲消失などの陰性症状、ならびに精神運動異常として現れる。

【1148】

精神病性障害をわずらう患者は、治療抵抗型の当該障害をわずらっている場合がある。

【1149】

精神病性障害は、睡眠障害、認知機能不全、不安、社会的／感情的引きこもり、ネガティブ思考、及び精神運動遅滞のうちの1つ以上を伴う。

40

【1150】

脳安静時ネットワークの機能的磁気共鳴イメージングによる、精神病をわずらう患者の脳イメージングにより、中央実行ネットワーク、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の中及び／または間の特殊領域における顕著な変化が明らかになっている。精神病のリスクがある患者集団においてでさえ、安静時ネットワークの変化を同定することができる。

【1151】

精神病性障害（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者を、5-MeO-DMT

50

またはその薬学的に許容可能な塩で治療することは、精神病性障害の改善につながる。

【1152】

C G I - S スコアの減少に反映される、精神病性障害の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；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。

【1153】

C G I - S スコアの減少に反映される、患者における精神病性障害の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。C G I - S スコアの減少に反映される、精神病性障害の改善は、好ましくは、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

10

【1154】

精神病性障害をわずらう患者の母性機能の改善は、少なくとも、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から7日目；14日目；及び／または28日目の、B I M F 合計スコアの改善に反映される。

【1155】

B I M F 合計スコアの改善に反映される、精神病性障害をわずらう患者の母性機能の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約6日以内に生じる。B I M F 合計スコアの改善に反映される、母性機能の改善は、好ましくは、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

20

【1156】

統合失調症

統合失調症は、思考、知覚、自己体験、認知、意思、情動及び行動を含む複数の精神的なモダリティにおける異常を特徴とする重度の精神疾患である。緊張病を含む精神運動障害を呈する場合がある。

【1157】

統合失調症をわずらう患者は、治療抵抗型の当該障害をわずらっている場合がある。

【1158】

統合失調症は、睡眠障害、認知機能不全、不安、社会的／感情的引きこもり、ネガティブ思考、及び精神運動遅滞のうちの1つ以上を伴う。

30

【1159】

統合失調症患者では、安静時機能結合の異常が、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の中及び／または間で報告される。いくつかの研究により、精神病の高リスク者及び統合失調症の診断確定者において、睡眠障害と症状重症度との関連が見出されている。

【1160】

統合失調症（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者を、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容可能な塩で治療することは、統合失調症の改善につながる。

【1161】

C G I - S スコアの減少に反映される、統合失調症の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；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

【1162】

C G I - S スコアの減少に反映される、患者における統合失調症の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。C G I - S スコアの減少に反映される、統合失調症の改善は、好ましくは、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【1163】

50

統合失調症をわずらう患者の母性機能の改善は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から7日目；14日目；及び／または28日目の、BIMF合計スコアの改善に反映される。

【1164】

BIMF合計スコアの改善に反映される、統合失調症をわずらう患者の母性機能の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約6日以内に生じる。BIMF合計スコアの改善に反映される、母性機能の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【1165】

摂食障害

摂食障害は、該当者の身体的または精神的な健康に悪影響を及ぼす異常な摂食行動を特徴とする精神障害である。

【1166】

摂食障害をわずらう患者は、治療抵抗型の当該障害をわずらっている場合がある。

【1167】

摂食障害は、睡眠障害、認知機能不全、不安、社会的／感情的引きこもり、及びネガティブ思考のうちの1つ以上を伴う。

【1168】

機能的ネットワーク結合研究の結果は、摂食障害をわずらう患者では、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の中及び／または間の安静時結合が破壊されていることを示している。

【1169】

摂食障害（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩で治療することは、摂食障害の改善につながる。

【1170】

CGI-Sスコアの減少に反映される、摂食障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；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。

【1171】

CGI-Sスコアの減少に反映される、患者における摂食障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。CGI-Sスコアの減少に反映される、摂食障害の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【1172】

摂食障害をわずらう患者の母性機能の改善は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から7日目；14日目；及び／または28日目の、BIMF合計スコアの改善に反映される。

【1173】

BIMF合計スコアの改善に反映される、摂食障害をわずらう患者の母性機能の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約6日以内に生じる。BIMF合計スコアの改善に反映される、母性機能の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【1174】

注意欠陥多動性障害（ADHD）

注意欠陥多動性障害（ADHD）は、患者の行動に影響を与える病態である。ADHDをわずらう患者は、落ち着きなく見えることがあり、集中するのに苦労することがあり、衝動的に行動することがある。

10

20

30

40

50

【1175】

ADHDは、睡眠障害、認知機能不全、不安、社会的／感情的引きこもり、及びネガティブ思考のうちの1つ以上を伴う。

【1176】

ADHDをわずらう患者における安静時ネットワーク分析により、複数の脳安静時ネットワークの間の結合機能不全、特に、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の特殊領域の中及び／または間の結合機能不全が明らかになっている。

【1177】

ADHD（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩で治療することは、ADHDの改善につながる。 10

【1178】

CGI-Sスコアの減少に反映される、ADHDの改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；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。

【1179】

CGI-Sスコアの減少に反映される、患者におけるADHDの改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。CGI-Sスコアの減少に反映される、ADHDの改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。 20

【1180】

ADHDをわずらう患者の母性機能の改善は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から7日目；14日目；及び／または28日目の、BIMF合計スコアの改善に反映される。

【1181】

BIMF合計スコアの改善に反映される、ADHDをわずらう患者の母性機能の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約6日以内に生じる。BIMF合計スコアの改善に反映される、母性機能の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。 30

【1182】

パーソナリティ障害

統合失調型パーソナリティ障害は、人間関係及び社会的交流に伴う激しい不快感の一貫したパターンを特徴とする精神疾患である。統合失調型パーソナリティ障害をわずらう患者は、人間関係を形成及び維持する能力を妨げる、思考、発話、及び行動の異常を有する。

【1183】

統合失調型パーソナリティ障害をわずらう患者は、治療抵抗型の当該障害をわずらっている場合がある。 40

【1184】

統合失調型パーソナリティ障害は、睡眠障害、認知機能不全、不安、社会的／感情的引きこもり、及びネガティブ思考のうちの1つ以上を伴う。

【1185】

統合失調型パーソナリティ障害の患者では、DMNの機能結合、特に認知または感情の調節に関わるものが変化する。fMRIによる神経イメージング分析によって、さらに、前頭頭頂ネットワーク及び背側注意ネットワークの中及び／または間の変化が明らかになっている。

【1186】

統合失調型パーソナリティ障害（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者を、5 50

－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩で治療することは、統合失調型パーソナリティ障害の改善につながる。

【1187】

CGI－Sスコアの減少に反映される、統合失調型パーソナリティ障害の改善は、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；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。

【1188】

CGI－Sスコアの減少に反映される、患者における統合失調型パーソナリティ障害の改善は、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。CGI－Sスコアの減少に反映される、統合失調型パーソナリティ障害の改善は、好ましくは、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

10

【1189】

統合失調型パーソナリティ障害をわずらう患者の母性機能の改善は、少なくとも、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から7日目；14日目；及び／または28日目の、BIMF合計スコアの改善に反映される。

【1190】

BIMF合計スコアの改善に反映される、統合失調型パーソナリティ障害をわずらう患者の母性機能の改善は、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約6日以内に生じる。BIMF合計スコアの改善に反映される、母性機能の改善は、好ましくは、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

20

【1191】

持続的な気分不安定、衝動性、同一性の混乱、及び対人機能不全は、境界性パーソナリティ障害（BPD）の特徴的な特質である。

【1192】

BPDをわずらう患者は、治療抵抗型の当該障害をわずらっている場合がある。

【1193】

BPDは、睡眠障害、認知機能不全、不安、社会的／感情的引きこもり、及びネガティブ思考のうちの1つ以上を伴う。

30

【1194】

境界性パーソナリティ障害の患者は、安静時ネットワークにおける異常な結合パターンを示す。機能的磁気共鳴イメージングを使用した脳安静時ネットワークの機能結合の分析により、例えば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などの様々なネットワークの中及び／または間の変化が明らかになっている。

【1195】

BPD（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者を、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩で治療することは、BPDの改善につながる。

【1196】

CGI－Sスコアの減少に反映される、BPDの改善は、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；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

【1197】

CGI－Sスコアの減少に反映される、患者におけるBPDの改善は、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。CGI－Sスコアの減少に反映される、BPDの改善は、好ましくは、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【1198】

50

BPDをわずらう患者の母性機能の改善は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から7日目；14日目；及び／または28日目の、BIMF合計スコアの改善に反映される。

【1199】

BIMF合計スコアの改善に反映される、BPDをわずらう患者の母性機能の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約6日以内に生じる。BIMF合計スコアの改善に反映される、母性機能の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【1200】

自閉症スペクトラム障害（ASD）

自閉症、アスペルガー症候群、及び非定型自閉症を含む、自閉症スペクトラム障害（ASD）をわずらう患者は、相互の社会的交流及び社会的コミュニケーションを開始及び維持する能力における持続的な欠陥を有する。この病態はさらに、該当者の年齢及び社会文化的背景に対して明らかに非定型的または過剰である、様々な限定的、反復的、及び非柔軟な行動、関心または活動のパターンを特徴とする。

【1201】

この障害の発症は発達期間中であるが、症状は、後になってはじめて完全に発現する場合がある。個人、家族、社会、教育、職業、または他の領域における患者の機能能力に影響を与えるほど、欠陥が重度である。

【1202】

ASDは、睡眠障害、認知機能不全、不安、及び社会的／感情的引きこもりのうちの1つ以上を伴う。

【1203】

脳ネットワーク結合の障害としてのASD。神経イメージング研究は、ASDが、特定の脳領域における異常応答、デフォルトモードネットワーク（DMN）及び感覚処理ネットワークの中及び／または間の機能結合の変化を含む脳ネットワークの著しい変化、ならびに脳領域間の神経同調異常に関連していることを示している。

【1204】

ASD（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩で治療することは、ASDの改善につながる。

【1205】

CGI-Sスコアの減少に反映される、ASDの改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；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。

【1206】

CGI-Sスコアの減少に反映される、患者におけるASDの改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。CGI-Sスコアの減少に反映される、ASDの改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【1207】

ASDをわずらう患者の母性機能の改善は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から7日目；14日目；及び／または28日目の、BIMF合計スコアの改善に反映される。

【1208】

BIMF合計スコアの改善に反映される、ASDをわずらう患者の母性機能の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約6日以内に生じる。BIMF合計スコアの改善に反映される、母性機能の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも14日後まで；より

10

20

30

40

50

好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【1209】

慢性疲労症候群

疲労は、消耗、無気力、及び活力低下の感覚を表す。疲労は、身体的または精神的な資源の弱化または枯渇として経験される。一定期間の精神的または身体的な労作の後に正常とみなされたとしても、疲労は、そのような労作の非存在下で病態の症状として生じ得る。

【1210】

さらに、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、重度の疲労に、神経認知症状、自律神経症状、及び免疫症状が伴う。

【1211】

慢性疲労症候群の患者では、正常な睡眠パターンの様々な異常が報告されており、これが持続要因として作用し得る。

【1212】

疾患の初期段階では、慢性疲労症候群患者は過眠を訴える傾向がある。その後、疾患がより慢性的な段階に入ると、睡眠効率が全体的に低下することが多い。患者は、多くの時間睡眠を取っても、起床時に爽快に感じない傾向がある。

【1213】

回復効果のない夜間睡眠に対する代償行動は、概日リズムの変化につながり得る。また、鮮明な夢、睡眠中の周期性四肢運動、及び下肢静止不能症候群も頻繁に報告されている。

【1214】

慢性疲労症候群は、睡眠障害、認知機能不全、及び不安のうちの1つ以上を伴う。

【1215】

慢性疲労症候群をわずらう患者は、慢性疲労の重症度と有意に相関する異常な安静時機能結合を示す。関与するネットワークは、睡眠調節にも関与している。

【1216】

慢性疲労症候群（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩で治療することは、慢性疲労症候群の改善につながる。

【1217】

CGI-Sスコアの減少に反映される、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可能な塩の最終投与から約2時間後；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。

【1218】

CGI-Sスコアの減少に反映される、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可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。CGI-Sスコアの減少に反映される、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可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【1219】

慢性疲労症候群をわずらう患者の母性機能の改善は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から7日目；14日目；及び／または28日目の、BIMF合計スコアの改善に反映される。

【1220】

BIMF合計スコアの改善に反映される、慢性疲労症候群をわずらう患者の母性機能の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約6日以内に生じる。BIMF合計スコアの改善に反映される、母性機能の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

10

20

30

40

50

【1221】

関連する精神または神経系の病態につながる医学的病状

外傷性脳損傷を有する患者

外傷性脳損傷（TBI）は、外力によって引き起こされる脳への損傷である。

【1222】

外傷性脳損傷は、一次性または二次性の脳損傷として特徴付けられる。一次性脳損傷とは、接触、加速－減速、及び／または回転力からの衝撃時に生じる構造的損傷を指す。二次性脳損傷とは、一次性損傷から生じるその後の細胞プロセス（すなわち、低酸素及び／または頭蓋内圧上昇）から被る損傷を指す。

【1223】

TBIは、睡眠障害、認知機能不全、不安、社会的／感情的引きこもり、及びネガティブ思考のうちの1つ以上につながる。

【1224】

安静時機能結合分析により、DMN、前頭頭頂ネットワーク、実行ネットワーク、及び感覚運動ネットワークなどの安静時ネットワークの中及び／または間の全体的な機能結合における変化が明らかになっている。例えば、DMN内に見出され得る高度に結合した領域は、外傷性脳損傷後に機能結合が特に変化しやすい。

【1225】

TBI（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩で治療することは、TBIの改善につながる。

【1226】

CGI-Sスコアの減少に反映される、TBIの改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；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。

【1227】

CGI-Sスコアの減少に反映される、患者におけるTBIの改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。CGI-Sスコアの減少に反映される、TBIの改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【1228】

TBIをわずらう患者の母性機能の改善は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から7日目；14日目；及び／または28日目の、BIMF合計スコアの改善に反映される。

【1229】

BIMF合計スコアの改善に反映される、TBIをわずらう患者の母性機能の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約6日以内に生じる。BIMF合計スコアの改善に反映される、母性機能の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【1230】

HIV感染症患者

HIV疾患は、ヒト免疫不全ウイルス1型（HIV-1）の感染によって引き起こされる。複合抗レトロウイルス療法を受けても、HIV感染患者は、神経系病態の症状を発現する。

【1231】

HIVは、睡眠障害、認知機能不全、不安、社会的／感情的引きこもり、及びネガティブ思考のうちの1つ以上につながる。

【1232】

HIV感染に起因する神経認知障害をわずらう患者の安静時機能結合分析は、デフォル

10

20

30

40

50

トモードネットワーク、顕著性ネットワーク、及び実行ネットワークの特定領域の中及び／または間の機能結合が損なわれていることを示している。

【1233】

HIV（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩で治療することは、HIVの改善につながる。

【1234】

CGI-Sスコアの減少に反映される、HIVの改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；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。

【1235】

CGI-Sスコアの減少に反映される、患者におけるHIVの改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。CGI-Sスコアの減少に反映される、HIVの改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【1236】

HIVをわずらう患者の母性機能の改善は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から7日目；14日目；及び／または28日目の、BIMF合計スコアの改善に反映される。

【1237】

BIMF合計スコアの改善に反映される、HIVをわずらう患者の母性機能の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約6日以内に生じる。BIMF合計スコアの改善に反映される、母性機能の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【1238】

COVID後遺症を有する患者

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2（SARS-CoV-2）によって引き起こされる伝染病である。

【1239】

COVID後遺症（「ロングCOVID」ということもある）は、SARS-CoV-2感染症に続く、重度のことが多い症状を含む多系統疾患である。これは、感染例の少なくとも10%で発生する、消耗性のことが多い疾患である。

【1240】

世界保健機関（WHO）の定義によれば、この病態は、感染後3か月以内に生じ、少なくとも2か月続き、変動する可能性があり、説明できる理由がなく、代替の診断に起因すると考えられない症状群である。

【1241】

COVID後遺症には、広範な継続中の健康問題が含まれ得る。これらの病態は、週単位、月単位、または年単位で続く可能性があり、場合によっては能力障害をもたらし得る。

【1242】

COVID後遺症の罹患者は、疲労、息切れ、及び認知障害、例えば思考または集中の困難など（「ブレインフォグ（brain fog）」ということがある）などの典型的症状を高頻度で訴える。しかし、患者は、呼吸器及び心臓の症状、神経学的症状、例えば睡眠の問題（例えば不眠症）、ならびに消化器症状を経験することもある。

【1243】

COVID後遺症の患者は、軽症例を乗り越えた後でさえ、不安などの長引く症状を経験することが多い。COVID後遺症における不安は、SARS-CoV-2感染症の直接的な結果であることもあれば、または急性SARS-CoV-2感染症に関連する入院

10

20

30

40

50

、特に集中治療室滞在によって引き起こされることもある。

【1244】

C O V I D 後遺症によって誘発される不安をわずらう該当者は、しばしば、健康及び回復に関する恐れを有し、欠勤及び財源への影響に関するストレスを有し、家族及び友人も病気になるのではないかと心配する。さらに、C O V I D 後遺症によって誘発される不安は、睡眠困難、集中困難、記憶困難、気分の変化、フラッシュバック、呼吸機能不全、胸痛、及び思考の奔逸につながる。

【1245】

C O V I D 後遺症は、睡眠障害、認知機能不全、及び不安のうちの1つ以上を伴う。

【1246】

C O V I D 後遺症をわずらう患者の機能的磁気共鳴イメージングにより、安静時ネットワークの中及び／または間の変化が明らかになっている。高頻度でデフォルトモードネットワークが影響を受ける。

【1247】

C O V I D 後遺症（治療抵抗型の当該障害を含む）をわずらう患者を、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩で治療することは、C O V I D 後遺症の改善につながる。

【1248】

C G I - S スコアの減少に反映される、C O V I D 後遺症の改善は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後；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。

【1249】

C G I - S スコアの減少に反映される、患者におけるC O V I D 後遺症の改善は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる。C G I - S スコアの減少に反映される、C O V I D 後遺症の改善は、好ましくは、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【1250】

C O V I D 後遺症をわずらう患者の母性機能の改善は、少なくとも、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から7日目；14日目；及び／または28日目の、B I M F 合計スコアの改善に反映される。

【1251】

B I M F 合計スコアの改善に反映される、C O V I D 後遺症をわずらう患者の母性機能の改善は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約6日以内に生じる。B I M F 合計スコアの改善に反映される、母性機能の改善は、好ましくは、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【1252】

特発性睡眠障害

特発性睡眠障害をわずらう患者を5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩で治療することは、特発性睡眠障害を減少または消失させる。

【1253】

特発性睡眠障害の減少または消失は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から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。

【1254】

特発性睡眠障害の減少または消失は、好ましくは、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約24時間以内に生じる。特発性睡眠障害の減少または消失は、好ましくは、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28

10

20

30

40

50

日後まで持続する。

【1255】

一実施形態では、特発性睡眠障害の減少または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から7日目に観察され、好ましくは、少なくとも14日目まで、より好ましくは少なくとも28日目まで持続する。

【1256】

特発性睡眠障害の場合、臨床応答は、臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの減少に反映され得る。本発明によれば、CGI-Sスコアの減少は、CGI-Sが少なくとも1減少することを意味する。好ましくは、CGI-Sは、少なくとも2減少する、及び／または0のスコアまで減少する。CGI-Sが少なくとも3減少する、及び／または0のスコアまで減少するのが、特に好ましい。

10

【1257】

CGI-Sスコアの減少に反映される、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可能な塩の最終投与から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。

【1258】

CGI-Sスコアの減少に反映される、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可能な塩の最終投与から約24時間以内に生じる。

【1259】

CGI-Sスコアの減少に反映される、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可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

20

【1260】

一実施形態では、CGI-Sスコアの減少に反映され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可能な塩の最終投与から7日目に観察され、好ましくは、少なくとも14日目まで、より好ましくは少なくとも28日目まで持続する。

【1261】

特発性睡眠障害の場合、臨床全般印象度－改善（CGI-I）スコアまたは患者全般印象度－改善（PGI-I）スコアで少なくとも「かなり改善した」のスコアに反映される、睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から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

【1262】

CGI-IスコアまたはPGI-Iスコアで少なくとも「かなり改善した」のスコアに反映される、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可能な塩の最終投与から約24時間以内に生じる。

【1263】

CGI-IスコアまたはPGI-Iスコアで少なくとも「かなり改善した」のスコアに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可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

40

【1264】

一実施形態では、CGI-IスコアまたはPGI-Iスコアで少なくとも「かなり改善した」のスコアに反映され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可能な塩の最終投与から7日目に観察され、好ましくは、少なくとも14日目まで、より好ましくは少なくとも28日目まで持続する。

【1265】

特発性睡眠障害の症例における改善は、上記のような睡眠の質または量の変化を反映する他のスケール、例えば、ピッツバーク睡眠質問票（PSQI）によって評価することもできる。

50

【1266】

治療アウトカムがPSQIを使用して評価される場合、治療の成功は、(i) グローバルスコアの低下によって示され、好ましくは(ii) 5以下への低下によって示される。適用される想起期間は、最終投与の後に急性サイケデリック体験が沈静化した時点より前に開始することはない。

【1267】

PSQIグローバルスコアの低下、特に5以下への低下に反映される、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可能な塩の最終投与から約24時間以内に生じる。

【1268】

PSQIグローバルスコアの低下、特に5以下への低下に反映される、特発性睡眠障害のそのような改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで；特に少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【1269】

PSQIグローバルスコアの減少、特に5以下への低下に反映される、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可能な塩の最終投与から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。

【1270】

一実施形態では、PSQIグローバルスコアの減少、特に5以下への低下に反映される、特発性睡眠障害の改善は、7日目に観察され、好ましくは、14日目まで、より好ましくは28日目まで持続する。

【1271】

睡眠障害をわずらう患者の母性機能の改善は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から7日目；14日目；及び／または28日目の、BIMF合計スコアの改善に反映される。

【1272】

BIMF合計スコアの改善に反映される、睡眠障害をわずらう患者の母性機能の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約6日以内に生じる。BIMF合計スコアの改善に反映される、母性機能の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも14日後まで；より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【1273】

さらなる治療態様

大鬱病性障害の治療の具体的態様を以下にまとめる。

【1274】

1.

認可された医療行為に従って有資格の専門家により大鬱病性障害と診断された患者を治療するのに使用するための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可能な塩であって、前記患者が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から48時間後、例えば24時間後、好ましくは6時間後、より好ましくは3時間後、最も好ましくは2時間後まで授乳を中止するよう勧告される授乳中の母親である、前記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可能な塩。

【1275】

2.

前記障害が、米国精神医学会によって発行された、精神障害の診断と統計マニュアル第5版(DSM-5)に従って診断される、態様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可能な塩。

【1276】

3.

前記患者が、モンゴメリーアスベルグ鬱病評定スケール（MADRS）スコア20以上または17項目ハミルトン鬱病評定スケール（HAM-D）スコア17以上によって示される中等度または重度の大鬱病性障害をわずらっている、態様1または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可能な塩。

【1277】

4.

前記患者が、MADRSスコア35以上またはHAM-Dスコア25以上によって示される重度の大鬱病性障害をわずらっている、態様3に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1278】

5.

前記患者が、治療抵抗型の大鬱病性障害と診断されている、態様1～4に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1279】

6.

前記患者が、自殺念慮をさらにわずらっている、態様1～5に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1280】

7.

前記患者が、実行する意図を伴う自殺念慮をわずらっている、態様6に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1281】

8.

前記患者に自殺の切迫したリスクがある、態様1～7に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1282】

9.

前記5-MeO-DMTまたはその塩が、前記患者にピークサイケデリック体験を経験させる用量または投与レジメンで投与される、態様1～8に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1283】

10.

約4mg～約20mgの投与量の5-MeO-DMTが投与されるか、または等モル量の前記薬学的に許容可能な塩が5-MeO-DMTの代わりに投与される、態様1～9に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1284】

11.

約6mg、約12mg、もしくは約18mgの投与量が投与されるか、または等モル量の前記薬学的に許容可能な塩が5-MeO-DMTの代わりに投与される、態様1～9に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1285】

12.

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回の後続投与で投与され、各後続投与は、前記患者がピークサイケデリック体験を経験しない限り、前の投与よりも多い投薬量を使用する、態様1～10に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1286】

13.

10

20

30

40

50

前記 5-MeO-DMT が、第 1 の投与では約 2 mg ～ 約 8 mg の投与量で投与され、その後、前記患者がピークサイケデリック体験を既に経験していない限り、第 2 の投与では約 8 mg ～ 約 14 mg の投与量に増加され、その後、前記患者がピークサイケデリック体験を既に経験していない限り、第 3 の投与では約 14 mg ～ 約 20 mg の投与量に増加されるか、または、等モル量の前記薬学的に許容可能な塩が 5-MeO-DMT の代わりに投与される、態様 1 ～ 12 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1287】

14.

5-MeO-DMT の前記第 1 の投与量が約 6 mg であり、5-MeO-DMT の前記第 2 の投与量が約 12 mg であり、5-MeO-DMT の前記第 3 の投与量が約 18 mg であるか、または、等モル量の前記薬学的に許容可能な塩が 5-MeO-DMT の代わりに投与される、態様 13 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1288】

15.

2 回の投与の合間の間隔が、1 時間以上かつ 24 時間以下、例えば約 2 ～ 4 時間である、態様 12 ～ 14 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1289】

16.

ピークサイケデリック体験の発生が、30 項目改訂版神秘体験質問票 (MEQ30) の 4 つのサブスケール (神秘性、ポジティブな気分、時空の超越、及び表現不可能性) の各々の可能最大スコアの少なくとも 60 % の達成によって判定されるか、または、変性意識状態 (ASC) 質問票の大洋感 (OBN) の次元の可能最大スコアの少なくとも 60 % の達成によって判定されるか、または、少なくとも 75 のピークサイケデリック体験質問票 (PPEQ) 合計スコアの達成によって判定される、態様 9 ～ 15 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1290】

17.

ピークサイケデリック体験の発生が、少なくとも 75 のピークサイケデリック体験質問票 (PPEQ) 合計スコアの達成によって判定される、態様 16 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1291】

18.

前記 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩が、吸入を介して投与される、先行態様のいずれかに記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1292】

19.

5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩が、(a) 薬学的に許容可能な気体；(b) 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可能な塩のエアロゾル粒子を含む、エアロゾルの形態で投与され、前記エアロゾルが、約 0.5 mg / l ～ 約 12.5 mg / l のエアロゾル粒子質量密度を有する、態様 18 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1293】

20.

前記エアロゾルが、a) 固体支持体上に構成された 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の薄層を熱エネルギーに曝露すること、及び b) 前記薄層の上に空気を

10

20

30

40

50

通過させてエアロゾル粒子を作り出すことによって生成される、態様 19 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1294】

21.

前記 5-MeO-DMT が、遊離塩基の形態で使用される、態様 18～20 に記載の使用のための 5-MeO-DMT。

【1295】

22.

前記患者に投与される 5-MeO-DMT または薬学的に許容可能な塩の前記投薬量が、一息で吸入される、態様 18～21 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

10

【1296】

23.

臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの減少に反映される臨床応答が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約 2 時間以内に生じる、請求項 1～22 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1297】

24.

臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの減少に反映される臨床応答が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも 6 日後まで持続する、請求項 1～23 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

20

【1298】

25.

臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの減少に反映される臨床応答が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも 14 日後まで持続する、請求項 1～24 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1299】

26.

臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの減少に反映される臨床応答が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも 28 日後まで持続する、請求項 1～25 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

30

【1300】

27.

治療前のそれぞれのスコアと比較した前記 MADRS または HAM-D スコアの少なくとも 50% の改善によって評価される臨床応答が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約 2 時間以内に生じる、態様 1～26 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

40

【1301】

28.

MADRS スコア 10 以下または HAM-D スコア 7 以下によって評価される抑鬱症状の寛解が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約 2 時間以内に生じる、態様 1～27 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1302】

29.

治療前のそれぞれのスコアと比較した前記 MADRS または HAM-D スコアの少なく

50

とも50%の改善によって評価される前記臨床応答が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで持続する、態様1～28に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1303】

30.

治療前のそれぞれのスコアと比較した前記MADRSまたはHAM-Dスコアの少なくとも75%の改善によって評価される臨床応答が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から7日目にある、態様1～29に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1304】

31.

前記患者が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から7日目に、MADRSスコア10以下またはHAM-Dスコア7以下によって評価される抑鬱症状の寛解状態にある、態様1～30に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1305】

32.

治療前のそれぞれのスコアと比較した前記MADRSまたはHAM-Dスコアの少なくとも50%の改善によって評価される前記臨床応答が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも14日後まで持続する、態様1～31に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1306】

33.

治療前のそれぞれのスコアと比較した前記MADRSまたはHAM-Dスコアの少なくとも75%の改善によって評価される臨床応答が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から14日目にある、態様1～32に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1307】

34.

前記患者が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から14日目に、MADRSスコア10以下またはHAM-Dスコア7以下によって評価される抑鬱症状の寛解状態にある、態様1～33に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1308】

35.

治療前のそれぞれのスコアと比較した前記MADRSまたはHAM-Dスコアの少なくとも50%の改善によって評価される前記臨床応答が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも28日後まで持続する、態様1～34に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1309】

36.

治療前のそれぞれのスコアと比較した前記MADRSまたはHAM-Dスコアの少なくとも75%の改善によって評価される臨床応答が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から28日目にある、態様1～35に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1310】

37.

前記患者が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から28日目に、MADRSスコア10以下またはHAM-Dスコア7以下によって評価される抑鬱症状の寛解状態にある、態様1～36に記載の使用のための5-MeO-DMTまたは

10

20

30

40

50

その薬学的に許容可能な塩。

【1311】

38.

前記患者が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から48時間後まで授乳を中止するよう勧告される泌乳中の女性である、態様1～37に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1312】

39.

前記患者が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から24時間後まで授乳を中止するよう勧告される泌乳中の女性である、態様1～37に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

10

【1313】

40.

前記患者が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から6時間後まで授乳を中止するよう勧告される泌乳中の女性である、態様1～37に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1314】

41.

前記患者が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から3時間後まで授乳を中止するよう勧告される授乳中の母親である、請求項1～37のいずれかに記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

20

【1315】

42.

前記患者が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から2時間後まで授乳を中止するよう勧告される泌乳中の女性である、態様1～37に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1316】

43.

前記治療が、母性機能を改善する、態様1～42に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

30

【1317】

44.

前記改善が、セルフケア、乳児ケア、母子の交流、母親の心理学的ウェルビーイング、社会的支援、管理、及び適応から選択される、1つ以上、特に2つ以上の、パーキン母性機能指標(BIMF)による機能ドメインに関連する、態様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可能な塩。

【1318】

45.

前記BIMFスコアが、10%以上、好ましくは20%以上改善される、態様43または44に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

40

【1319】

双極性障害の治療の具体的態様を以下に列挙する。

【1320】

1.

双極性障害と診断された患者を治療するのに使用するための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可能な塩であって、前記患者が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から48時間後、例えば24時間後、好ましくは6時間後、より好ましくは3時間後、最も好ましくは2時間後まで授乳を中止するよう勧告される授乳中の母親である、前記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可能な塩

50

。

【1 3 2 1】

2 .

前記患者が、双極性ⅠⅠ型障害と診断されている、態様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可能な塩。

【1 3 2 2】

3 .

前記患者が、双極性Ⅰ型障害と診断されている、態様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可能な塩。

【1 3 2 3】

4 .

前記患者が、現在の大鬱病エピソードをわずらっている、態様1～3に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1 3 2 4】

5 .

前記患者が、19以上、例えば24以上、特に37以上のモンゴメリーアスベルグ鬱病評定スケール(MADRS)合計スコアを有する、態様4に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1 3 2 5】

6 .

前記患者が、19以上、例えば24以上、特に37以上の双極性鬱病評定スケール(BDRS)合計スコアを有する、態様4または態様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可能な塩。

【1 3 2 6】

7 .

前記患者が少なくとも2コースの適切な療法の後に十分に改善しなかったものである、態様1～6に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1 3 2 7】

8 .

前記患者が少なくとも2コースの適切な療法の後に十分に改善せず、前記2コースのうちの少なくとも1つが薬物療法であったものである、態様1～6に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1 3 2 8】

9 .

前記患者が少なくとも2コースの適切な薬物療法の後に十分に改善しなかったものである、態様1～6に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1 3 2 9】

10 .

前記患者が、8以下のヤング躁病評定スケール(YMRS)合計スコアを有する、態様1～9に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1 3 3 0】

11 .

前記5-MeO-DMTまたはその塩が、前記患者にピークサイケデリック体験を経験させる用量または投与レジメンで投与される、態様1～10に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1 3 3 1】

12 .

約4mg～約20mgの投与量の5-MeO-DMTが投与されるか、または等モル量の前記薬学的に許容可能な塩が5-MeO-DMTの代わりに投与される、態様1～11

10

20

30

40

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可能な塩。

【1332】

13.

約 6 mg、約 12 mg、もしくは約 18 mg の投与量が投与されるか、または等モル量の前記薬学的に許容可能な塩が 5-MeO-DMT の代わりに投与される、態様 1~11 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1333】

14.

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 回の後続投与で投与され、各後続投与は、前記患者がピークサイケデリック体験を経験しない限り、前の投与よりも多い投薬量を使用する、態様 1~12 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1334】

15.

前記 5-MeO-DMT が、第 1 の投与では約 2 mg~約 8 mg の投与量で投与され、その後、前記患者がピークサイケデリック体験を既を経験していない限り、第 2 の投与では約 8 mg~約 14 mg の投与量に増加され、その後、前記患者がピークサイケデリック体験を既を経験していない限り、第 3 の投与では約 14 mg~約 20 mg の投与量に増加されるか、または、等モル量の前記薬学的に許容可能な塩が 5-MeO-DMT の代わりに投与される、態様 1~14 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1335】

16.

5-MeO-DMT の前記第 1 の投与量が約 6 mg であり、5-MeO-DMT の前記第 2 の投与量が約 12 mg であり、5-MeO-DMT の前記第 3 の投与量が約 18 mg であるか、または、等モル量の前記薬学的に許容可能な塩が 5-MeO-DMT の代わりに投与される、態様 15 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1336】

17.

2 回の投与の合間の間隔が、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、態様 14~16 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1337】

18.

ピークサイケデリック体験の発生が、30 項目改訂版神秘体験質問票 (MEQ30) の 4 つのサブスケール (神秘性、ポジティブな気分、時空の超越、及び表現不可能性) の各々の可能最大スコアの少なくとも 60% の達成によって判定されるか、または、変性意識状態 (ASC) 質問票の大洋感 (OBN) の次元の可能最大スコアの少なくとも 60% の達成によって判定されるか、または、少なくとも 75 のピーク体験スケール (PES) 合計スコアの達成によって判定される、態様 11~17 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1338】

19.

ピークサイケデリック体験の発生が、少なくとも 75 のピーク体験スケール (PES) 合計スコアの達成によって判定される、態様 18 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1339】

20.

前記 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩が、吸入を介して、または経鼻、頬側もしくは舌下投与によって投与される、先行態様のいずれかに記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1340】

21.

5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩が、(a) 薬学的に許容可能な気体；(b) 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可能な塩のエアロゾル粒子を含む、エアロゾルの形態で投与され、前記エアロゾルが、約 0.5 mg/l ～ 約 18 mg/l 、例えば約 12.5 mg/l までのエアロゾル粒子質量密度を有する、態様 20 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

10

【1341】

22.

前記エアロゾルが、a) 固体支持体上に構成された 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の薄層を熱エネルギーに曝露すること、及び b) 前記薄層の上に空気を通過させてエアロゾル粒子を作り出すことによって生成される、態様 21 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1342】

23.

前記患者に投与される 5-MeO-DMT または薬学的に許容可能な塩の前記投薬量が、一息で吸入される、態様 20 ～ 22 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

20

【1343】

24.

前記 5-MeO-DMT が、遊離塩基の形態で使用される、態様 20 ～ 23 に記載の使用のための 5-MeO-DMT。

【1344】

25.

臨床全般印象度－重症度 (CGI-S) スコアの減少に反映される臨床応答が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約 2 時間以内に生じる、態様 1 ～ 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可能な塩。

30

【1345】

26.

臨床全般印象度－重症度 (CGI-S) スコアの減少に反映される臨床応答が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から 1 日目、例えば約 24 時間後に観察される、態様 1 ～ 25 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1346】

27.

臨床全般印象度－重症度 (CGI-S) スコアの減少に反映される臨床応答が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも 6 日後まで持続する、態様 1 ～ 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可能な塩。

40

【1347】

28.

臨床全般印象度－重症度 (CGI-S) スコアの減少に反映される臨床応答が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも 14 日後まで持続する、態様 1 ～ 27 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1348】

50

29.

臨床全般印象度－重症度（CGI－S）スコアの減少に反映される臨床応答が、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも28日後まで持続する、態様1～28に記載の使用のための5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1349】

30.

治療前のそれぞれのスコアと比較した前記BDRS、前記MADRSまたは前記HAM－Dスコアの少なくとも50%の改善に反映される臨床応答が、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる、態様1～29に記載の使用のための5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

10

【1350】

31.

BDRSスコア10以下、MADRSスコア10以下またはHAM－Dスコア7以下に反映される抑鬱症状の寛解が、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる、態様1～30に記載の使用のための5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1351】

32.

治療前のそれぞれのスコアと比較した前記BDRS、前記MADRSまたは前記HAM－Dスコアの少なくとも50%の改善に反映される臨床応答が、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から1日目、例えば約24時間後に観察される、態様1～31に記載の使用のための5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

20

【1352】

33.

BDRSスコア10以下、MADRSスコア10以下またはHAM－Dスコア7以下に反映される抑鬱症状の寛解が、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から1日目、例えば約24時間後に観察される、態様1～32に記載の使用のための5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

30

【1353】

34.

治療前のそれぞれのスコアと比較した前記BDRS、前記MADRSまたは前記HAM－Dスコアの少なくとも50%の改善に反映される臨床応答が、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで持続する、態様1～33に記載の使用のための5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1354】

35.

治療前のそれぞれのスコアと比較した前記BDRS、前記MADRSまたは前記HAM－Dスコアの少なくとも75%の改善に反映される臨床応答が、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から7日目にある、態様1～34に記載の使用のための5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

40

【1355】

36.

前記患者が、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から7日目に、BDRSスコア10以下、MADRSスコア10以下またはHAM－Dスコア7以下に反映される抑鬱症状の寛解状態にある、態様1～35に記載の使用のための5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1356】

37.

50

治療前のそれぞれのスコアと比較した前記 B D R S、前記 M A D R S または前記 H A M - D スコアの少なくとも 50 % の改善に反映される臨床応答が、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも 14 日後まで持続する、態様 1 ~ 36 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可能な塩。

【1357】

38.

治療前のそれぞれのスコアと比較した前記 B D R S、前記 M A D R S または前記 H A M - D スコアの少なくとも 75 % の改善に反映される臨床応答が、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から 14 日目にある、態様 1 ~ 37 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可能な塩。

【1358】

39.

前記患者が、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から 14 日目に、B D R S スコア 10 以下、M A D R S スコア 10 以下または H A M - D スコア 7 以下に反映される抑鬱症状の寛解状態にある、態様 1 ~ 38 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可能な塩。

【1359】

40.

治療前のそれぞれのスコアと比較した前記 B D R S、前記 M A D R S または前記 H A M - D スコアの少なくとも 50 % の改善に反映される臨床応答が、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも 28 日後まで持続する、態様 1 ~ 39 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可能な塩。

【1360】

41.

治療前のそれぞれのスコアと比較した前記 B D R S、前記 M A D R S または前記 H A M - D スコアの少なくとも 75 % の改善に反映される臨床応答が、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から 28 日目にある、態様 1 ~ 40 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可能な塩。

【1361】

42.

前記患者が、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から 28 日目に、B D R S スコア 10 以下、M A D R S スコア 10 以下または H A M - D スコア 7 以下に反映される抑鬱症状の寛解状態にある、態様 1 ~ 41 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可能な塩。

【1362】

43.

前記患者が、治療下で発現した躁病または軽躁病を経験しない、態様 1 ~ 42 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可能な塩。

【1363】

44.

前記患者が、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約 2 時間後に評価したときに、15 以下、好ましくは 12 以下のヤング躁病評定スケール (Y M R S) 合計スコアを有する、態様 1 ~ 43 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可能な塩。

【1364】

45.

前記患者が、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から 1 日目、例えば約 24 時間後に評価したときに、15 以下、好ましくは 12 以下のヤング躁病評定スケール (Y M R S) 合計スコアを有する、態様 1 ~ 44 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可能な塩。

10

20

30

40

50

【1365】

46.

前記患者が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から7日目に評価したときに、15以下、好ましくは12以下のヤング躁病評価スケール（YMR S）合計スコアを有する、態様1～45に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1366】

47.

前記患者が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から14日目に評価したときに、15以下、好ましくは12以下のヤング躁病評価スケール（YMR S）合計スコアを有する、態様1～46に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

10

【1367】

48.

前記患者が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から28日目に評価したときに、15以下、好ましくは12以下のヤング躁病評価スケール（YMR S）合計スコアを有する、態様1～47に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1368】

49.

前記治療が、睡眠障害、精神運動遅滞、ネガティブ思考、不安、認知機能不全、及び社会的／感情的引きこもりまたは離隔のうちの少なくとも1つの改善につながる、態様1～48に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

20

【1369】

50.

前記患者が睡眠障害をわずらっており、前記治療が前記睡眠障害を減少または消失させる、態様1～49に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1370】

51.

前記患者が不眠症をわずらっており、前記治療が不眠症を減少または消失させる、態様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可能な塩。

30

【1371】

52.

前記患者が過眠症をわずらっており、前記治療が過眠症を減少または消失させる、態様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可能な塩。

【1372】

53.

睡眠障害の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から1日目、例えば約24時間後の、少なくともBDRS項目の睡眠障害のスコアの改善に反映される、態様50～52に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

40

【1373】

54.

睡眠障害の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から7日目の、少なくともBDRS項目の睡眠障害のスコアの改善に反映される、態様50～53に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1374】

55.

50

睡眠障害の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から14日目の、少なくともBDRS項目の睡眠障害のスコアの改善に反映される、態様50～54に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1375】

56.

睡眠障害の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から28日目の、少なくともBDRS項目の睡眠障害のスコアの改善に反映される、態様50～55に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1376】

57.

BDRS項目の睡眠障害のスコアの改善に反映される睡眠障害の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約24時間以内に生じる、態様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可能な塩。

【1377】

58.

BDRS項目の睡眠障害のスコアの改善に反映される睡眠障害の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで持続する、態様57に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1378】

59.

BDRS項目の睡眠障害のスコアの改善に反映される睡眠障害の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも14日後まで持続する、態様57に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1379】

60.

BDRS項目の睡眠障害のスコアの改善に反映される睡眠障害の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも28日後まで持続する、態様57に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1380】

61.

前記睡眠障害が睡眠減少であり、睡眠障害の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から1日目、例えば約24時間後の、少なくともMADRS項目の睡眠減少のスコアの改善に反映される、態様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可能な塩。

【1381】

62.

前記睡眠障害が睡眠減少であり、睡眠障害の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から7日目の、少なくともMADRS項目の睡眠減少のスコアの改善に反映される、態様50または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可能な塩。

【1382】

63.

前記睡眠障害が睡眠減少であり、睡眠障害の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から14日目の、少なくともMADRS項

10

20

30

40

50

目の睡眠減少のスコアの改善に反映される、態様50、61または62に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1383】

64.

前記睡眠障害が睡眠減少であり、睡眠障害の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から28日目の、少なくともMADRS項目の睡眠減少のスコアの改善に反映される、態様50または61～63に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1384】

65.

前記睡眠障害が睡眠減少であり、MADRS項目の睡眠減少のスコアの改善に反映される睡眠障害の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約24時間以内に生じる、態様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可能な塩。

【1385】

66.

前記睡眠障害が睡眠減少であり、MADRS項目の睡眠減少のスコアの改善に反映される睡眠障害の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで持続する、態様65に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1386】

67.

前記睡眠障害が睡眠減少であり、MADRS項目の睡眠減少のスコアの改善に反映される睡眠障害の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも14日後まで持続する、態様65に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1387】

68.

前記睡眠障害が睡眠減少であり、MADRS項目の睡眠減少のスコアの改善に反映される睡眠障害の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも28日後まで持続する、態様65に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1388】

69.

前記患者が睡眠障害をわずらっており、睡眠障害の改善が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から1日目、例えば約24時間後の、臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの減少に反映される、態様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可能な塩。

【1389】

70.

前記患者が睡眠障害をわずらっており、睡眠障害の改善が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から7日目の、臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの減少に反映される、態様50または69に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1390】

71.

前記患者が睡眠障害をわずらっており、睡眠障害の改善が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から14日目の、臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの減少に反映される、態様50、69または70に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

10

20

30

40

50

【1391】

72.

前記患者が睡眠障害をわずらっており、睡眠障害の改善が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から28日目の、臨床全般印象度－重症度（CGI－S）スコアの減少に反映される、態様50または69～71に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1392】

73.

前記患者が睡眠障害をわずらっており、臨床全般印象度－重症度（CGI－S）スコアの減少に反映される睡眠障害の改善が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約24時間以内に生じる、態様1～49に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

10

【1393】

74.

臨床全般印象度－重症度（CGI－S）スコアの減少に反映される睡眠障害の前記改善が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで持続する、態様73に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1394】

75.

臨床全般印象度－重症度（CGI－S）スコアの減少に反映される睡眠障害の前記改善が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも14日後まで持続する、態様73に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

20

【1395】

76.

臨床全般印象度－重症度（CGI－S）スコアの減少に反映される睡眠障害の前記改善が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも28日後まで持続する、態様73に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

30

【1396】

77.

前記患者が睡眠障害をわずらっており、睡眠障害の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から1日目、例えば約24時間後の、ピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）グローバルスコアの改善に反映され、想起期間が、最終投薬後の急性サイケデリック体験が沈静化した時点から評価時点に及ぶ、態様1～49に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1397】

78.

前記患者が睡眠障害をわずらっており、睡眠障害の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から7日目の、ピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）グローバルスコアの改善に反映され、想起期間が、最終投薬後の急性サイケデリック体験が沈静化した時点から評価時点に及ぶ、態様1～49または77に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

40

【1398】

79.

前記患者が睡眠障害をわずらっており、睡眠障害の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から14日目の、ピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）グローバルスコアの改善に反映され、想起期間が、最終投薬後の急性サイケデリック体験が沈静化した時点から評価時点に及ぶ、態様1～49、77または7

50

8 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1399】

80.

前記患者が睡眠障害をわずらっており、睡眠障害の前記減少または消失が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から 28 日目の、ピッツバーグ睡眠質問票 (PSQI) グローバルスコアの改善に反映され、想起期間が、最終投薬後の急性サイケデリック体験が沈静化した時点から評価時点に及ぶ、態様 1~49 または 77~79 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1400】

81.

前記患者が睡眠障害をわずらっており、ピッツバーグ睡眠質問票 (PSQI) グローバルスコアの改善に反映される睡眠障害の前記減少または消失が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約 24 時間以内に生じ、想起期間が、最終投与後の急性サイケデリック体験が沈静化した時点から評価時点に及ぶ、態様 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可能な塩。

【1401】

82.

前記患者が睡眠障害をわずらっており、ピッツバーグ睡眠質問票 (PSQI) グローバルスコアの改善に反映される睡眠障害の前記減少または消失が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも 6 日後まで持続し、想起期間が、最終投与後の急性サイケデリック体験が沈静化した時点から評価時点に及ぶ、態様 81 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1402】

83.

前記患者が睡眠障害をわずらっており、ピッツバーグ睡眠質問票 (PSQI) グローバルスコアの改善に反映される睡眠障害の前記減少または消失が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも 14 日後まで持続し、想起期間が、最終投与後の急性サイケデリック体験が沈静化した時点から評価時点に及ぶ、態様 81 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1403】

84.

前記患者が睡眠障害をわずらっており、ピッツバーグ睡眠質問票 (PSQI) グローバルスコアの改善に反映される睡眠障害の前記減少または消失が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも 28 日後まで持続し、想起期間が、最終投与後の急性サイケデリック体験が沈静化した時点から評価時点に及ぶ、態様 81 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1404】

85.

前記患者が精神運動遅滞をわずらっており、前記治療が前記精神運動遅滞を減少または消失させる、態様 1~84 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1405】

86.

前記治療が、活力及び活動の減少及び／または意欲の減少を改善または消失させる、態様 85 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1406】

87.

精神運動遅滞の前記減少または消失が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約 2 時間後の、少なくとも BDRS 項目の活力及び活動の減少及び／または意欲の減少のスコアの改善に反映される、態様 85 または 86 に記載の使用のた

10

20

30

40

50

めの 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1407】

88.

精神運動遅滞の前記減少または消失が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から1日目、例えば約24時間後の、少なくともBDRS項目の活力及び活動の減少及び／または意欲の減少のスコアの改善に反映される、態様85～87に記載の使用のための5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1408】

89.

精神運動遅滞の前記減少または消失が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から7日目の、少なくともBDRS項目の活力及び活動の減少及び／または意欲の減少のスコアの改善に反映される、態様85～88に記載の使用のための5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1409】

90.

精神運動遅滞の前記減少または消失が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から14日目の、少なくともBDRS項目の活力及び活動の減少及び／または意欲の減少のスコアの改善に反映される、態様85～89に記載の使用のための5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1410】

91.

精神運動遅滞の前記減少または消失が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から28日目の、少なくともBDRS項目の活力及び活動の減少及び／または意欲の減少のスコアの改善に反映される、態様85～90に記載の使用のための5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1411】

92.

BDRS項目の活力及び活動の減少及び／または意欲の減少のスコアの改善に反映される精神運動遅滞の前記減少または消失が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる、態様85または86に記載の使用のための5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1412】

93.

BDRS項目の活力及び活動の減少及び／または意欲の減少のスコアの改善に反映される精神運動遅滞の前記減少または消失が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで持続する、態様92に記載の使用のための5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1413】

94.

BDRS項目の活力及び活動の減少及び／または意欲の減少のスコアの改善に反映される精神運動遅滞の前記減少または消失が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも14日後まで持続する、態様92に記載の使用のための5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1414】

95.

BDRS項目の活力及び活動の減少及び／または意欲の減少のスコアの改善に反映される精神運動遅滞の前記減少または消失が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも28日後まで持続する、態様92に記載の使用のための5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1415】

10

20

30

40

50

96.

精神運動遅滞の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後の、少なくともMADRS項目の倦怠感のスコアの改善に反映される、態様85に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1416】

97.

精神運動遅滞の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から1日目、例えば約24時間後の、少なくともMADRS項目の倦怠感のスコアの改善に反映される、態様85または96に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1417】

98.

精神運動遅滞の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から7日目の、少なくともMADRS項目の倦怠感のスコアの改善に反映される、態様85、96または97に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1418】

99.

精神運動遅滞の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から14日目の、少なくともMADRS項目の倦怠感のスコアの改善に反映される、態様85または96～98に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1419】

100.

精神運動遅滞の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から28日目の、少なくともMADRS項目の倦怠感のスコアの改善に反映される、態様85、または96～99に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1420】

101.

MADRS項目の倦怠感のスコアの改善に反映される精神運動遅滞の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる、態様85に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1421】

102.

MADRS項目の倦怠感のスコアの改善に反映される精神運動遅滞の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで持続する、態様101に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1422】

103.

MADRS項目の倦怠感のスコアの改善に反映される精神運動遅滞の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも14日後まで持続する、態様101に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1423】

104.

MADRS項目の倦怠感のスコアの改善に反映される精神運動遅滞の前記減少または消

10

20

30

40

50

失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも28日後まで持続する、態様101に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1424】

105.

前記患者が精神運動遅滞をわずらっており、精神運動遅滞の改善が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後の、臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの減少に反映される、態様85に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1425】

106.

前記患者が精神運動遅滞をわずらっており、精神運動遅滞の改善が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から1日目、例えば約24時間後の、臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの減少に反映される、態様85または105に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1426】

107.

前記患者が精神運動遅滞をわずらっており、精神運動遅滞の改善が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から7日目の、臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの減少に反映される、態様85、105または106に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1427】

108.

前記患者が精神運動遅滞をわずらっており、精神運動遅滞の改善が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から14日目の、臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの減少に反映される、態様85または105～107に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1428】

109.

前記患者が精神運動遅滞をわずらっており、精神運動遅滞の改善が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から28日目の、臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの減少に反映される、態様85または105～108に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1429】

110.

前記患者が精神運動遅滞をわずらっており、臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの減少に反映される精神運動遅滞の改善が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる、態様1～84に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1430】

111.

臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの減少に反映される精神運動遅滞の前記改善が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで持続する、態様110に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1431】

112.

臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの減少に反映される精神運動遅滞の前記改善が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも14日後まで持続する、態様110に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその

10

20

30

40

50

薬学的に許容可能な塩。

【1432】

113.

臨床全般印象度－重症度（CGI－S）スコアの減少に反映される精神運動遅滞の前記改善が、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも28日後まで持続する、態様110に記載の使用のための5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1433】

114.

前記患者がネガティブ思考をわずらっており、前記治療が前記ネガティブ思考を減少または消失させる、態様1～113に記載の使用のための5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1434】

115.

前記治療が、無価値感；無力感及び絶望感；及び／または罪責感を減少または消失させる、態様114に記載の使用のための5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1435】

116.

ネガティブ思考の前記減少または消失が、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後の、少なくともBDRS項目の無価値感；無力感及び絶望感；及び／または罪責感のスコアの改善に反映される、態様114または115に記載の使用のための5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1436】

117.

ネガティブ思考の前記減少または消失が、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から1日目、例えば約24時間後の、少なくともBDRS項目の無価値感；無力感及び絶望感；及び／または罪責感のスコアの改善に反映される、態様114～116に記載の使用のための5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1437】

118.

ネガティブ思考の前記減少または消失が、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から7日目の、少なくともBDRS項目の無価値感；無力感及び絶望感；及び／または罪責感のスコアの改善に反映される、態様114～117に記載の使用のための5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1438】

119.

ネガティブ思考の前記減少または消失が、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から14日目の、少なくともBDRS項目の無価値感；無力感及び絶望感；及び／または罪責感のスコアの改善に反映される、態様114～118に記載の使用のための5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1439】

120.

ネガティブ思考の前記減少または消失が、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から28日目の、少なくともBDRS項目の無価値感；無力感及び絶望感；及び／または罪責感のスコアの改善に反映される、態様114～119に記載の使用のための5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1440】

121.

BDRS項目の無価値感；無力感及び絶望感；及び／または罪責感のスコアの改善に反

10

20

30

40

50

映されるネガティブ思考の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる、態様114または115に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1441】

122.

BDRS項目の無価値感；無力感及び絶望感；及び／または罪責感のスコアの改善に反映されるネガティブ思考の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで持続する、態様121に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1442】

123.

BDRS項目の無価値感；無力感及び絶望感；及び／または罪責感のスコアの改善に反映されるネガティブ思考の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも14日後まで持続する、態様121に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1443】

124.

BDRS項目の無価値感；無力感及び絶望感；及び／または罪責感のスコアの改善に反映されるネガティブ思考の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも28日後まで持続する、態様121に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1444】

125.

ネガティブ思考の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後の、少なくともMADRS項目の悲観的思考のスコアの改善に反映される、態様114115に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1445】

126.

ネガティブ思考の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から1日目、例えば約24時間後の、少なくともMADRS項目の悲観的思考のスコアの改善に反映される、態様114、115または125に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1446】

127.

ネガティブ思考の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から7日目の、少なくともMADRS項目の悲観的思考のスコアの改善に反映される、態様114、115、125または126に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1447】

128.

ネガティブ思考の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から14日目の、少なくともMADRS項目の悲観的思考のスコアの改善に反映される、態様114、115または125～127に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1448】

129.

ネガティブ思考の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から28日目の、少なくともMADRS項目の悲観的思考のスコアの改善に反映される、態様114、115または125～128に記載の使用のための5-

10

20

30

40

50

M e O - D M T またはその薬学的に許容可能な塩。

【1 4 4 9】

1 3 0 .

M A D R S 項目の悲観的思考のスコアの改善に反映されるネガティブ思考の前記減少または消失が、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約 2 時間以内に生じる、態様 1 1 4 または 1 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可能な塩。

【1 4 5 0】

1 3 1 .

M A D R S 項目の悲観的思考のスコアの改善に反映されるネガティブ思考の前記減少または消失が、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも 6 日後まで持続する、態様 1 3 0 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可能な塩。

【1 4 5 1】

1 3 2 .

M A D R S 項目の悲観的思考のスコアの改善に反映されるネガティブ思考の前記減少または消失が、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも 1 4 日後まで持続する、態様 1 3 0 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可能な塩。

【1 4 5 2】

1 3 3 .

M A D R S 項目の悲観的思考のスコアの改善に反映されるネガティブ思考の前記減少または消失が、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも 2 8 日後まで持続する、態様 1 3 0 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可能な塩。

【1 4 5 3】

1 3 4 .

ネガティブ思考の前記減少または消失が、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約 2 時間後の、少なくとも B P R S 項目の罪責感のスコアの改善に反映される、態様 1 1 4 または 1 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可能な塩。

【1 4 5 4】

1 3 5 .

ネガティブ思考の前記減少または消失が、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から 1 日目、例えば約 2 4 時間後の、少なくとも B P R S 項目の罪責感のスコアの改善に反映される、態様 1 1 4、1 1 5 または 1 3 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可能な塩。

【1 4 5 5】

1 3 6 .

ネガティブ思考の前記減少または消失が、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から 7 日目の、少なくとも B P R S 項目の罪責感のスコアの改善に反映される、態様 1 1 4、1 1 5、1 3 4 または 1 3 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可能な塩。

【1 4 5 6】

1 3 7 .

ネガティブ思考の前記減少または消失が、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から 1 4 日目の、少なくとも B P R S 項目の罪責感のスコアの改善に反映される、態様 1 1 4、1 1 5 または 1 3 4 ~ 1 3 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可能な塩。

【1 4 5 7】

10

20

30

40

50

138.

ネガティブ思考の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から28日目の、少なくともBPRS項目の罪責感のスコアの改善に反映される、態様114、115または134～137に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1458】

139.

BPRS項目の罪責感のスコアの改善に反映されるネガティブ思考の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる、態様114または115に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

10

【1459】

140.

BPRS項目の罪責感のスコアの改善に反映されるネガティブ思考の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで持続する、態様139に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1460】

141.

BPRS項目の罪責感のスコアの改善に反映されるネガティブ思考の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも14日後まで持続する、態様139に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

20

【1461】

142.

BPRS項目の罪責感のスコアの改善に反映されるネガティブ思考の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも28日後まで持続する、態様139に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1462】

30

143.

前記患者がネガティブ思考をわずらっており、ネガティブ思考の改善が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後の、臨床全般印象度-重症度(CGI-S)スコアの減少に反映される、態様114または115に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1463】

144.

前記患者がネガティブ思考をわずらっており、ネガティブ思考の改善が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から1日目、例えば約24時間後の、臨床全般印象度-重症度(CGI-S)スコアの減少に反映される、態様114、115または143に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

40

【1464】

145.

前記患者がネガティブ思考をわずらっており、ネガティブ思考の改善が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から7日目の、臨床全般印象度-重症度(CGI-S)スコアの減少に反映される、態様114、115、143または144に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1465】

146.

50

前記患者がネガティブ思考をわずらっており、ネガティブ思考の改善が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から14日目の、臨床全般印象度－重症度（CGI－S）スコアの減少に反映される、態様114、115または143～145に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1466】

147.

前記患者がネガティブ思考をわずらっており、ネガティブ思考の改善が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から28日目の、臨床全般印象度－重症度（CGI－S）スコアの減少に反映される、態様114、115または143～146に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1467】

148.

前記患者がネガティブ思考をわずらっており、臨床全般印象度－重症度（CGI－S）スコアの減少に反映されるネガティブ思考の改善が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる、態様1～113に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1468】

149.

臨床全般印象度－重症度（CGI－S）スコアの減少に反映されるネガティブ思考の前記改善が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで持続する、態様148に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1469】

150.

臨床全般印象度－重症度（CGI－S）スコアの減少に反映されるネガティブ思考の前記改善が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも14日後まで持続する、態様148に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1470】

151.

臨床全般印象度－重症度（CGI－S）スコアの減少に反映されるネガティブ思考の前記改善が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも28日後まで持続する、態様148に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1471】

152.

前記患者が不安をわずらっており、前記治療が前記不安を減少または消失させる、態様1～151に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1472】

153.

不安の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から2時間後の、少なくともBDRS項目の不安のスコアの改善に反映される、態様152に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1473】

154.

不安の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から1日目、例えば約24時間後の、少なくともBDRS項目の不安のスコアの改善に反映される、態様152または153に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1474】

155.

不安の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から7日目の、少なくともBDRS項目の不安のスコアの改善に反映される、態様152～154に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1475】

156.

不安の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から14日目の、少なくともBDRS項目の不安のスコアの改善に反映される、態様152～155に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1476】

157.

不安の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から28日目の、少なくともBDRS項目の不安のスコアの改善に反映される、態様152～156に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1477】

158.

BDRS項目の不安のスコアの改善に反映される不安の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる、態様152に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1478】

159.

BDRS項目の不安のスコアの改善に反映される不安の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで持続する、態様158に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1479】

160.

BDRS項目の不安のスコアの改善に反映される不安の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも14日後まで持続する、態様158に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1480】

161.

BDRS項目の不安のスコアの改善に反映される不安の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも28日後まで持続する、態様158に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1481】

162.

不安の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後の、少なくともBPRS項目の不安のスコアの改善に反映される、態様152に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1482】

163.

不安の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から1日目、例えば約24時間後の、少なくともBPRS項目の不安のスコアの

10

20

30

40

50

改善に反映される、態様 1 5 2 または 1 6 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可能な塩。

【1 4 8 3】

1 6 4 .

不安の前記減少または消失が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から 7 日目の、少なくとも BPRS 項目の不安のスコアの改善に反映される、態様 1 5 2、1 6 2 または 1 6 3 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1 4 8 4】

1 6 5 .

不安の前記減少または消失が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から 1 4 日目の、少なくとも BPRS 項目の不安のスコアの改善に反映される、態様 1 5 2 または 1 6 2 ~ 1 6 4 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1 4 8 5】

1 6 6 .

不安の前記減少または消失が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から 2 8 日目の、少なくとも BPRS 項目の不安のスコアの改善に反映される、態様 1 5 2 または 1 6 2 ~ 1 6 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可能な塩。

【1 4 8 6】

1 6 7 .

BPRS 項目の不安のスコアの改善に反映される不安の前記減少または消失が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約 2 時間以内に生じる、態様 1 5 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可能な塩。

【1 4 8 7】

1 6 8 .

BPRS 項目の不安のスコアの改善に反映される不安の前記減少または消失が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも 6 日後まで持続する、態様 1 6 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可能な塩。

【1 4 8 8】

1 6 9 .

BPRS 項目の不安のスコアの改善に反映される不安の前記減少または消失が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも 1 4 日後まで持続する、態様 1 6 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可能な塩。

【1 4 8 9】

1 7 0 .

BPRS 項目の不安のスコアの改善に反映される不安の前記減少または消失が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも 2 8 日後まで持続する、態様 1 6 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可能な塩。

【1 4 9 0】

1 7 1 .

前記患者が不安をわずらっており、不安の改善が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約 2 時間後の、臨床全般印象度-重症度 (CGI-S) スコアの減少に反映される、態様 1 5 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可能な塩。

【1 4 9 1】

10

20

30

40

50

172.

前記患者が不安をわずらっており、不安の改善が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から1日目、例えば約24時間後の、臨床全般印象度－重症度（CGI－S）スコアの減少に反映される、態様152または171に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1492】

173.

前記患者が不安をわずらっており、不安の改善が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から7日目の、臨床全般印象度－重症度（CGI－S）スコアの減少に反映される、態様152、171または172に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1493】

174.

前記患者が不安をわずらっており、不安の改善が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から14日目の、臨床全般印象度－重症度（CGI－S）スコアの減少に反映される、態様152または171～173に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1494】

175.

前記患者が不安をわずらっており、不安の改善が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から28日目の、臨床全般印象度－重症度（CGI－S）スコアの減少に反映される、態様152または171～174に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1495】

176.

前記患者が不安をわずらっており、臨床全般印象度－重症度（CGI－S）スコアの減少に反映される不安の改善が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる、態様1～151に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1496】

177.

臨床全般印象度－重症度（CGI－S）スコアの減少に反映される不安の前記改善が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで持続する、態様176に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1497】

178.

臨床全般印象度－重症度（CGI－S）スコアの減少に反映される不安の前記改善が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも14日後まで持続する、態様176に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1498】

179.

臨床全般印象度－重症度（CGI－S）スコアの減少に反映される不安の前記改善が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも28日後まで持続する、態様176に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1499】

180.

前記患者が認知機能不全をわずらっており、前記治療が前記認知機能不全を減少または

10

20

30

40

50

消失させる、態様 1 ～ 179 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1500】

181.

認知機能不全の前記減少または消失が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約 2 時間後の、少なくとも BDRS 項目の集中及び記憶の機能障害のスコアの改善に反映される、態様 180 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1501】

182.

認知機能不全の前記減少または消失が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から 1 日目、例えば約 24 時間後の、少なくとも BDRS 項目の集中及び記憶の機能障害のスコアの改善に反映される、態様 180 または 181 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1502】

183.

認知機能不全の前記減少または消失が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から 7 日目の、少なくとも BDRS 項目の集中及び記憶の機能障害のスコアの改善に反映される、態様 180 ～ 182 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1503】

184.

認知機能不全の前記減少または消失が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から 14 日目の、少なくとも BDRS 項目の集中及び記憶の機能障害のスコアの改善に反映される、態様 180 ～ 183 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1504】

185.

認知機能不全の前記減少または消失が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から 28 日目の、少なくとも BDRS 項目の集中及び記憶の機能障害のスコアの改善に反映される、態様 180 ～ 184 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1505】

186.

BDRS 項目の集中及び記憶の機能障害のスコアの改善に反映される認知機能不全の前記減少または消失が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約 2 時間以内に生じる、態様 180 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1506】

187.

BDRS 項目の集中及び記憶の機能障害のスコアの改善に反映される認知機能不全の前記減少または消失が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも 6 日後まで持続する、態様 186 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1507】

188.

BDRS 項目の集中及び記憶の機能障害のスコアの改善に反映される認知機能不全の前記減少または消失が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも 14 日後まで持続する、態様 186 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

10

20

30

40

50

【1508】

189.

BDRS項目の集中及び記憶の機能障害のスコアの改善に反映される認知機能不全の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも28日後まで持続する、態様186に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1509】

190.

認知機能不全の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後の、少なくともMADRS項目の集中困難のスコアの改善に反映される、態様180に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

10

【1510】

191.

認知機能不全の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から1日目、例えば約24時間後の、少なくともMADRS項目の集中困難のスコアの改善に反映される、態様180または190に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1511】

192.

認知機能不全の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から7日目の、少なくともMADRS項目の集中困難のスコアの改善に反映される、態様180、190または191に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

20

【1512】

193.

認知機能不全の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から14日目の、少なくともMADRS項目の集中困難のスコアの改善に反映される、態様180または190～192に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

30

【1513】

194.

認知機能不全の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から28日目の、少なくともMADRS項目の集中困難のスコアの改善に反映される、態様180または190～193に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1514】

195.

MADRS項目の集中困難のスコアの改善に反映される認知機能不全の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる、態様180に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

40

【1515】

196.

MADRS項目の集中困難のスコアの改善に反映される認知機能不全の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで持続する、態様195に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1516】

197.

50

M A D R S 項目の集中困難のスコアの改善に反映される認知機能不全の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも14日後まで持続する、態様195に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1517】

198.

M A D R S 項目の集中困難のスコアの改善に反映される認知機能不全の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも28日後まで持続する、態様195に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1518】

199.

前記患者が認知機能不全をわずらっており、認知機能不全の改善が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後の、臨床全般印象度-重症度(CGI-S)スコアの減少に反映される、態様180に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1519】

200.

前記患者が認知機能不全をわずらっており、認知機能不全の改善が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から1日目、例えば約24時間後の、臨床全般印象度-重症度(CGI-S)スコアの減少に反映される、態様180または199に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1520】

201.

前記患者が認知機能不全をわずらっており、認知機能不全の改善が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から7日目の、臨床全般印象度-重症度(CGI-S)スコアの減少に反映される、態様180、199または200に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1521】

202.

前記患者が認知機能不全をわずらっており、認知機能不全の改善が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から14日目の、臨床全般印象度-重症度(CGI-S)スコアの減少に反映される、態様180または199~201に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1522】

203.

前記患者が認知機能不全をわずらっており、認知機能不全の改善が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から28日目の、臨床全般印象度-重症度(CGI-S)スコアの減少に反映される、態様180または199~202に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1523】

204.

前記患者が認知機能不全をわずらっており、臨床全般印象度-重症度(CGI-S)スコアの減少に反映される認知機能不全の改善が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる、態様1~179に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1524】

205.

臨床全般印象度-重症度(CGI-S)スコアの減少に反映される認知機能不全の前記改善が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも

10

20

30

40

50

6日後まで持続する、態様204に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1525】

206.

臨床全般印象度－重症度（CGI－S）スコアの減少に反映される認知機能不全の前記改善が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも14日後まで持続する、態様204に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1526】

207.

臨床全般印象度－重症度（CGI－S）スコアの減少に反映される認知機能不全の前記改善が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも28日後まで持続する、態様204に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1527】

208.

前記患者が社会的／感情的引きこもりまたは離隔をわずらっており、前記治療が前記社会的／感情的引きこもりまたは離隔を減少または消失させる、態様1～207に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1528】

209.

前記治療が、アンヘドニア、感情的引きこもり、及び情動平板化のうちの少なくとも1つを減少または消失させる、態様208に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1529】

210.

社会的／感情的引きこもりまたは離隔の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後の、少なくともBDRS項目のアンヘドニア、感情的引きこもり、及び／または情動平板化のスコアの改善に反映される、態様208または209に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1530】

211.

社会的／感情的引きこもりまたは離隔の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から1日目、例えば約24時間後の、少なくともBDRS項目のアンヘドニア、感情的引きこもり、及び／または情動平板化のスコアの改善に反映される、態様208～210に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1531】

212.

社会的／感情的引きこもりまたは離隔の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から7日目の、少なくともBDRS項目のアンヘドニア、感情的引きこもり、及び／または情動平板化のスコアの改善に反映される、態様208～211に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1532】

213.

社会的／感情的引きこもりまたは離隔の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から14日目の、少なくともBDRS項目のアンヘドニア、感情的引きこもり、及び／または情動平板化のスコアの改善に反映される、

10

20

30

40

50

態様 208～212 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1533】

214.

社会的／感情的引きこもりまたは離隔の前記減少または消失が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から 28 日目の、少なくとも BDRS 項目のアンヘドニア、感情的引きこもり、及び／または情動平板化のスコアの改善に反映される、態様 208～213 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1534】

215.

BDRS 項目のアンヘドニア、感情的引きこもり、及び／または情動平板化のスコアの改善に反映される社会的／感情的引きこもりまたは離隔の前記減少または消失が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約 2 時間以内に生じる、態様 208 または 209 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1535】

216.

BDRS 項目のアンヘドニア、感情的引きこもり、及び／または情動平板化のスコアの改善に反映される社会的／感情的引きこもりまたは離隔の前記減少または消失が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも 6 日後まで持続する、態様 215 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1536】

217.

BDRS 項目のアンヘドニア、感情的引きこもり、及び／または情動平板化のスコアの改善に反映される社会的／感情的引きこもりまたは離隔の前記減少または消失が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも 14 日後まで持続する、態様 215 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1537】

218.

BDRS 項目のアンヘドニア、感情的引きこもり、及び／または情動平板化のスコアの改善に反映される社会的／感情的引きこもりまたは離隔の前記減少または消失が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも 28 日後まで持続する、態様 215 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1538】

219.

社会的／感情的引きこもりまたは離隔の前記減少または消失が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約 2 時間後の、少なくとも MADRS 項目の感情消失のスコアの改善に反映される、態様 208 または 209 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1539】

220.

社会的／感情的引きこもりまたは離隔の前記減少または消失が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から 1 日目、例えば約 24 時間後の、少なくとも MADRS 項目の感情消失のスコアの改善に反映される、態様 208、209 または 219 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1540】

2 2 1 .

社会的／感情的引きこもりまたは離隔の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から7日目の、少なくともMADRS項目の感情消失のスコアの改善に反映される、態様208、209、219または220に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1 5 4 1】

2 2 2 .

社会的／感情的引きこもりまたは離隔の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から14日目の、少なくともMADRS項目の感情消失のスコアの改善に反映される、態様208、209または219～221に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

10

【1 5 4 2】

2 2 3 .

社会的／感情的引きこもりまたは離隔の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から28日目の、少なくともMADRS項目の感情消失のスコアの改善に反映される、態様208、209または219～222に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1 5 4 3】

2 2 4 .

MADRS項目の感情消失のスコアの改善に反映される社会的／感情的引きこもりまたは離隔の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる、態様208または209に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

20

【1 5 4 4】

2 2 5 .

MADRS項目の感情消失のスコアの改善に反映される社会的／感情的引きこもりまたは離隔の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで持続する、態様224に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1 5 4 5】

30

2 2 6 .

MADRS項目の感情消失のスコアの改善に反映される社会的／感情的引きこもりまたは離隔の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも14日後まで持続する、態様224に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1 5 4 6】

2 2 7 .

MADRS項目の感情消失のスコアの改善に反映される社会的／感情的引きこもりまたは離隔の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも28日後まで持続する、態様224に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

40

【1 5 4 7】

2 2 8 .

社会的／感情的引きこもりまたは離隔の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後の、少なくともBPRS項目の感情的引きこもりのスコアの改善に反映される、態様208または209に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1 5 4 8】

2 2 9 .

社会的／感情的引きこもりまたは離隔の前記減少または消失が、5-MeO-DMTま

50

たはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から1日目、例えば約24時間後の、少なくともBPRS項目の感情的引きこもりのスコアの改善に反映される、態様208、209または228に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1549】

230.

社会的／感情的引きこもりまたは離隔の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から7日目の、少なくともBPRS項目の感情的引きこもりのスコアの改善に反映される、態様208、209、228または229に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1550】

231.

社会的／感情的引きこもりまたは離隔の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から14日目の、少なくともBPRS項目の感情的引きこもりのスコアの改善に反映される、態様208、209または228～230に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1551】

232.

社会的／感情的引きこもりまたは離隔の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から28日目の、少なくともBPRS項目の感情的引きこもりのスコアの改善に反映される、態様208、209または228～231に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1552】

233.

BPRS項目の感情的引きこもりのスコアの改善に反映される社会的／感情的引きこもりまたは離隔の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる、態様208または209に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1553】

234.

BPRS項目の感情的引きこもりのスコアの改善に反映される社会的／感情的引きこもりまたは離隔の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで持続する、態様233に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1554】

235.

BPRS項目の感情的引きこもりのスコアの改善に反映される社会的／感情的引きこもりまたは離隔の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも14日後まで持続する、態様233に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1555】

236.

BPRS項目の感情的引きこもりのスコアの改善に反映される社会的／感情的引きこもりまたは離隔の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも28日後まで持続する、態様233に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1556】

237.

社会的／感情的引きこもりまたは離隔の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後の、少なくともBPRS項目の情動鈍麻のスコアの改善に反映される、態様208または209に記載の使用のための5

10

20

30

40

50

－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1557】

238.

社会的／感情的引きこもりまたは離隔の前記減少または消失が、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から1日目、例えば約24時間後の、少なくともBPRS項目の情動鈍麻のスコアの改善に反映される、態様208、209または237に記載の使用のための5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1558】

239.

社会的／感情的引きこもりまたは離隔の前記減少または消失が、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から7日目の、少なくともBPRS項目の情動鈍麻のスコアの改善に反映される、態様208、209、237または238に記載の使用のための5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1559】

240.

社会的／感情的引きこもりまたは離隔の前記減少または消失が、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から14日目の、少なくともBPRS項目の情動鈍麻のスコアの改善に反映される、態様208、209または237～239に記載の使用のための5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1560】

241.

社会的／感情的引きこもりまたは離隔の前記減少または消失が、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から28日目の、少なくともBPRS項目の情動鈍麻のスコアの改善に反映される、態様208、209または237～240に記載の使用のための5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1561】

242.

BPRS項目の情動鈍麻のスコアの改善に反映される社会的／感情的引きこもりまたは離隔の前記減少または消失が、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる、態様208または209に記載の使用のための5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1562】

243.

BPRS項目の情動鈍麻のスコアの改善に反映される社会的／感情的引きこもりまたは離隔の前記減少または消失が、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで持続する、態様242に記載の使用のための5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1563】

244.

BPRS項目の情動鈍麻のスコアの改善に反映される社会的／感情的引きこもりまたは離隔の前記減少または消失が、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも14日後まで持続する、態様242に記載の使用のための5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1564】

245.

BPRS項目の情動鈍麻のスコアの改善に反映される社会的／感情的引きこもりまたは離隔の前記減少または消失が、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも28日後まで持続する、態様242に記載の使用のための5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1565】

10

20

30

40

50

246.

前記患者が社会的／感情的引きこもりまたは離隔をわずらっており、社会的／感情的引きこもりまたは離隔の改善が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後の、臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの減少に反映される、態様208または209に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1566】

247.

前記患者が社会的／感情的引きこもりまたは離隔をわずらっており、社会的／感情的引きこもりまたは離隔の改善が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から1日目、例えば約24時間後の、臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの減少に反映される、態様208、209または246に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1567】

248.

前記患者が社会的／感情的引きこもりまたは離隔をわずらっており、社会的／感情的引きこもりまたは離隔の改善が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から7日目の、臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの減少に反映される、態様208、209、246または247に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1568】

249.

前記患者が社会的／感情的引きこもりまたは離隔をわずらっており、社会的／感情的引きこもりまたは離隔の改善が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から14日目の、臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの減少に反映される、態様208、209または246～248に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1569】

250.

前記患者が社会的／感情的引きこもりまたは離隔をわずらっており、社会的／感情的引きこもりまたは離隔の改善が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から28日目の、臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの減少に反映される、態様208、209または246～249に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1570】

251.

前記患者が社会的／感情的引きこもりまたは離隔をわずらっており、臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの減少に反映される社会的／感情的引きこもりまたは離隔の改善が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる、態様1～207に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1571】

252.

臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの減少に反映される社会的／感情的引きこもりまたは離隔の前記改善が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで持続する、態様251に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1572】

253.

臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの減少に反映される社会的／感情的引き

10

20

30

40

50

こもりまたは離隔の前記改善が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも14日後まで持続する、態様251に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1573】

254.

臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの減少に反映される社会的／感情的引きこもりまたは離隔の前記改善が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも28日後まで持続する、態様251に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1574】

255.

前記治療が自殺念慮を減少または消失させる、態様1～254に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1575】

256.

自殺念慮の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後の、少なくともBDRS項目の自殺念慮のスコアの改善に反映される、態様255に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1576】

257.

自殺念慮の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から1日目、例えば約24時間後の、少なくともBDRS項目の自殺念慮のスコアの改善に反映される、態様255または256に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1577】

258.

自殺念慮の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から7日目の、少なくともBDRS項目の自殺念慮のスコアの改善に反映される、態様255～257に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1578】

259.

自殺念慮の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から14日目の、少なくともBDRS項目の自殺念慮のスコアの改善に反映される、態様255～258に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1579】

260.

自殺念慮の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から28日目の、少なくともBDRS項目の自殺念慮のスコアの改善に反映される、態様255～259に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1580】

261.

BDRS項目の自殺念慮のスコアの改善に反映される自殺念慮の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる、態様255に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1581】

262.

BDRS 項目の自殺念慮のスコアの改善に反映される自殺念慮の前記減少または消失が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで持続する、態様261に記載の使用のための5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1582】

263.

BDRS 項目の自殺念慮のスコアの改善に反映される自殺念慮の前記減少または消失が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも14日後まで持続する、態様261に記載の使用のための5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

10

【1583】

264.

BDRS 項目の自殺念慮のスコアの改善に反映される自殺念慮の前記減少または消失が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも28日後まで持続する、態様261に記載の使用のための5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1584】

265.

自殺念慮の前記減少または消失が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後の、少なくともMADRS 項目の自殺思考のスコアの改善に反映される、態様255に記載の使用のための5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

20

【1585】

266.

自殺念慮の前記減少または消失が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から1日目、例えば約24時間後の、少なくともMADRS 項目の自殺思考のスコアの改善に反映される、態様255または265に記載の使用のための5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1586】

30

267.

自殺念慮の前記減少または消失が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から7日目の、少なくともMADRS 項目の自殺思考のスコアの改善に反映される、態様255、265または266に記載の使用のための5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1587】

268.

自殺念慮の前記減少または消失が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から14日目の、少なくともMADRS 項目の自殺思考のスコアの改善に反映される、態様255または265～267に記載の使用のための5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

40

【1588】

269.

自殺念慮の前記減少または消失が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から28日目の、少なくともMADRS 項目の自殺思考のスコアの改善に反映される、態様255または265～268に記載の使用のための5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1589】

270.

MADRS 項目の自殺思考のスコアの改善に反映される自殺念慮の前記減少または消失

50

が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる、態様255に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1590】

271.

MADRS項目の自殺思考のスコアの改善に反映される自殺念慮の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで持続する、態様270に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1591】

272.

MADRS項目の自殺思考のスコアの改善に反映される自殺念慮の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも14日後まで持続する、態様270に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1592】

273.

MADRS項目の自殺思考のスコアの改善に反映される自殺念慮の前記減少または消失が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも28日後まで持続する、態様270に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1593】

274.

前記患者が自殺念慮をわずらっており、自殺念慮の改善が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間後の、臨床全般印象度-重症度(CGI-S)スコアの減少に反映される、態様255に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1594】

275.

前記患者が自殺念慮をわずらっており、自殺念慮の改善が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から1日目、例えば約24時間後の、臨床全般印象度-重症度(CGI-S)スコアの減少に反映される、態様255または274に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1595】

276.

前記患者が自殺念慮をわずらっており、自殺念慮の改善が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から7日目の、臨床全般印象度-重症度(CGI-S)スコアの減少に反映される、態様255、274または275に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1596】

277.

前記患者が自殺念慮をわずらっており、自殺念慮の改善が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から14日目の、臨床全般印象度-重症度(CGI-S)スコアの減少に反映される、態様255または274~276に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1597】

278.

前記患者が自殺念慮をわずらっており、自殺念慮の改善が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から28日目の、臨床全般印象度-重症度(CGI-S)スコアの減少に反映される、態様255または274~277に記載の使用のため

10

20

30

40

50

の 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1598】

279.

前記患者が自殺念慮をわずらっており、臨床全般印象度－重症度（CGI－S）スコアの減少に反映される自殺念慮の改善が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から約2時間以内に生じる、態様1～254に記載の使用のための5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1599】

280.

臨床全般印象度－重症度（CGI－S）スコアの減少に反映される自殺念慮の前記改善が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも6日後まで持続する、態様279に記載の使用のための5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1600】

281.

臨床全般印象度－重症度（CGI－S）スコアの減少に反映される自殺念慮の前記改善が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも14日後まで持続する、態様279に記載の使用のための5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1601】

282.

臨床全般印象度－重症度（CGI－S）スコアの減少に反映される自殺念慮の前記改善が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から少なくとも28日後まで持続する、態様279に記載の使用のための5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1602】

283.

前記治療が、精神病症状、神経過敏、不安定さ、運動衝動の増加、発話の増加、激越のうちの少なくとも1つを低減または消失させる、態様1～282に記載の使用のための5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1603】

284.

前記患者が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から48時間後まで授乳を中止するよう勧告される泌乳中の女性である、態様1～283に記載の使用のための5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1604】

285.

前記患者が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から24時間後まで授乳を中止するよう勧告される泌乳中の女性である、態様1～283に記載の使用のための5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1605】

286.

前記患者が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から6時間後まで授乳を中止するよう勧告される泌乳中の女性である、態様1～283に記載の使用のための5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

【1606】

287.

前記患者が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から3時間後まで授乳を中止するよう勧告される授乳中の母親である、請求項1～283のいずれかに記載の使用のための5-MeO-DMT またはその薬学的に許容可能な塩。

10

20

30

40

50

【1607】

288.

前記患者が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩の最終投与から2時間後まで授乳を中止するよう勧告される泌乳中の女性である、態様1～283に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1608】

289.

前記治療が、母性機能を改善する、態様1～288に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1609】

290.

前記改善が、セルフケア、乳児ケア、母子の交流、母親の心理学的ウェルビーイング、社会的支援、管理、及び適応から選択される、1つ以上、特に2つ以上の、バーキン母性機能指標(BIMF)による機能ドメインに関連する、態様289に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【1610】

291.

前記BIMFスコアが、10%以上、好ましくは20%以上改善される、態様289または290に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容可能な塩。

【実施例】

【1611】

以下の実施例は、本発明の理解を助けるために掲載するものであり、その後続く特許請求の範囲に記載される本発明を何らかのかたちで限定することを意図しておらず、そのように解釈されてはならない。

【1612】

実施例1：5-MeO-DMTエアロゾルの生成及び投与

ステップ1：吸入によりボランティアまたは患者に投与される5-MeO-DMT遊離塩基の目標投与量が溶液体積200 μ lに含まれるように、5-MeO-DMT遊離塩基の100%エタノール中ストック溶液を容量フラスコ内で調製する。典型的な目標投与量は、5-MeO-DMT 1mg～25mgである。例えば、5-MeO-DMT 18mgの目標投与量の場合、90mgの5-MeO-DMTを100%のエタノールに溶解させて、1mlの最終溶液体積にする。その後、ストック溶液のアリコートは以後の使用までバイアル中で保管してよい。

【1613】

ステップ2：200 μ lの溶液をドリップパッド入りドージングカプセル(Storz & Bickel, Germany)に移し、次いでドージングカプセルの蓋を閉じる。

【1614】

ステップ3：5-MeO-DMTエタノール溶液を充填したドージングカプセルを、55℃に設定した温度で予熱した第1のVolcano Medic Vaporizerの充填チャンバに移す。次いで、気化器の空気流を、事前に設定した約12l/分の速度で60秒間オンに切り替える。加熱された空気がドージングカプセルに流れてエタノールを蒸発させ、目標投与量の5-MeO-DMTがステンレス鋼ワイヤメッシュを覆う薄層としてカプセル内に残る。ドージングカプセルの正確な調製は、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増加が5-MeO-DMTの目標投与量にほぼ等しいことを実証することによって確認することができる。

【1615】

ステップ4：調製したドージングカプセルを充填チャンバから取り出す。これを次に、210℃に設定した温度で予熱済みの第2のVolcano Medic Vaporizerの充填チャンバに移し、空気流を少なくとも5分間オンにしてから、移送の直前にオフにする。バルブ付きの吸入バルーン(Storz & Bickel, Germany)

10

20

30

40

50

を充填チャンバのソケットに取り付け、充填チャンバを強く閉じ、その直後に、事前に設定した約12 L／分の流量でちょうど15秒間だけ空気流をオンに切り替え、次いでオフにする。これにより、5-MeO-DMTの全用量をエアロゾル化させ、吸入バルーン内の約3リットルの空気中に分布させることができる。5-MeO-DMTの正確なエアロゾル化は、カプセル重量がほぼその初期重量に戻ったことを実証することによって確認することができる。

【1616】

ステップ5：次に、バルーンを充填チャンバから切り離すことで、バルブが自動的に閉じる。マウスピースをバルーンに取り付けた後、ボランティアまたは患者にエアロゾルを即時投与する準備が整う。

10

【1617】

ステップ6：投与の準備として、患者は、まず1～2回の深い吸入と完全な呼気を行い、この手順を深い呼気で終了するよう求められる。次に、マウスピースを唇にしっかりと押し付けた状態で、吸入バルーンの全量を1回の吸入で吸入し、10（±2.5）秒間息を止め、続いて通常の呼気を行う。吸入処置を完了した後、患者は横になるように指示される。

【1618】

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

20

【1619】

実施例2：高純度の5-MeO-DMTの調製

5-MeO-DMT（2.0 g）を35～40℃のMTBE（4 mL、2.0倍容）に溶解させ、その後、30分かけて室温まで冷却した。室温で50分間攪拌した後、結晶化が観察されなかったため、バッチ温度を30分かけて7～12℃に低下させた。7～12℃で10分間攪拌した後、結晶化が起こった。その後、7～12℃で1時間攪拌した後、バッチを濾過した。7～12℃のMTBE（1 mL、0.5倍容）で洗浄した後、バッチを3.5時間にわたり真空引き乾燥させ、淡いオレンジ色の固体1.02 g（回収率50%）を得た。単離された固体の純度を、WO2020／169850A1に記載のようにHPLCによって分析した。純度は99.74面積%であると分かった。

30

【1620】

分析結果はさらに、個々の不純物のレベルが0.10面積%未満であったことを示している。サンプルの溶媒分析は、17 ppmのMTBEレベルを示した。

【1621】

実施例3：5-MeO-DMT臭化水素酸塩の調製

5-MeO-DMT HBrを100 mgスケールで調製した。

【1622】

5-MeO-DMT遊離塩基を酢酸イソプロピル（10倍容）と混合し、得られた5-MeO-DMT溶液を50℃に加熱した。HBrを単一アリコートで投入した（エタノール中1 M、1当量）。混合物の温度を保ち、3時間平衡化した。

40

【1623】

1時間後、懸濁液が生じた。この懸濁液を最終的に室温まで冷却し、18時間平衡化した。固体を濾過により単離し、40℃で18時間真空乾燥した。

【1624】

灰白色の結晶性物質を得た。

【1625】

この塩は、174℃の融点を有し、Cu Kα線を使用して測定して、 $14.5^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $16.7^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $17.0^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $20.6^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $20.7^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $21.4^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $24.2^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $24.8^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $25.3^{\circ}2\theta$

50

$\pm 0.2^\circ 2\theta$ 、 $27.4^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ にピークを含むX線回折パターンによって特徴付けられる。

【1626】

実施例4：死後ヒト脳膜調製物における中枢5-HT1A及び5-HT2A受容体の阻害定数の判定

本試験では、放射性リガンド結合技法を使用して、それぞれ海馬及び前頭皮質からの死後ヒト脳組織における、5-HT1A及び5-HT2A受容体に対する3つのサイケデリックス被験化合物（サイロシン、DMT及び5-MeO-DMT）の親和性を判定した。

【1627】

ヒト脳サンプルは、Edinburgh Sudden Death Brain Bankから入手した。全てのドナーは、昏睡、精神医学的障害または神経学的障害の既往歴がない65歳未満の突然死であり、死後経過時間が72時間以下であった。

【1628】

死後ヒト海馬における5-HT1A受容体への結合

モーター駆動のテフロン内筒（120rpmで12ストローク）を使用して、海馬を氷冷0.25Mスクロース（1:30w/v）中でホモジナイズした。ミエリン及び細胞破片を1,000gで10分間の遠心処理によって除去した。上清を氷上で保管し、ペレットを0.25Mスクロース（1:15w/v）中で再ホモジナイズし、750gで10分間遠心処理した。上清を合わせ、密閉ガラス/テフロンホモジナイザー（12ストローク、800rpm）を使用して氷冷膜調製緩衝液で希釈し（1:100w/v）、20,500gで10分間遠心処理した。ペレットを氷冷膜調製緩衝液に再懸濁させ、37℃で10分間インキュベートした後、20,500gで10分間遠心処理した。ペレットを再懸濁し、最後にもう一度遠心処理して、組織を洗浄した（20,500xgで10分間）。次いで、組織の湿潤重量3.125mg/mlに相当する組織濃度で、得られたペレットを氷冷アッセイ緩衝液に再懸濁した。全ての遠心処理を4℃で実施した。膜調製緩衝液は、50mM Tris-HCl（pH7.7）、4mM CaCl₂、及び0.1%アスコルビン酸からなるものであった。アッセイ緩衝液は、50mM Tris（pH7.7）、4mM CaCl₂、0.1%アスコルビン酸、及び10μMパルギリンからなるものであった。

【1629】

飽和結合分析では、海馬膜（400μl；組織湿潤重量1.25mg/チューブに相当）を、0.075~9.6nM [³H] 8-OH-DPAT 50μl、及びアッセイ緩衝液50μl（総結合）または1μM WAY 100635 50μl（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。洗浄緩衝液は、50mM Tris（pH7.7）からなるものであった。

【1630】

ディスプレイメントアッセイでは、海馬膜（400μl；組織湿潤重量1.25mg/チューブに相当）を、0.6nM [³H] 8-OH-DPAT 50μl、及びアッセイ緩衝液50μl（総結合）、または1μM WAY 100635 50μl（非特異的結合）、または1~10000nMの10種の濃度のうちの1つにおける被験化合物のうちの1つ50μlのいずれかと共に、25℃で30分間インキュベートした。

【1631】

Skatronセルハーベスターを使用して、0.5%ポリエチレンジイミン（PEI）に予め浸漬したSkatron 11731フィルターを通した真空濾過により、膜結合放射能を回収した。フィルターを氷冷洗浄緩衝液で迅速に洗浄し（洗浄設定0、9、9）、液体シンチレーション計数（1mlのPackard MV Goldシンチレーター）によって放射能を判定した。

【1632】

特異的結合の50%を阻害するのに必要な化合物の濃度（IC₅₀）及びヒルスローブを、非線形回帰の使用により計算した。K_iは、リガンドの枯渇を可能にする1部位結合

10

20

30

40

50

モデルを使用して計算した。

【1633】

死後ヒト前頭皮質における5-HT_{2A}受容体への結合

モーター駆動のテフロン内筒（120rpmで12ストローク）を使用して、前頭皮質を氷冷0.25Mスクロース（1:30w/v）中でホモジナイズした。ミエリン及び細胞破片を1,000gで10分間の遠心処理によって除去した。上清を氷上で保管し、ペレットを0.25Mスクロース（1:15w/v）中で再ホモジナイズし、750gで10分間遠心処理した。上清を合わせ、氷冷50mM Tris-HClアッセイ緩衝液（pH7.4）で希釈し（1:100w/v）、密閉ガラス/テフロンホモジナイザー（12ストローク、800rpm）を使用してホモジナイズし、20,500gで10分間遠心処理した。ペレットをさらに2回遠心処理して、組織を洗浄した（20,500xgで10分間）。次いで、組織の湿潤重量10mg/mlに相当する組織濃度で、得られたペレットを氷冷50mM Tris-HClアッセイ緩衝液（pH7.4）に再懸濁した。全ての遠心処理を4℃で実施した。

10

【1634】

飽和結合分析では、前頭皮質膜（400μl；組織の湿潤重量4mg/チューブに相当）を、0.00625~0.8nM [³H] MDL-100,907 50μl、及びアッセイ緩衝液50μlまたは10μM ケタンセリン50μl（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。アッセイ及び洗浄緩衝液は、50mM Tris-HCl緩衝液（pH7.4）からなるものであった。

20

【1635】

ディスプレイメントアッセイでは、前頭皮質（400μl；組織湿潤重量4mg/チューブに相当）を、0.1nM [³H] MDL-100,907 50μl、及びアッセイ緩衝液50μl（総結合）、または10μM ケタンセリン50μl（非特異的結合）、または1~10000nMの10種の濃度のうちの1つにおける被験化合物のうちの1つ50μlのいずれかと共に、25℃で60分間インキュベートした。

【1636】

上記のように、膜結合放射能を回収及び判定した。データ分析も上記のとおりであった。

【1637】

結果

死後ヒト脳組織由来の海馬膜にある5-HT_{1A}受容体に対する[³H] 8-OH-DPATの解離定数（K_d値）を、3ドナーの各々について判定した。得られた解離定数（K_d値）は、それぞれ、0.51、0.28、及び0.52nMであった。

30

【1638】

サイロシン、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1.80nM（平均n=3）であった。全ての化合物が、1（unit）に近似するヒルスローブを与え、1部位結合モデルを示唆した。

【1639】

死後ヒト脳組織由来の前頭皮質膜にある5-HT_{2A}受容体に対する[³H] MDL-100,907の解離定数（K_d値）を、3ドナーの各々について判定した。得られた解離定数（K_d値）は、それぞれ、0.11、0.08、及び0.08nMであった。

40

【1640】

サイロシン、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122nM（平均n=3）であった。全ての化合物が、1（unit）に近似するヒルスローブを与え、1部位結合モデルを示唆した。

【1641】

5-HT_{1A}受容体と比べた5-HT_{2A}に対するサイロシン、DMT、及び5-MeO-DMTの選択性の比は、それぞれ、0.78、3.1、及び68であった。

【1642】

50

実施例 5：TRD をわずらう患者の臨床試験

治療抵抗性大鬱病性障害（TRD）患者における、本明細書に記載のように吸入により投与される 5-MeO-DMT の第 1 / 2 相臨床試験が完了している。本試験は 2 パートでデザインされた。パート A は、2 つの用量レベル（12 mg（n = 4）及び 18 mg（n = 4））を用いた非盲検、単群、単一用量の第 1 相試験であった。パート B は、5-MeO-DMT の患者内用量漸増を用いた個別化投薬レジメンを適用する非盲検単群第 2 相試験であった。患者（n = 8）は、1 日に少なくとも 1 回、最大 3 回の 5-MeO-DMT（6 mg、12 mg 及び 18 mg）の投薬を受け、より高い用量は、以前に投与された用量でピーク体験が達成されなかった場合にのみ投与された。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 の単回投薬の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、MADRS 合計スコア 10 以下として定義される、投薬後 7 日目に寛解している患者の割合によって評価される、鬱病の重症度に対する効果を評価することであった。

10

【1643】

パート A では、両群（12 mg 及び 18 mg）の患者 4 名のうち 3 名が少なくとも 1 つの ADR を経験し、それらは全て軽度であり、自然に解消した。SAE の報告はなかった。

【1644】

12 mg 群の患者 4 名のうち 2 名（50%）及び 18 mg 群の患者 4 名のうち 1 名（25%）で投薬後 7 日目に MADRS 寛解があり、18 mg 群ではさらに 1 名の患者（25%）で投薬後 7 日目に MADRS 臨床応答があった。7 日目におけるベースラインからの平均 MADRS 変化は、12 mg 群で -21.0（-65%）であり、18 mg 群で -12.8（-41%）であった。

20

【1645】

パート B では、患者 8 名のうち 7 名（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 の報告はなかった。

【1646】

主要エンドポイントは、患者 8 名のうち 7 名（87.5%）が 7 日目に MADRS 寛解を達成したことで満たされた（ $p < 0.0001$ ）。7 日目におけるベースラインからの平均 MADRS 変化は、24.4（76%）であった。

30

【1647】

パート A またはパート B のいずれにおいても、安全性臨床検査分析、バイタルサイン、精神医学的安全性評価または認知機能の尺度のいずれにおいても、臨床的に有意な変化は観察されなかった。

【1648】

結果を下表にまとめる。

【表 3】

スケール項目	スケール	ベースライン IDR	2/3 時間	2/3 時間の 改善	改善率
集中困難	MADRS	30	11	19	63.33%
倦怠感	MADRS	27	10	17	62.96%
感情消失	MADRS	36	12	24	66.67%
内的緊張	MADRS	26	11	15	57.69%
悲観的思考	MADRS	28	7	21	75.00%
自殺思考	MADRS	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%
感情的引きこもり	BPRS	13	8	5	38.46%
情動鈍麻	BPRS	15	11	4	26.67%

40

表 2-A：日内個別化投薬レジメン（IDR）に割り付けられた患者について関連する MADRS 及び BPRS 項目に対して記録されたスコア。項目スコアは、IDR 群の全患者（n = 8）の個々の患者スコアの和を表す。最終用量の投与から 2 時間後（MADRS）または 3 時間後（BPRS）の評価。

50

【表 4】

スケール項目	スケール	ベースライン IDR	1 日目	1 日目の 改善	改善率
睡眠減少	MADRS	25	12	13	52.00%
集中困難	MADRS	30	1	29	96.67%
倦怠感	MADRS	27	5	22	81.48%
感情消失	MADRS	36	2	34	94.44%
内的緊張	MADRS	26	6	20	76.92%
悲観的思考	MADRS	28	4	24	85.71%
自殺思考	MADRS	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%
感情的引きこもり	BPRS	13	8	5	38.46%
情動鈍麻	BPRS	15	8	7	46.67%

表 2-B：日内個別化投薬レジメン（IDR）に割り付けられた患者について関連する MADRS 及び BPRS 項目に対して記録されたスコア。項目スコアは、IDR 群の全患者（n = 8）の個々の患者スコアの和を表す。1 日目の評価。

【表 5】

スケール項目	スケール	ベースライン IDR	7 日目	7 日目の 改善	改善率
睡眠減少	MADRS	25	9	16	64.00%
集中困難	MADRS	30	9	21	70.00%
倦怠感	MADRS	27	3	24	88.89%
感情消失	MADRS	36	6	30	83.33%
内的緊張	MADRS	26	12	14	53.85%
悲観的思考	MADRS	28	3	25	89.29%
自殺思考	MADRS	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%
感情的引きこもり	BPRS	13	8	5	38.46%
情動鈍麻	BPRS	15	8	7	46.67%

表 2-C：日内個別化投薬レジメン（IDR）に割り付けられた患者について関連する MADRS 及び BPRS 項目に対して記録されたスコア。項目スコアは、IDR 群の全患者（n = 8）の個々の患者スコアの和を表す。7 日目の評価。

【表 6】

スケール項目	スケール	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	MADRS	16	7	9	56.25%
倦怠感	MADRS	16	10	6	37.50%
感情消失	MADRS	16	9	7	43.75%
内的緊張	MADRS	13	2	11	84.62%
悲観的思考	MADRS	16	8	8	50.00%
自殺思考	MADRS	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%
感情的引きこもり	BPRS	13	11	2	15.38%
情動鈍麻	BPRS	11	8	3	27.27%

表 3-A：12mg 投薬レジメンに割り付けられた患者について関連する MADRS 及び BPRS 項目に対して記録されたスコア。項目スコアは、12mg 群の全患者（n = 4）の個々の患者スコアの和を表す。当該用量の投与から 2 時間後（MADRS）または 3 時間後（BPRS）の評価。

10

20

30

40

50

【表 7】

スケール項目	スケール	ベースライン 12mg	1 日目	1 日目の 改善	改善率
睡眠減少	MADRS	12	10	2	16.67%
集中困難	MADRS	16	2	14	87.50%
倦怠感	MADRS	16	0	16	100.00%
感情消失	MADRS	16	1	15	93.75%
内的緊張	MADRS	13	3	10	76.92%
悲観的思考	MADRS	16	7	9	56.25%
自殺思考	MADRS	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%
感情的引きこもり	BPRS	13	8	5	38.46%
情動鈍麻	BPRS	11	6	5	45.45%

表 3-B：12 mg 投薬レジメンに割り付けられた患者について関連する MADRS 及び BPRS 項目に対して記録されたスコア。項目スコアは、12 mg 群の全患者（n = 4）の個々の患者スコアの和を表す。1 日目の評価。

【表 8】

スケール項目	スケール	ベースライン 12mg	7 日目	7 日目の 改善	改善率
睡眠減少	MADRS	12	6	6	50.00%
集中困難	MADRS	16	3	13	81.25%
倦怠感	MADRS	16	3	13	81.25%
感情消失	MADRS	16	1	15	93.75%
内的緊張	MADRS	13	5	8	61.54%
悲観的思考	MADRS	16	8	8	50.00%
自殺思考	MADRS	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%
感情的引きこもり	BPRS	13	6	7	53.85%
情動鈍麻	BPRS	11	5	6	54.55%

表 3-C：12 mg 投薬レジメンに割り付けられた患者について関連する MADRS 及び BPRS 項目に対して記録されたスコア。項目スコアは、12 mg 群の全患者（n = 4）の個々の患者スコアの和を表す。7 日目の評価。

【1649】

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査するために、それぞれ被験者 8 名の 3 群を形成した。被験者には、6 mg、12 mg または 18 mg の単一用量の 5-MeO-DMT を吸入により投与した。投与から 1、2、4、7、10、15、20、30、45 分後、及び 1、1.5、2、3、4 時間後に血液サンプルを得た。

【1650】

LC-MS/MS を使用して 5-MeO-DMT 濃度を判定した。各被験者の濃度対時間プロットの代数分析によって、PK パラメータを生成した。分析は、ソフトウェア Phoenix WinNonlin 6.3 を使用して実施した。

【1651】

3 群について得られた C_{max} 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。

【1652】

以下の表 4 は、示される時点について判定された、C_{max} に対する血漿中濃度パーセンテージの中央値を示す。

【表 9】

	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
6 mg	96	98	83	56	40	22	16	10	8	4	2	1	0	N.A.
12 mg	100	79	59	30	22	12	8	5	3	2	0	0	0	0
18 mg	100	79	59	30	22	12	8	5	3	2	0	0	0	0

【1653】

アップタイトレーションに依存する投薬スキームについても薬物動態測定を実施した。

実質的に同様の結果が得られた。

【1654】

5-MeO-DMT代謝産物のプロテニンについても血中濃度を判定した。数個のサンプルでのみ、濃度が定量下限レベル（LLOQ）（25 pg/mL）を上回った。15分以降、プロテニン濃度は常にLLOQを下回った。

【1655】

アップタイトレーションスキームを受けた被験者を含めると、実質的に同様の観察結果が得られた。

【1656】

実施例7：5-MeO-DMTの毒性学的試験

5-MeO-DMTは、*Salmonella typhimurium*のヒスチジン要求性細菌株4種（TA98、TA100、TA1535、及びTA1537）、及び*Escherichia coli*のトリプトファン要求性株1種（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での、最大5000 µg/プレートの濃度（現在の規制ガイドラインによる推奨最大濃度）における処置が含まれた。

【1657】

実施例8：ヒト血漿タンパク質への5-MeO-DMTの結合

ハイスループット透析を使用して、血漿タンパク質に対する5-MeO-DMTの*in vitro*結合を判定した。ヒト血漿を使用して、公称5-MeO-DMT濃度1 µMにおいて平衡時間及び非特異的結合を判定した。平衡データの評価後、4時間の透析時間を使用して、0.1、1、及び10 µMの公称濃度において、血漿タンパク質結合を調査した。血漿及び緩衝液コンパートメントからのサンプル中の5-MeO-DMTの濃度をLC-MS/MSにより判定した。タンパク質結合結果を以下に提示する。

【表10】

表5：ヒト血漿中の5-MeO-DMTの遊離画分のパーセンテージ

5-MeO-DMT (µM)	遊離画分、%
0.1	78.7
1	77.3
10	87.0

【1658】

実施例9：5-MeO-DMTのヒト代謝

5-MeO-DMTを公称濃度1 µM及び10 µMで、Leibovitz L-15培地に懸濁したヒト肝細胞（1×10⁶細胞/mL）と共にインキュベートした。

【1659】

5-MeO-DMTの標準ストック溶液をエタノール中20 mMで調製し、さらにLeibovitz L-15培地で濃度2 mMまで希釈した。凍結保存肝細胞とのインキュベーションのために、2 mMのストック溶液をLeibovitz L-15培地で濃度20 µMまたは2 µMまで希釈した。20 µM及び2 µMの被験物質製剤のアリコート（250 µL）を、必要に応じて、各肝細胞インキュベーションサンプル（250 µL）に加えて、インキュベーション中の最終的な被験物質濃度がそれぞれ10 µMまたは1 µMになるようにし、インキュベーションに1%（v/v）未満の溶媒が含まれるようにした。

【1660】

インキュベーションは、振盪水浴において約37℃で行った（総インキュベーション体積0.5 mL）。1 µMでは、0、5、10、20、30、60、及び120分後に、氷冷アセトニトリル（0.5 mL）を添加してインキュベーションを終了させた。10 µMでは、0、10、30、60、及び120分後に、内部標準（1 µg/mLのPsilocin-d10）を含有する氷冷アセトニトリルを添加してインキュベーションを終了させた。

【1661】

サンプルをボルテックス混合し、約 13,000 rpm で室温にて 10 分間遠心処理した。遠心処理後、分析のためにタンパク質不含上清を取り出した。

【1662】

ブランク対照インキュベーションは、被験物質の代わりに Leibovitz L-15 培地を用いて実施した。肝細胞の代わりに Leibovitz L-15 培地を用いて無細胞対照サンプルを行った。ブランク対照サンプルのアリコートは 120 分の時点で採取し、無細胞対照サンプルは、1 μ M インキュベーションについては 0 分、30 分及び 120 分の時点、10 μ M インキュベーションについては 0 分及び 120 分の時点で採取した。

【1663】

1 μ M インキュベーションは全て 2 回ずつ行い、10 μ M インキュベーションは全て 1 回だけ行った。全てのサンプルを分析前に -80 $^{\circ}$ C (公称) で保管した。

【1664】

親化合物が保持され、好適なクロマトグラフィー応答が得られるように、好適なクロマトグラフィー条件を策定した。10 μ M で 5-MeO-DMT をインキュベートした後に生成された、0 分、30 分及び 120 分のインキュベーションサンプルを、逆相 LC-MS 分析の使用により分析して、高低のエネルギー質量スペクトル (MSE) を生成した。サンプル分析の前に、各サンプルの 100 μ L アリコートを室温にて一定の窒素流下でほぼ乾燥するまで蒸発させ、その後、50 μ L の移動相 A (0.1% ギ酸水溶液) 中で再構成した。各サンプル (0 分、30 分及び 120 分、10 μ M) を精密質量 LC-MS の使用により分析し、各時点における親化合物の相対レベルを判定し、形成された代謝産物のプロファイルを判定した。適切なブランク及び対照サンプルも分析した。10 分及び 60 分の 10 μ M インキュベーションサンプルは分析せず、-80 $^{\circ}$ C (公称) で保管した。

【1665】

代謝産物の存在について、被験物質参照標準との保持時間の比較により、また、スクリーニングソフトウェア (UNIFI バージョン 1.9.4) 及びユーザ定義の検索パラメータを使用した潜在的な代謝産物の精密質量に基づいて、データを精査した。疑われる代謝産物を確認するためには、構造の解明に使用したサンプル中で検出されたピークの精密質量測定値が、分子式を確認するために理論質量の 5 ppm 以内である必要があった。

【1666】

得られた結果は上記表 1 にまとめてある。

【1667】

実施例 10: ヒト肝細胞共培養モデルにおける 5-メトキシインドール-3-酢酸 (5-MIAA) 及び 5-メトキシトリプトホールの代謝安定性

ヒト肝細胞を用いる H μ rel 共培養アッセイ (H μ rel Human Pool (商標)、Visikol Inc. の初代肝細胞共培養モデル) において、5-MIAA 及び 5-メトキシトリプトホールの代謝安定性を調査した。

【1668】

1 μ M 及び 10 μ M の初期濃度を使用してインキュベーションを行い、0、1、2、4、8、24、48、及び 72 時間 (h) の時点でサンプリングした。UPLC/QE-orbitrap-MS を使用してサンプルを分析した。

【1669】

H μ rel 共培養アッセイにより、対応する 0 分インキュベーションサンプルと比べて各インキュベーション時点後の被験化合物について検出された残存 LC/MS ピーク面積を、下表に示す。アッセイ対照であるジアゼパムについての結果 (消失半減期) は、酵素活性が正常レベル以内であることを示した。

10

20

30

40

50

【表 1 1】

表 6：0～72 時間のインキュベーション後の 5-MIAA についての相対的 LC/MS ピーク面積。初期基質濃度は 1 μ M 及び 10 μ M であった(1 μ M では n=2、10 μ M では n=1)。

インキュベーション	0 h, %	1 h, %	2 h, %	4 h, %	8 h, %	24 h, %	48 h, %	72 h, %
1 μ M 肝細胞	100	98	100	99	95	99	88	82
1 μ M 間質細胞	100	-	-	103	107	108	111	135
10 μ M 肝細胞	100	97	100	103	96	96	86	75
10 μ M 間質細胞	100	-	-	101	106	97	103	115

【表 1 2】

表 7：0～72 時間のインキュベーション後の 5-メトキシトリプトホールについての相対的 LC/MS ピーク面積。初期基質濃度は 1 μ M 及び 10 μ M であった(1 μ M では n=2、10 μ M では n=1)。

インキュベーション	0 h, %	1 h, %	2 h, %	4 h, %	8 h, %	24 h, %	48 h, %	72 h, %
1 μ M 肝細胞	100	79	57	33	10	0	0	0
1 μ M 間質細胞	100	-	-	97	107	94	102	104
10 μ M 肝細胞	100	87	81	68	42	1	0	0
10 μ M 間質細胞	100	-	-	99	105	86	98	104

10

【1 6 7 0】

5-MIAA については低い代謝回転率が観察され、肝細胞の存在下では 72 時間後の残存量が 75～82% であったが、間質細胞対照では消失が観察されなかった。

【1 6 7 1】

5-メトキシトリプトホールについては、高い代謝回転率が観察され、肝細胞の存在下では 24 時間で完全に消失し、間質細胞対照では消失がなかった。

20

【1 6 7 2】

ヒト肝細胞及び 1 μ M の試験濃度を用いた場合、5-MIAA では 0.15 μ l / 分 / 細胞百万個の *in vitro* 固有クリアランス（半減期 15400 分）が得られたが、対応する 5-メトキシトリプトホールの値は 16.2 μ l / 分 / 細胞百万個（半減期 142 分）であった。

【1 6 7 3】

予測された肝抽出率は、5-MIAA では 2%、5-メトキシトリプトホールでは 67% であった。

【1 6 7 4】

実施例 11：5-MIAA の血漿結合

ヒト血漿タンパク質への結合を判定した。3 回の反復試験での非結合率（*f_u*）、ならびに平均非結合率、標準偏差、及び平均回収%を報告する（表 8）。

30

【表 1 3】

化合物	反復試験 1	反復試験 2	反復試験 3	平均 <i>f_u</i>	SD	平均回収率 (%)
5-MIAA	0.499	0.462	0.544	0.502	0.0411	81.4
ワルファリン(対照)	0.0418	0.0356	0.0358	0.0377	0.00352	78.1

【1 6 7 5】

実施例 12：産後鬱病患者に吸入により投与した 5-MeO-DMT の臨床試験

40

この単群非盲検臨床試験は、臨床的に診断された産後鬱病（PPD）を有する成人女性患者 15 名を対象とする。

【1 6 7 6】

患者は、気化後の吸入による単日個別化 5-MeO-DMT 投薬レジメンを受ける。

【1 6 7 7】

より具体的には、患者は、6 mg、12 mg、及び 18 mg の最大 3 用量の 5-MeO-DMT を 0 日目に受ける。

1. 全患者が 6 mg の初回用量の 5-MeO-DMT を受ける。

2. 第 2 の用量（12 mg）は、以下の場合にのみ投与する：

a. 6 mg 用量後にピーク体験（合計スコア ≥ 75 ）が達成されておらず、

50

- b. 治験責任医師によると、6 mg 用量が安全かつ忍容性良好であり、
- c. 先行用量の精神活性効果 (P s E) が沈静化しており、かつ
- d. 投薬前バイタルパラメータ及び努力肺活量の 1 秒量 (F E V 1) が正常範囲内であるか、または正常範囲外の場合には、治験責任医師によると臨床的に有意ではない。

3. 同様に、第 3 の用量 (18 mg) は、以下の場合にのみ投与する：

- a. 12 mg 用量後にピーク体験 (合計スコア ≥ 75) が達成されておらず、
- b. 治験責任医師によると、12 mg 用量が安全かつ忍容性良好であり、
- c. 先行用量の P s E が沈静化しており、かつ
- d. 投薬前バイタルパラメータ及び努力肺活量の 1 秒量 (F E V 1) が正常範囲内であるか、または正常範囲外の場合には、治験責任医師によると臨床的に有意ではない。

【1678】

患者は、投薬後、ピークサイケデリック体験 (患者の評点による視覚的アナログスケールである P E スケールに基づく)、鎮静作用、及び他のエンドポイントについて評価される。フォローアップ来院は、投薬日後の 1 日目及び 7 日目に予定される。

【1679】

臨床試験参加が考慮される全患者が以下の基準を満たさなければならない：

- 1. 女性であり、スクリーニング時に 18 歳～45 歳 (両端を含む) の年齢範囲にある。
- 2. スクリーニング時にボディマス指数 (B M I) が $18.5 \sim 35 \text{ kg/m}^2$ (両端を含む) の範囲である。
- 3. 治験精神科医または登録心理学者による評価で以下の P P D 試験基準を満たしている：

- a. 精神疾患簡易構造化面接法 (M I N I : M i n i - I n t e r n a t i o n a l N e u r o p s y c h i a t r i c I n t e r v i e w) によって確認された、妊娠以降かつ産後最初の 4 週間より前に始まった周産期発症の、精神病性特徴のない大鬱病性障害の診断。

- b. スクリーニング時及び 0 日目の投薬前に 28 以上のモンゴメリーアスベルグ鬱病評定スケール (M A D R S) 合計スコアを有する。

6. スクリーニング時に泌乳が終わっていない；または、スクリーニング時に依然として泌乳している場合もしくは積極的に授乳している場合は、0 日目に治験薬を受ける直前から最終投薬の 24 時間後まで授乳を一時的に中止し、必要に応じてその 24 時間の間に全ての母乳を排出して廃棄することに同意しなければならないが、授乳再開前に最終投薬の 2.5 時間後及び最終投薬の 24 時間後の排出／廃棄を含める必要がある。

4. 5-MeO-DMT 投薬前 30 日間及び投薬後 90 日間にわたり、完全に禁欲状態を保つこと (異性間性交を完全に回避すること) または効果の高い (失敗率 $< 1\%$) 医学的に認められる避妊方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検査前日 (-1 日目) に陰性の妊娠検査結果を示さなければならない。

5. 他の抗鬱薬または抗不安薬剤の開始を 7 日目の試験終了後まで遅らせる意思があり、試験中に精神療法を変更しないことに同意する。

【1680】

以下の主要な除外基準のいずれかを満たす患者候補は、本試験への参加から除外される：

1. 病歴、精神医学的評価、及び M I N I の評価に基づいて、双極性障害、躁エピソードもしくは軽躁エピソード、精神病性障害、精神病性特徴のある大鬱病性障害 (M D D) もしくは他の気分障害、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害 (P T S D)、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、統合失調性情動障害、臨床的に有意な知的能力障害、または治験責任医師の判断により患者を試験不適格にする他の精神医学的併存疾患の診断が現在または過去にある。

10

20

30

40

50

2. 双極性障害、精神病性障害、または精神病性特徴のある他の気分障害（MDDを含む）の診断が現在または過去にある第一度または第二度の近親者を1人以上持つ。

3. 治験精神科医または登録心理学者の判断において、病歴、精神医学的評価、ならびにコロンビア自殺重症度評価スケール（C-SRSS）に基づく自殺念慮及び自殺行動の評価に基づいて、自殺のリスクが高い。

4. 投薬前14日間または5半減期（いずれか長い方）以内に抗鬱薬を服用している（例外：フルオキセチンの場合は過去5週間以内）。

5. 投薬前14日間または5半減期（いずれか長い方）以内にモノアミンオキシダーゼ阻害剤（MAOI）活性を有する他の薬剤を服用している。

6. 治験責任医師の判断により、幻覚発現薬またはサイケデリック薬（例えば、サイロシビン、Psilocybe属キノコ、5-MeO-DMT、DMT、アヤワスカ、LSD、メスカリン）に対する重大な有害反応を過去に経験している。

7. 5-MeO-DMTに対する既知のアレルギーマしくは過敏性または他の禁忌を有する。

8. 治験責任医師の判断により患者を試験不適格にする、臨床的に有意な病態（例えば、重度の感染症、肺疾患、制御不良の高血圧、妊娠中または出産後の期間における妊娠高血圧症候群の新たな発症（例えば、妊娠高血圧、妊娠高血圧腎症—子癇、加重型妊娠高血圧腎症）、制御不良の糖尿病、重度の循環器疾患、重度の肝不全または腎不全、重度の脳障害（発作性障害、脳卒中、認知症、変性神経疾患、髄膜炎、脳炎、及び意識喪失を伴う頭部損傷を含む）が現在または過去にある。

9. 治験責任医師の判断により患者を試験不適格にする薬剤または他の物質を服用している。

10. 治験責任医師の判断により患者を試験不適格にする臨床的に有意な異常が、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ある。

11. スクリーニング時もしくは検査前日（-1日目）に妊娠検査で陽性の患者、妊娠中の患者、または試験過程中及び5-MeO-DMT投薬から90日後までに妊娠するつものある患者。

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

【1681】

本試験の主要目的は、成人女性PPD患者における6mg、12mg及び18mgの5-MeO-DMTの単日個別化投薬レジメンの抗鬱効果の発現及び7日間持続性を判定することである。

【1682】

副次的目的は、成人女性PPD患者における6mg、12mg及び18mgの5-MeO-DMTの単日個別化投薬レジメンの抗鬱効果、抗不安効果、母親の行動への影響、安全性及び忍容性、精神活性効果（PSE）の強度及び持続時間、認知アウトカムへの影響を判定することである。

【1683】

探索的目的は、成人女性PPD患者における6mg、12mg及び18mgの5-MeO-DMTの単日IDRの用量投与後の母乳、血液、及び尿において、5-MeO-DMTならびに代謝産物のプロテニン及び5-メトキシインドール-3-酢酸（5-MIAA）の量を、LC/MS/MS測定により判定することである（代謝産物同定スクリーニングを必要に応じて行ってもよい）。

【1684】

本試験の主要エンドポイントは、7日目に評価したMADRSのベースラインからの変化による5-MeO-DMTの抗鬱効果の評価である。

【1685】

副次的エンドポイントには、以下により評価される5-MeO-DMTの抗鬱効果が含まれる：

● 以下により評価される 5-MeO-DMT の抗鬱効果：

○ 0 日目の治験薬の最終投薬から 2 時間後、ならびに 1 日目及び 7 日目における寛解状態 ($MADRS \leq 10$) の患者の割合；

○ 0 日目の治験薬の最終投薬から 2 時間後、及び 1 日目に評価した、 $MADRS$ のベースラインからの変化；

○ 0 日目の治験薬の最終投薬から 2 時間後、ならびに 1 日目及び 7 日目におけるレスポンス ($MADRS$ 合計スコアにおけるベースラインからの 50% 以上の減少) の割合；

○ 0 日目の治験薬の最終投薬から 2 時間後、ならびに 1 日目及び 7 日目の臨床全般印象度-重症度スケール ($CGI-S$) におけるベースラインからの変化；

● バークン母性機能指標 ($BIMF$) の合計スコア及びサブスケールスコアのベースラインから 7 日目までの変化によって評価される母親の行動への影響；

● 検査前日 (-1 日目)、治験薬の最終投薬から 1 時間後、退院時、0 日目の夕方、ならびに 1 日目及び 7 日目に得られた母乳中の 5-MeO-DMT 及びブホテニンの曝露；

● 検査前日 (-1 日目)、治験薬の最終投薬から 1 時間後、退院時、1 日目及び 7 日目に得られた血液中の 5-MeO-DMT 及びブホテニンの曝露；

● 以下により評価される 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、安全性臨床検査評価、ピークフロー呼吸測定におけるベースラインからの臨床的に有意な変化；

○ 各投薬後 (PsE が沈静化した後、及び治験薬の各投薬の 60 分後)、かつ 0 日目の退院時評価の一環としての、鎮静作用の評価 ($MOAA/S$ [$Modified Observer's Assessment of Alertness and Sedation scale$])；

○ 0 日目の退院時評価の一環として、また 1 日目及び 7 日目に評価された、 $CADSS$ ($Clinician Administered Dissociative States Scale$) のベースラインからの変化；

○ 0 日目の退院時評価の一環として、また 1 日目及び 7 日目に評価された、簡易精神症状評定スケール ($BPRS$) のベースラインからの変化；

○ 0 日目の退院時評価の一環として、また 1 日目及び 7 日目に評価された、 $CSSRS$ のベースラインからの変化；

○ 0 日目の退院時評価の一環として、また 1 日目及び 7 日目に評価された、 $YMRS$ のベースラインからの変化；

● 各投薬の 30~60 分後、 PsE が沈静化してから報告された、患者による PsE の体験：

○ PE の達成を評価するためのピーク体験 (PE) スケールを使用した PsE 評価 (PE スケール合計スコア ≥ 75)；

○ 困難体験質問票 ($CEQ: Challenging Experience Questionnaire$)；

○ 神秘体験質問票 ($MEQ-30$)；

● 各投薬から 30~60 分後に完了する、治験薬の投薬時から PsE が沈静化した時までと定義される PsE の持続時間 (治験責任医師及び患者の評点による)。

【1686】

これまでに、精神科医により産後鬱病と診断された患者 1 名が本臨床試験にリクルートされている。診断は、精神疾患簡易構造化面接法 ($MINI$) ($v7.0.2$) によって確認された、妊娠以降かつ産後最初の 4 週間より前に始まった周産期発症の、精神病性特徴のない大鬱病性障害であった。当該患者は、3 人目の子供を出産した後に産後鬱病と診断された。当該患者は、予定された全ての来院日を完了した。吸入処置は当該患者によって適切に実施され、吸入関連の有害事象を伴わずに良好に忍容された。

【1687】

10

20

30

40

50

結果

5-MeO-DMT投与直後の心拍数及び血圧における一時的で臨床的に意義のない上昇を除いては、バイタルパラメータに他の特筆すべき変化は生じなかった。ECGの評価（投与3時間後）及び安全性臨床検査分析（7日目）、CASS（3時間、1日目及び7日目）は驚くべきものではなかった。報告された数少ない有害事象（左腹部のけいれん痛及び頭痛、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。

【1688】

サイケデリック体験の強度に関しては、公称用量6mgへの曝露時に達成されたPESスコア記録値は17.3であった。このスコアは、個別化投薬レジメンの設計に従って、後続のより高い用量である12mgの投与に進める必要性を示した。この用量で達成されたPESスコアは85.7であり、75以上だったので、当該患者のピークサイケデリック体験の発生及びIDRの完了を示した。

【1689】

重要なことに、当該患者は、MADRSによって評価される抑鬱症状の大きな改善を、薬物投与後2時間の最も早い評価時点で報告し、その効果は経時的に維持された（表9）。当該患者はまた、MADRS応答（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）の標準的基準を満たした。

【表14】

表9：MADRS／BPRSスコア表

スケール項目	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
食欲低下	0	0	0	0	0	0	0
集中困難	0	0	0	0	0	0	0
倦怠感	3	0	0	0	3	3	3
感情消失	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
MADRS 合計	29	5	0	1	24	29	28
BPRS							
身体的懸念	6	1	1	1	5	5	5
不安	7	1	1	1	6	6	6
感情的引きこもり	5	1	1	1	4	4	4
概念の解体	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
衝動的な行動及び姿勢	1	1	1	1	0	0	0
誇大性	1	1	1	1	0	0	0
抑鬱気分	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
非協調性	1	1	1	1	0	0	0
思考内容の異常	1	1	1	1	0	0	0
情動鈍麻	1	1	1	1	0	0	0
興奮	2	1	1	1	1	1	1
失見当識	1	1	1	1	0	0	0

【1690】

有意な改善が、特にいくつかのMADRS項目について認められた。これらの項目を表9に概説する。いくつかの項目に関する患者のベースラインスコアには症状（食欲減少、集中困難、自殺思考）の欠如が反映されていたが、スコアに重度の症状が反映された項目（例えば、睡眠減少、内的緊張）では著しい改善が見られた。

【1691】

同様に、身体的懸念、不安、感情的引きこもり、罪責感及び緊張を含む、いくつかのBPRS項目で改善が見られた。

【1692】

10

20

30

40

50

さらに、表 10 に概説するように、7 日目に記録された B I M F スコアの改善によって母性機能の改善が証明され、合計スコアは 92 から 105 と 14 % 改善した（可能な合計は 120）。

【1693】

Barkin らによって定義されたように、母性機能のいくつかの機能ドメインも評価した。各機能ドメインにおける改善は、表 11 にさらに詳細に概説する。

【1694】

ここでは、セルフケア、心理学的ウェルビーイング及び管理の特筆すべき改善が達成され、改善率は 18 %（管理）から 44 %（セルフケア）の範囲であった。これらの改善は、MADRS によって評価される抑鬱項目の改善と母性機能の改善との関係を強調する。

【1695】

なお、患者のスコアは治療前に既に比較的高かった。いくつかの機能ドメインでは、スコアは最大値であったか、またはそれに近く（表 11 参照）、そのため療法による改善の余地は限られていた。

【表 15】

表 10：BIMF スコア表

番号	BIMF 項目	0 日目	7 日目	Δ(7 日目)
1	私は良い母親である	6	6	0
2	休息したように感じる	0	2	2
3	自分が選択した授乳方法（哺乳瓶もしくは直接授乳、またはその両方）に満足している	6	6	0
4	私の子供と私は互いを理解している	5	5	0
5	リラックスして子供との時間を楽しむことができる	5	6	1
6	休息が必要なときに子供の世話をしてくれる信頼できる人が身近にいる	6	6	0
7	信頼できる友人または近親者に子供の世話をさせることに抵抗がない（子供の父親またはパートナーを含み得る）	6	6	0
8	大人との交流を十分に得ている	6	6	0
9	他者から十分な励ましを受けている	5	6	1
10	自分の子供の世話については自分自身の感情（直感）を信頼する	5	6	1
11	毎週少しずつ、自分のために使う時間をとっている	5	6	1
12	子供の身体的ニーズ（栄養供給、おむつ交換、医師の予約）をきちんと管理している	6	6	0
13	自分の身体的ニーズ（食事、シャワーなど）をきちんと管理している	4	5	1
14	私は、子供の健康とウェルビーイングについて正しい判断をしている	6	6	0
15	私の子供と私は日課を身に付けつつある	5	6	1
16	他の人からどのように（母として）評価されるかが気になる	3	5	2
17	子供の世話とその他の責任に対処することができる	5	5	0
18	不安または心配が母親としての能力に支障をきたすことが多い	2	5	3
19	時間が経つにつれて、子供の世話をするのが上手になっている	0	1	1
20	新しい母親として果たしている責務に満足している	6	5	-1
	合計	92	105	13

【表 16】

表 11：BIMF 機能ドメインスコア表

機能ドメイン	関連する BIMF 項目	スコア				
		可能最大値	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%
乳児ケア	12, 14	12	12	12	0	0.00%
母子の交流	4, 5, 15	18	15	17	2	13.33%
心理学的ウェルビーイング	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%

【1696】

要約及び結論

A. 6 mg の 5-MeO-DMT の後に 12 mg の 5-MeO-DMT を吸入により

投与する個別化投薬レジメンは、産後鬱病と正式に診断された患者において良好に忍容され、驚異的かつ非常に有意な臨床応答を誘発した。

【1697】

B. この臨床応答は、5-MeO-DMT投与から2時間以内に急速に生じる。このような急速な発現は稀であり、三環系抗鬱薬、モノアミンオキシダーゼ阻害剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）、セロトニン-ノルエピネフリン再取り込み阻害剤（SNRI）などを含め、効果を示すのに一般的に4～6週間かかる従来のクラスの抗鬱薬では示されていない。

【1698】

C. 当該患者は、IDRに従う5-MeO-DMT投与後2時間以内に臨床的寛解を経験した。これは、産後鬱病のための認可済み療法のいずれよりも、また以前に試験された全てのサイケデリックス剤よりも非常に優れている。

10

【1699】

D. 有意な臨床応答は7日間のフォローアップ期間にわたって持続したが、5-MeO-DMTは一度しか投与されず、この時間枠ではもはや体内に有効量で存在しない（上記実施例6の薬物動態データを参照のこと）。この観察結果は、5-MeO-DMTの優れた臨床プロファイルを支持し、簡便な投与間隔を可能にする。

【1700】

E. 抗鬱効果に加えて、他の症状（身体的懸念、感情的引きこもり、不安、罪責感、及び緊張など）を評価するエンドポイントが好影響を受け、他の精神疾患を有する患者における5-MeO-DMTの使用を支持している。

20

【1701】

F. 抗鬱効果に加えて、セルフケア、心理学的ウェルビーイング及び管理など、BIMFを使用して評価される母性機能を評価するエンドポイントが、好影響を受けた。これは、PPDをわずらう患者にとっての中心的な抑鬱症状の改善を超える5-MeO-DMTの追加の利点を支持している。

【1702】

ここで強調した態様は、5-MeO-DMTが、本発明に従って使用された場合、産後鬱病のための認可済み薬理学的療法と比較して、また以前に試験された全てのサイケデリックス剤と比較して、有意に改善された有効性プロファイルを有することを示す。

30

【1703】

急性サイケデリック効果の持続時間が短く、安全性プロファイルが好ましいことと併せて、これらのデータは、改善された精神活性療法を産後鬱病患者に提供する上での技術的問題が本発明によって解決されることを示す。

【1704】

実施例13：双極性II型障害患者に吸入により投与した5-MeO-DMTの臨床試験
この単群非盲検臨床試験は、双極性II型障害及び現在の大鬱病エピソードを有する成人患者15名を対象とする。

【1705】

抗鬱薬を現在服用している患者は、かかる投薬を中止するか、または経時的に漸減させる必要がある。

40

【1706】

患者は、気化後の吸入による単日個別化5-MeO-DMT投薬レジメンを受ける。

【1707】

より具体的には、患者は、6mg、12mg、及び18mgの最大3用量の5-MeO-DMTを投与日（0日目）に受ける。

1. 全患者が6mgの初回用量の5-MeO-DMTを受ける。

2. 第2の用量（12mg）は、以下の場合にのみ投与する：

a. 6mg用量後にピーク体験（PES合計スコア ≥ 75 ）が達成されておらず、

b. 6mg用量が安全かつ忍容性良好であった場合。

50

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用量後にピーク体験（PES合計スコア $\geq$ 75）が達成されておらず、
- b. 12mg用量が安全かつ忍容性良好であった場合。

【1708】

患者は、投薬後、上記PESの患者による評点に基づくピークサイケデリック体験、鎮静作用、及び他のエンドポイントについて評価される。フォローアップ来院は、投薬日後の1日目及び7日目に予定される。

【1709】

患者の選択は、以下の主要選定基準に基づく：

1. 臨床試験の性質を理解し、試験関連処置の実施前に現地の規制に従って署名及び日付が記入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. スクリーニング時に18歳～64歳（両端を含む）の年齢範囲にある男性または女性。

3. 双極性II型障害の試験基準を満たし、治験精神科医または登録臨床心理学者による評価で大鬱病エピソードを経験している：

a. 精神疾患簡易構造化面接法（MINI）によって確認される現在の大鬱病性障害エピソードを伴う双極性II型障害について精神障害の診断と統計マニュアル（DSM-5）の診断基準を満たしている；

b. スクリーニング時及び0日目の初回投薬の前に24以上のモンゴメリーアスベルグ鬱病評定スケール（MADRS）合計スコアを有する；

4. スクリーニング時及び0日目の初回投薬前に8以下のヤング躁病評定スケール（YMRS）合計スコアを有する；

5. 試験過程中、精神療法を変更せず、新しい精神活性薬剤を開始しないことに同意する。

6. 女性患者は、手術（子宮摘出、卵管結紮、もしくは両側卵巣摘出（スクリーニング前6か月間））により妊孕力が喪失しているか、または閉経後で過去2年間にわたり無月経であるか、または5-MeO-DMT投薬前30日間及び投薬後90日間にわたり、完全に禁欲状態を保つ（異性間性交を完全に回避する）か、もしくは、両側卵管結紮／閉塞、排卵を阻害するホルモン避妊薬、子宮内デバイス（ホルモンを放出する子宮内デバイス／システムを含む）を含むがこれらに限定されない、効果の高い（失敗率 $<$ 1%）医学的に認められる避妊方法を使用するか、のいずれかである必要があり、かつ、スクリーニング時に血清妊娠検査が陰性であり、検査前日（-1日目）に尿妊娠検査が陰性である必要がある。

7. 男性患者は予防的避妊法（すなわち、殺精剤を含むコンドームまたは禁欲）を使用しなければならない、5-MeO-DMT投薬後30日間は精液を提供してはならない。

【1710】

以下の主要な除外基準のいずれかを満たす患者候補は、本試験への参加から除外される：

1. 病歴、精神医学的評価、及びMINIの評価に基づいて、双極性II型障害、躁エピソード、精神病性障害、精神病性特徴のある大鬱病性障害（MDD）もしくは他の気分障害、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、統合失調性情動障害、臨床的に有意な知的能力障害、または治験責任医師の判断により患者を試験不適格にする他の精神医学的併存疾患の診断が現在または過去にある。

2. 精神病性障害、双極性II型障害、または精神病性特徴のあるMDDの診断が現在または過去にある第一度または第二度の近親者を1人以上持つ。

3. （a）過去1年以内、スクリーニング期間中、もしくはベースライン時にC-SRSの項目4もしくは5で認められた自殺念慮；または（b）過去1年以内の自殺行動；または（c）臨床面接中の重大な自殺リスクの臨床評価；または（d）過去1年以内の非自殺的な自傷行為によって定義される、重大な自殺リスクを有する。

4. 投薬前7日間または5半減期（いずれか長い方）以内に抗鬱薬を服用している（例外：フルオキセチンの場合は過去5週間以内）。

5. 投薬前14日間または5半減期（いずれか長い方）以内にモノアミンオキシダーゼ阻害剤（MAOI）活性を有する薬剤を服用している。

6. 投薬前14日間（リチウムの場合は28日間）もしくは5半減期（いずれか長い方）以内に気分安定薬療法（例えば、ラモトリギン、バルプロ酸、非定型抗精神病薬）を受けているか、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か、または試験中に気分安定薬療法を必要とすることが予想される（治験責任医師の判断による）。

7. 治験責任医師の判断により、幻覚発現薬またはサイケデリック薬に対する重大な有害反応を過去に経験している。

8. 5-MeO-DMTに対する既知のアレルギーもしくは過敏性または他の禁忌を有する。

9. 試験結果の解釈を妨げ得るか、患者にとって健康上のリスクとなるか、さもなければ治験責任医師の判断により患者を試験不適格にする、臨床的に有意な病態（例えば、重度の感染症、重度の肺疾患、制御不良の高血圧、制御不良の糖尿病、重度の循環器疾患、重度の肝不全または腎不全、重度の脳障害（発作性障害、脳卒中、認知症、変性神経疾患、髄膜炎、脳炎、及び意識喪失を伴う頭部損傷を含む）が現在または過去にある。

10. 治験責任医師の判断により患者を試験不適格にする薬剤または他の物質を服用している。

11. 治験責任医師の判断により患者を試験不適格にする臨床的に有意な異常が、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ある。

12. 女性で、スクリーニング時もしくは検査前日（-1日目）に妊娠検査で陽性の患者、妊娠中もしくは泌乳中の患者、または試験過程中及び5-MeO-DMT投薬から30日後までに妊娠するつもりのある患者。

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

【1711】

本試験の主要目的は、双極性II型障害及び現在の大鬱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の単日個別化投薬レジメンの抗鬱効果の発現及び持続性を判定することである。副次的目的は、双極性II型障害及び現在の大鬱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の単日個別化投薬レジメンの抑鬱症状及び全般的臨床状態への影響、安全性及び忍容性、精神活性効果（PSE）の強度及び持続時間、睡眠の質への影響、認知アウトカムへの影響を判定することである。

【1712】

本試験の主要エンドポイントは、7日目に評価したMADRSのベースラインからの変化による5-MeO-DMTの抗鬱効果の評価である。

【1713】

副次的エンドポイントには以下が含まれる：

● 以下により評価される、吸入により投与される5-MeO-DMTの抗鬱効果：

○ 0日目の治験薬の最終投薬から2時間後、ならびに1日目及び7日目における寛解状態（MADRS $\leq$ 10）の患者の割合；

○ 0日目の治験薬の最終投薬から2時間後、及び1日目に評価した、MADRSのベースラインからの変化；

○ 0日目の治験薬の最終投薬から2時間後、ならびに1日目及び7日目におけるレスポンス（MADRS合計スコアにおけるベースラインからの50%以上の減少）の割合；

○ 0日目の治験薬の最終投薬から2時間後、ならびに1日目及び7日目におけるCGI-Sのベースラインからの変化、

○ 1日目及び7日目におけるBDRSのベースラインからの変化、

10

20

30

40

50

● 以下により評価される、吸入により投与される 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、安全性臨床検査評価、及びスパイロメトリー評価におけるベースラインからの臨床的に有意な変化；
- 各投薬後（PSE が沈静化した後、及び治験薬の各投薬の 60 分後）、かつ 0 日目の退院時評価の一環としての、鎮静作用の評価（MOAA/S [Modified Observer's Assessment of Alertness and Sedation scale]）；

○ 躁病または軽躁病の有害事象（AE）の発生率（躁病／軽躁病の DSM-5 基準を使用して評価）； 10

○ 0 日目の退院時評価の一環として、また 1 日目及び 7 日目に評価された、YMRS のベースラインからの変化；

○ 0 日目の退院時評価の一環として、また 1 日目及び 7 日目に評価された、CADSS (Clinician Administered Dissociative States Scale) のベースラインからの変化；

○ 退院準備度臨床評価（CADR: Clinical Assessment of Discharge Readiness）を使用した、0 日目の退院時の患者の退院準備度の評価；

○ 0 日目の退院時評価の一環として、また 1 日目及び 7 日目に評価された、簡易精神症状評定スケール（BPRS）のベースラインからの変化； 20

○ コロンビア自殺評価分類アルゴリズム（C-CASA: Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment）に基づく C-SSRS 分類。

● 各投薬の 30～60 分後、PSE が沈静化してから報告された、患者による PSE の体験：

○ PE の達成を評価するためのピーク体験（PE）スケール（PES）を使用した PSE 評価（PES 合計スコア ≥ 75）；

○ 困難体験質問票（CEQ: Challenging Experience Questionnaire）； 30

○ 神秘体験質問票（MEQ-30）。

● 試験薬の投与から PSE が沈静化する時間までの時間として定義され、各投与後 30～600 分で完了する PSE の持続期間；

● ピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）における検査前日（-1 日目）から 1 日目まで及び 7 日目までの変化によって評価される睡眠の質への影響。

● 以下の検査における、検査前日（-1 日目）から 0 日目の退院時まで、1 日目まで、及び 7 日目までの変化によって評価される認知アウトカムへの影響：

- 高速視覚情報処理（RVP）テスト、
- 言語認識記憶（VRM）テスト、
- 空間作業記憶（SWM）テスト、
- 数字記号置換テスト（DSST）。

40

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/057883

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	A61K31/4045 A61K9/00 A61P25/24 A61P25/00	
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.
Y	Tanya Ielyseieva: "Microdosing Moms: Psilocybin & Postpartum Depression Relief - Truffle Report", , 29 October 2021 (2021-10-29), pages 1-10, XP093059408, Retrieved from the Internet: URL:https://truffle.report/microdosing-mom-s-psilocybin-postpartum-depression-relief/ 29-10-2021 [retrieved on 2023-06-29] the whole document -----	1-32
Y	WO 2020/169850 A1 (GH RES LIMITED [IE]) 27 August 2020 (2020-08-27) cited in the application summary of the invention; claims ----- -/-	1-32
☒ 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 5 July 2023		Date of mailing of the international search report 13/07/2023
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 Venturini, Francesca

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/057883

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2022/062238 A1 (LAYZELL MARIE CLAIRE [GB] ET AL) 3 March 2022 (2022-03-03) paragraph [0140] - paragraph [0146]; claims	1-32
Y	ALAN K. DAVIS ET AL: "5-methoxy- N,N -dimethyltryptamine (5-MeO-DMT) used in a naturalistic group setting is associated with unintended improvements in depression and anxiety", AMERICAN JOURNAL OF DRUG AND ALCOHOL ABUSE, vol. 45, no. 2, 1 March 2019 (2019-03-01), pages 161-169, XP055695498, US ISSN: 0095-2990, DOI: 10.1080/00952990.2018.1545024 discussion; table 6	1-32

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2023/057883

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020169850 A1	27-08-2020	AU 2020225410 A1	19-08-2021
		CA 3130406 A1	27-08-2020
		CL 2021002174 A1	28-01-2022
		CN 114555078 A	27-05-2022
		CO 2021010882 A2	17-01-2022
		CR 20210437 A	02-11-2021
		DO P2021000176 A	21-11-2021
		EA 202192318 A1	21-12-2021
		EC SP21060868 A	30-11-2021
		EP 3927337 A1	29-12-2021
		IL 285537 A	30-09-2021
		JP 2022521337 A	06-04-2022
		KR 20210154966 A	21-12-2021
		MA 55021 A	29-12-2021
		NI 202100080 A	06-12-2021
		PE 20220015 A1	11-01-2022
		US 2022071958 A1	10-03-2022
		WO 2020169850 A1	27-08-2020
US 2022062238 A1	03-03-2022	US 2022062238 A1	03-03-2022
		US 2022313660 A1	06-10-2022

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 25/20 (2006.01)

F I

A 6 1 P 25/20

テーマコード (参考)

(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 23153995.8

(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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. テフロン

(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 ノイシュ・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) 4C086 AA01 AA02 BC13 MA01 MA04 MA13 MA55 NA14 ZA01 ZA05
ZA12 ZA15 ZA18 ZA22