

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-510942
(P2025-510942A)

(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	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1	
A 6 1 K	33/00 (2006.01)	A 6 1 K	33/00		
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28		
A 6 1 P	25/18 (2006.01)	A 6 1 P	25/18		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全201頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-557455(P2024-557455)	(71)出願人	522452581		
(86)(22)出願日	令和5年3月29日(2023.3.29)		サイビン アイアールエル リミテッド		
(85)翻訳文提出日	令和6年11月26日(2024.11.26)		アイルランド ディー 0 1 エックス 9 ア		
(86)国際出願番号	PCT/EP2023/058107		ール 7 ダブリン 1, ノース ウォール		
(87)国際公開番号	WO2023/186963		キー, ワン スペンサー ドック		
(87)国際公開日	令和5年10月5日(2023.10.5)	(74)代理人	100149076		
(31)優先権主張番号	63/362,258		弁理士 梅田 慎介		
(32)優先日	令和4年3月31日(2022.3.31)	(74)代理人	100119183		
(33)優先権主張国・地域又は機関			弁理士 松任谷 優子		
	米国(US)	(74)代理人	100162503		
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ		弁理士 今野 智介		
	,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),	(74)代理人	100144794		
	EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(		弁理士 大木 信人		
	AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,	(74)代理人	100204582		
	FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV		弁理士 大栗 由美		
	最終頁に続く			最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 亜酸化窒素及び 5－H T 2 A 受容体作動薬の組み合わせ

(57)【要約】

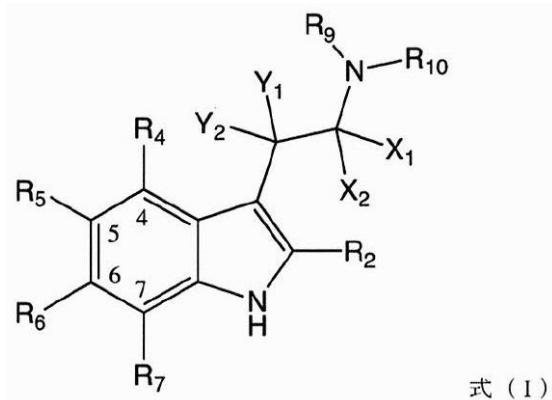
5－H T 2 A 受容体作動薬及び N－メチル－D－アスパルテート (N M D A) 受容体拮抗薬 (例えば、亜酸化窒素、キセノン、アルゴン、ケタミンなど) を含む併用薬物療法が提供される。例えば、エアロゾル吸入を介して、併用薬物療法を使用して中枢神経系 (C N S) 障害又は精神疾患を治療する医薬組成物及び方法もまた記載される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

併用薬物療法であって、
 亜酸化窒素である、N-メチル-D-アスパルテート（NMDA）受容体拮抗薬と、
 式（I）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、若しくは
 プロドラッグである、5-HT_{2A}受容体作動薬と、を含み、

【化 1】



10

式中、

20

X₁ 及び X₂ が独立して、水素、重水素、非置換又は置換アルキル、非置換又は置換アルケニル、非置換又は置換アルキニル、非置換又は置換シクロアルキル、非置換又は置換ヘテロシクロアルキル、非置換又は置換アリール、及び非置換又は置換ヘテロアリールからなる群から選択され、

Y₁ 及び Y₂ が独立して、水素及び重水素からなる群から選択され、

R₂ が、水素、重水素、非置換又は置換アルキル、非置換又は置換アルケニル、非置換又は置換アルキニル、非置換又は置換シクロアルキル、非置換又は置換ヘテロシクロアルキル、非置換又は置換アリール、及び非置換又は置換ヘテロアリールからなる群から選択され、

R₄ 及び R₅ が独立して、水素、重水素、ヒドロキシル、及び非置換又は置換アルコキシからなる群から選択され、

30

R₆ 及び R₇ が独立して、水素、重水素、及びハロゲンからなる群から選択され、

R₉ 及び R₁₀ が独立して、水素、非置換又は置換アルキル、非置換又は置換アルケニル、非置換又は置換アルキニル、非置換又は置換シクロアルキル、非置換又は置換ヘテロシクロアルキル、非置換又は置換アリール、及び非置換又は置換ヘテロアリールからなる群から選択される、併用薬物療法。

【請求項 2】

X₁、X₂、Y₁、Y₂、R₂、R₄、R₅、R₆、R₇、R₉、及び R₁₀ のうちの少なくとも 1 つが、重水素を含む、請求項 1 に記載の併用薬物療法。

【請求項 3】

40

X₁、X₂、R₉、及び R₁₀ が、重水素を含む、請求項 1 に記載の併用薬物療法。

【請求項 4】

X₁、X₂、Y₁、Y₂、R₉、及び R₁₀ が、重水素を含む、請求項 1 に記載の併用薬物療法。

【請求項 5】

X₁、X₂、及び R₅ が、重水素を含む、請求項 1 に記載の併用薬物療法。

【請求項 6】

X₁、X₂、Y₁、Y₂、R₅、R₉、及び R₁₀ が、重水素を含む、請求項 1 に記載の併用薬物療法。

【請求項 7】

50

前記式 (I) の化合物が、2- (1H-インドール-3-イル) -N, N-ビス (メチル-d₃) エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄、2- (1H-インドール-3-イル) -N, N-ビス (メチル-d₃) エタン-1-アミン-1, 1-d₂、2- (5-メトキシ-1H-インドール-3-イル) -N, N-ビス (メチル-d₃) エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄、2- (5- (メトキシ-d₃) -1H-インドール-3-イル) -N, N-ジメチルエタン-1-アミン-1, 1-d₂、及び2- (5- (メトキシ-d₃) -1H-インドール-3-イル) -N, N-ビス (メチル-d₃) エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄ からなる群から選択される少なくとも1つ、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグである、請求項1に記載の併用薬物療法。

10

【請求項8】

前記5-HT_{2A}受容体作動薬が、2- (1H-インドール-3-イル) -N, N-ビス (メチル-d₃) エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄、2- (1H-インドール-3-イル) -N, N-ビス (メチル-d₃) エタン-1-アミン-1, 1-d₂、2- (5-メトキシ-1H-インドール-3-イル) -N, N-ビス (メチル-d₃) エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄、2- (5- (メトキシ-d₃) -1H-インドール-3-イル) -N, N-ジメチルエタン-1-アミン-1, 1-d₂、及び2- (5- (メトキシ-d₃) -1H-インドール-3-イル) -N, N-ビス (メチル-d₃) エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄ からなる群から選択される少なくとも1つのフマル酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、又はコハク酸塩である、請求項1に記載の併用薬物療法。

20

【請求項9】

前記5-HT_{2A}受容体作動薬が、式 (I) の少なくとも2つの化合物の活性作動薬混合物であり、前記活性作動薬混合物が、(i) 2- (1H-インドール-3-イル) -N, N-ビス (メチル-d₃) エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグ、(ii) 2- (1H-インドール-3-イル) -N, N-ビス (メチル-d₃) エタン-1-アミン-1, 2, 2-d₃ 及び2- (1H-インドール-3-イル) -N, N-ビス (メチル-d₃) エタン-1-アミン-1, 1, 2-d₃ のうちの1つ以上、又はその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、若しくはプロドラッグ、並びに任意に、(iii) 2- (1H-インドール-3-イル) -N, N-ビス (メチル-d₃) エタン-1-アミン-1, 1-d₂、2- (1H-インドール-3-イル) -N, N-ビス (メチル-d₃) エタン-1-アミン-2, 2-d₂、及び2- (1H-インドール-3-イル) -N, N-ビス (メチル-d₃) エタン-1-アミン-1, 2-d₂ のうちの1つ以上、又はその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、若しくはプロドラッグを含む、請求項1に記載の併用薬物療法。

30

【請求項10】

前記活性作動薬混合物が、(i) 前記活性作動薬混合物の総重量に基づいて、60重量%~99重量%の2- (1H-インドール-3-イル) -N, N-ビス (メチル-d₃) エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグ、(ii) 前記活性作動薬混合物の総重量に基づいて、合計で、1重量%~40重量%の、2- (1H-インドール-3-イル) -N, N-ビス (メチル-d₃) エタン-1-アミン-1, 2, 2-d₃ 及び2- (1H-インドール-3-イル) -N, N-ビス (メチル-d₃) エタン-1-アミン-1, 1, 2-d₃ のうちの1つ以上、又はその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、若しくはプロドラッグ、並びに(iii) 前記活性作動薬混合物の総重量に基づいて、合計で、0重量%~10重量%未満の、2- (1H-インドール-3-イル) -N, N-ビス (メチル-d₃) エタン-1-アミン-1, 1-d₂、2- (1H-インドール-3-イル) -N, N-ビス (メチル-d₃) エタン-1-アミン-2, 2-d₂、及び2- (1H-インドール-3-イル) -N, N-ビス (メチル-d₃) エタン-1-アミン-1, 2-d₂ のうちの1つ

40

50

以上、又はその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、若しくはプロドラッグを含む、請求項 9 に記載の併用薬物療法。

【請求項 1 1】

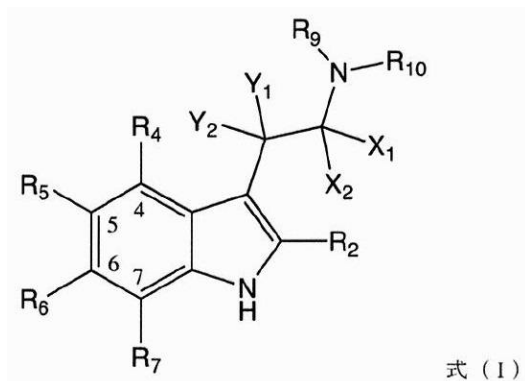
前記 NMDA 受容体拮抗薬及び前記 5-HT_{2A} 受容体作動薬が、別個の医薬組成物として提供される、請求項 1 に記載の併用薬物療法。

【請求項 1 2】

中枢神経系 (CNS) 障害又は精神疾患を有する対象を治療する方法であって、前記方法が、

前記対象に、治療有効量の亜酸化窒素である N-メチル-D-アスパルテート (NMDA) 受容体拮抗薬と、治療有効量の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、若しくはプロドラッグである 5-HT_{2A} 受容体作動薬と、を投与することを含み、

【化 2】



式中、

X₁ 及び X₂ が独立して、水素、重水素、非置換又は置換アルキル、非置換又は置換アルケニル、非置換又は置換アルキニル、非置換又は置換シクロアルキル、非置換又は置換ヘテロシクロアルキル、非置換又は置換アリール、及び非置換又は置換ヘテロアリールからなる群から選択され、

Y₁ 及び Y₂ が独立して、水素及び重水素からなる群から選択され、

R₂ が、水素、重水素、非置換又は置換アルキル、非置換又は置換アルケニル、非置換又は置換アルキニル、非置換又は置換シクロアルキル、非置換又は置換ヘテロシクロアルキル、非置換又は置換アリール、及び非置換又は置換ヘテロアリールからなる群から選択され、

R₄ 及び R₅ が独立して、水素、重水素、ヒドロキシル、及び非置換又は置換アルコキシからなる群から選択され、

R₆ 及び R₇ が独立して、水素、重水素、及びハロゲンからなる群からなる群から選択され、

R₉ 及び R₁₀ が独立して、水素、非置換又は置換アルキル、非置換又は置換アルケニル、非置換又は置換アルキニル、非置換又は置換シクロアルキル、非置換又は置換ヘテロシクロアルキル、非置換又は置換アリール、及び非置換又は置換ヘテロアリールからなる群から選択される、方法。

【請求項 1 3】

X₁、X₂、Y₁、Y₂、R₂、R₄、R₅、R₆、R₇、R₉、及び R₁₀ のうちの少なくとも 1 つが、重水素を含む、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 4】

X₁、X₂、R₉、及び R₁₀ が、重水素を含む、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 5】

X₁、X₂、Y₁、Y₂、R₉、及び R₁₀ が、重水素を含む、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 16】

X₁、X₂、及び R₅ が、重水素を含む、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 17】

X₁、X₂、Y₁、Y₂、R₅、R₉、及び R₁₀ が、重水素を含む、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 18】

前記式 (I) の化合物が、2- (1H-インドール-3-イル) -N, N-ビス (メチル-d₃) エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄、2- (1H-インドール-3-イル) -N, N-ビス (メチル-d₃) エタン-1-アミン-1, 1-d₂、2- (5-メトキシ-1H-インドール-3-イル) -N, N-ビス (メチル-d₃) エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄、2- (5- (メトキシ-d₃) -1H-インドール-3-イル) -N, N-ジメチルエタン-1-アミン-1, 1-d₂、及び 2- (5- (メトキシ-d₃) -1H-インドール-3-イル) -N, N-ビス (メチル-d₃) エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄ からなる群から選択される少なくとも 1 つ、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグである、請求項 12 に記載の方法。

10

【請求項 19】

前記 5-HT_{2A} 受容体作動薬が、2- (1H-インドール-3-イル) -N, N-ビス (メチル-d₃) エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄、2- (1H-インドール-3-イル) -N, N-ビス (メチル-d₃) エタン-1-アミン-1, 1-d₂、2- (5-メトキシ-1H-インドール-3-イル) -N, N-ビス (メチル-d₃) エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄、2- (5- (メトキシ-d₃) -1H-インドール-3-イル) -N, N-ジメチルエタン-1-アミン-1, 1-d₂、及び 2- (5- (メトキシ-d₃) -1H-インドール-3-イル) -N, N-ビス (メチル-d₃) エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄ からなる群から選択される少なくとも 1 つのフマル酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、又はコハク酸塩である、請求項 12 に記載の方法。

20

【請求項 20】

前記 5-HT_{2A} 受容体作動薬が、式 (I) の少なくとも 2 つの化合物の活性作動薬混合物であり、前記活性作動薬混合物が、(i) 2- (1H-インドール-3-イル) -N, N-ビス (メチル-d₃) エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグ、(ii) 2- (1H-インドール-3-イル) -N, N-ビス (メチル-d₃) エタン-1-アミン-1, 2, 2-d₃ 及び 2- (1H-インドール-3-イル) -N, N-ビス (メチル-d₃) エタン-1-アミン-1, 1, 2-d₃ のうちの 1 つ以上、又はその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、若しくはプロドラッグ、並びに任意に、(iii) 2- (1H-インドール-3-イル) -N, N-ビス (メチル-d₃) エタン-1-アミン-1, 1-d₂、2- (1H-インドール-3-イル) -N, N-ビス (メチル-d₃) エタン-1-アミン-2, 2-d₂、及び 2- (1H-インドール-3-イル) -N, N-ビス (メチル-d₃) エタン-1-アミン-1, 2-d₂ のうちの 1 つ以上、又はその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、若しくはプロドラッグを含む、請求項 12 に記載の方法。

30

40

【請求項 21】

前記活性作動薬混合物が、(i) 前記活性作動薬混合物の総重量に基づいて、60 重量%~99 重量%の 2- (1H-インドール-3-イル) -N, N-ビス (メチル-d₃) エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグ、(ii) 前記活性作動薬混合物の総重量に基づいて、合計で、1 重量%~40 重量%の、2- (1H-インドール-3-イル) -N, N-ビス (メチル-d₃) エタン-1-アミン-1, 2, 2-d₃ 及び 2- (1H-インドール-3-イル) -N, N-ビス (メチル-d₃) エタン-1-アミン-1, 1, 2-d₃ のうちの 1 つ以上、又はその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、若しくはプロドラッグ、

50

並びに (i i i) 前記活性作動薬混合物の総重量に基づいて、合計で、0重量%～10重量%未満の、2-(1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1,1-d₂、2-(1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-2,2-d₂、及び2-(1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1,2-d₂のうちの1つ以上、又はその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、若しくはプロドラッグを含む、請求項20に記載の方法。

【請求項22】

前記CNS障害又は精神疾患が、心的外傷後ストレス障害(PTSD)、大うつ病性障害(MDD)、治療抵抗性うつ病(TRD)、自殺念慮、自殺行為、自殺念慮若しくは自殺行為を伴う大うつ病性障害、メランコリー型うつ病、非定型うつ病、気分変調症、非自発的自傷障害(NSSID)、双極性障害及び関連障害、強迫性障害(OCD)、強迫行動及び他の関連症状、全般性不安障害(GAD)、急性幻覚クライシス、社会的不安障害、アルコール使用障害、オピオイド使用障害、アンフェタミン使用障害、ニコチン使用障害、コカイン使用障害、アルツハイマー病、群発性頭痛及び片頭痛、注意欠陥多動性障害(ADHD)、痛み及び神経因性疼痛、アフエンタジア、小児期発症流暢障害、重度の神経認知障害、軽度の神経認知障害、慢性疲労症候群、ライム病、ギャンブル障害、神経性食欲不振症、神経性過食症、過食性障害、小児性愛障害、露出障害、窃視障害、フェチシズム障害、性的マゾヒズム若しくはサディズム障害、異性装障害、性的機能不全、末梢神経障害、並びに肥満からなる群から選択される少なくとも1つである、請求項12に記載の方法。

10

20

【請求項23】

前記CNS障害又は精神疾患が、大うつ病性障害(MDD)である、請求項12に記載の方法。

【請求項24】

前記CNS障害又は精神疾患が、治療抵抗性うつ病(TRD)である、請求項12に記載の方法。

【請求項25】

前記CNS障害又は精神疾患が、全般性不安障害(GAD)である、請求項12に記載の方法。

30

【請求項26】

前記CNS障害又は精神疾患が、うつ病を伴う全般性不安障害(GAD)である、請求項12に記載の方法。

【請求項27】

前記CNS障害又は精神疾患が、社会不安障害である、請求項12に記載の方法。

【請求項28】

前記CNS疾患又は精神疾患が、アルコール使用障害である、請求項12に記載の方法。

。

【請求項29】

前記5-HT_{2A}受容体作動薬が、約0.01mg/kg～約3mg/kgの用量で投与される、請求項12に記載の方法。

40

【請求項30】

前記5-HT_{2A}受容体作動薬及び前記NMDA受容体拮抗薬が、治療コースにわたり1～8回投与される、請求項12に記載の方法。

【請求項31】

前記5-HT_{2A}受容体作動薬及び前記NMDA受容体拮抗薬が、単一の医薬組成物として同時に投与される、請求項12に記載の方法。

【請求項32】

前記5-HT_{2A}受容体作動薬及び前記NMDA受容体拮抗薬が、吸入により、エアロゾルとして前記対象に投与される、請求項31に記載の方法。

50

【請求項 33】

前記 5-HT_{2A} 受容体作動薬及び前記 NMDA 受容体拮抗薬が、別個の医薬組成物として投与される、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 34】

前記 5-HT_{2A} 受容体作動薬及び前記 NMDA 受容体拮抗薬が、連続的に投与される、請求項 33 に記載の方法。

【請求項 35】

前記 5-HT_{2A} 受容体作動薬及び前記 NMDA 受容体拮抗薬が、同時に投与される、請求項 33 に記載の方法。

【請求項 36】

前記 5-HT_{2A} 受容体作動薬が静脈内投与され、前記 NMDA 受容体拮抗薬が吸入を介して投与される、請求項 33 に記載の方法。

【請求項 37】

前記 5-HT_{2A} 受容体作動薬が、単回ボラスとして前記対象に静脈内投与される、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 38】

前記 5-HT_{2A} 受容体作動薬が、約 0.01 mg/kg ～ 約 0.8 mg/kg の用量で投与される、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 39】

前記 5-HT_{2A} 受容体作動薬が、注入として前記対象に静脈内投与される、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 40】

前記 5-HT_{2A} 受容体作動薬が、約 0.1 mg/kg ～ 約 2.0 mg/kg の用量で投与される、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 41】

前記注入が、約 5 分～約 2 時間の持続時間にわたって投与される、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 42】

前記 5-HT_{2A} 受容体作動薬が、ボラスとして、その後注入により、前記対象に静脈内投与される、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 43】

前記 5-HT_{2A} 受容体作動薬が前記対象に筋肉内投与され、前記 NMDA 受容体拮抗薬が吸入を介して投与される、請求項 33 に記載の方法。

【請求項 44】

前記 5-HT_{2A} 受容体作動薬が前記対象に皮下投与され、前記 NMDA 受容体拮抗薬が吸入を介して投与される、請求項 33 に記載の方法。

【請求項 45】

前記亜酸化窒素が、前記亜酸化窒素を含む治療用ガス混合物として吸入を介して投与される、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 46】

前記治療用ガス混合物が、亜酸化窒素及び O₂ の混合物、N₂O 及び空気の混合物、N₂O 及び医療空気の混合物、N₂O、N₂、及び O₂ の混合物、N₂O 及び O₂ 濃縮医療空気の混合物、又は N₂O、He、及び O₂ の混合物である、請求項 45 に記載の方法。

【請求項 47】

前記亜酸化窒素が、前記治療用ガス混合物の総体積に対して、5～50 体積%の濃度で前記治療用ガス混合物中に存在する、請求項 45 に記載の方法。

【請求項 48】

前記方法が、前記 5-HT_{2A} 受容体作動薬及び NMDA 受容体拮抗薬の個別の投与後の C-FOS の発現レベルの合計と比較して、前記対象の前頭皮質における、治療前に対する mRNA レベルによって測定される C-FOS の発現を相乗的に増加させる、請求項

10

20

30

40

50

12に記載の方法。

【請求項49】

前記方法が、前記5-HT_{2A}受容体作動薬及びNMDA受容体拮抗薬の個別の投与後のEGR2の発現レベルの合計と比較して、前記対象の前頭皮質における、治療前に対するmRNAレベルによって測定されるEGR2の発現を相乗的に増加させる、請求項12に記載の方法。

【請求項50】

前記方法が、前記5-HT_{2A}受容体作動薬及びNMDA受容体拮抗薬の個別の投与後のIKBAの発現レベルの合計と比較して、前記対象の前頭皮質における、治療前に対するmRNAレベルによって測定されるIKBAの発現を相乗的に増加させる、請求項12に記載の方法。

10

【請求項51】

前記方法が、前記5-HT_{2A}受容体作動薬及びNMDA受容体拮抗薬の個別の投与後のSGK1の発現レベルの合計と比較して、前記対象の前頭皮質における、治療前に対するmRNAレベルによって測定されるSGK1の発現を相乗的に増加させる、請求項12に記載の方法。

【請求項52】

前記方法が、前記5-HT_{2A}受容体作動薬及びNMDA受容体拮抗薬の個別の投与後のFGF2の発現レベルの合計と比較して、前記対象の前頭皮質における、治療前に対するmRNAレベルによって測定されるFGF2の発現を相乗的に増加させる、請求項12に記載の方法。

20

【請求項53】

前記5-HT_{2A}受容体作動薬及び前記NMDA受容体拮抗薬が、急性幻覚クライシスを低減又は阻害するのに効果的な量で投与される、請求項12に記載の方法。

【請求項54】

前記5-HT_{2A}受容体作動薬及び前記NMDA受容体拮抗薬が、解離効果を低減又は阻害するのに効果的な量で投与される、請求項12に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

30

相互参照

本出願は、2022年3月31日に出願された米国仮特許出願第63／362，258号の利益を主張するものであり、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本開示は、併用薬物療法、特に、5-HT_{2A}受容体作動薬及びN-メチル-D-アスパルテート（NMDA）受容体拮抗薬を含む併用薬物療法、併用薬物療法を含有する医薬組成物、並びに中枢神経系（CNS）障害又は精神障害を含む疾患又は状態を治療する方法に関する。

【背景技術】

【0003】

40

本明細書に提供される「背景技術」の説明は、本開示の内容を一般的に提示する目的のためのものである。本背景セクションに記載される範囲において、現在指名されている発明者の業績、並びに出願時に先行技術として認定されない場合がある説明の態様は、本開示に対して先行技術として明示的にも黙示的にも認められない。

【0004】

うつ病などの気分障害は、遍在する精神疾患である。そのような障害に対する治療法は、1940年代に最初に発見され、例えばモノアミンオキシダーゼ阻害剤などの第1世代の薬剤を含む。これらの薬剤の後に三環式抗うつ剤が続き、その後、第2世代の抗うつ剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、及びセロトニン-ノルエピネフリン再取り込み阻害剤が開発された。後者はうつ病の治療に変革をもたらし、今日まで療法の定番であり続

50

けている。しかしながら、現在の療法は、治療開始後に完全な有効性に達するのに数週間又は数ヶ月かかる可能性があり、患者の50%未満がそのような薬剤に対する応答を示す。

【0005】

中枢神経系（CNS）疾患の治療のための新たな戦略は、セロトニン（5-HT）受容体サブファミリー5-HT₂受容体作動薬並びにグルタミン酸N-メチル-D-アスパルテート（NMDA）受容体拮抗薬に焦点を当て、例えば、プシロシビン、プシロシン、N,N-ジメチルトリプタミン（DMT）、フェネチルアミン、5-メトキシ-N,N-ジメチルトリプタミン（5-MeO-DMT）、リセルグ酸ジエチルアミド（LSD）、及びケタミンなどの幻覚性化合物の作用を介している。このようなセロトニン5-HT₂受容体作動薬及びグルタミン酸N-メチル-D-アスパルテート（NMDA）受容体拮抗薬は、それぞれセロトニン経路及びグルタミン酸経路に影響を及ぼすために使用され、初期段階の期臨床試験及び臨床現場において有望な結果を示している。これらの受容体は、うつ病、統合失調症、不安症、及びいくつかの他の精神障害の治療及び病理に重要であると考えられている。一例として、（S）-ケタミン（Spravato（登録商標））は、経口（従来）の抗うつ剤と組み合わせた場合、自殺念慮の治療及び治療抵抗性うつ病（TRD）のために最近承認されている。プシロシビンは現在、TRD及び大うつ病性障害（MDD）に対する第Ⅱ相臨床試験中である。

10

【0006】

幻覚剤は、ユーザへのその経験的効果のために、そのように命名されている。幻覚体験は、ほとんどの場合、使用時に、ユーザの気分を高揚させるように作用する。しかしながら、幻覚剤の投与は、患者に否定的な経験を引き起こす可能性があり、患者が後悔若しくは苦痛の感情を経験する「バッドトリップ」として知られる急性幻覚クライシスを提示し、又は本質的に一過性若しくは長期にわたる興奮、混乱、強い不安、及び精神病エピソードなどの他の症状を提示する。5-HT_{2A}受容体の過剰刺激は、バッドトリップ体験のリスクを高めると考えられている。バッドトリップ体験は、療法の中断、療法中止、又は更には有害治療事象を引き起こす可能性がある。

20

【0007】

臨床現場において、監視された幻覚体験では医療専門家、治療監視者、又は他のセッション参加者は、患者を肯定的な考えにさせたり、安心感を与えたり又は他の専門的な心理的手段によって不安を低下させたりすることによって、急性幻覚クライシス事象を低減するよう試みる場合がある。急性幻覚クライシスがかなりのレベルまで上昇する場合、幻覚体験を監督する医療専門家は、ベンゾジアゼピン又は他の抗不安剤を投与し得る。残念なことに、この投与は、幻覚剤の投与の所望の治療結果と対抗し得る。これらの状態は、心理的ストレス因子の増加に関連し、したがって急性幻覚クライシスのリスクの増加をもたらすため、全般性不安障害、社会不安障害、うつ病の形態、又はアルコール使用障害若しくは他の依存症の障害について治療される集団では、本課題は悪化する。

30

【0008】

更に、NMDA受容体拮抗薬は、ヒトにおいて広範囲の効果を有する解離麻酔薬である。高用量（例えば、麻酔及び亜麻酔用量）では、かなりの数の患者が、解離効果、例えば、体外離脱体験、身体からの精神の解離、知覚の歪曲、及び幻覚を含む有害な精神症状を経験する。

40

【発明の概要】

【0009】

前述の観点から、精神的な有害作用を最小化する堅牢な治療有効性を有する新しい幻覚療法に対するニーズがある。

【0010】

したがって、これらの基準を満たす新規の併用薬物療法を提供することが本開示の1つの目的である。

【0011】

50

本開示の別の目的は、本開示の併用薬物療法を送達するための新規の医薬組成物を提供することである。

【0012】

本開示の更に別の目的は、疾患又は状態、例えば、中枢神経系（CNS）障害又は精神疾患を、本開示の併用薬物療法で治療する新規の方法をそれを必要とする対象に提供することである。

【0013】

以下の詳細な説明の間に明らかになるであろう、これら及び他の目的は、5-HT_{2A}（セロトニン）受容体作動薬とN-メチル-D-アスパルテート（NMDA）受容体拮抗薬との組み合わせが、セロトニン及びグルタミン酸の両方の取り込みを調節することによって予想外の有益な治療結果を生じさせ、一方で、例えば、安全性の増加及び／又は急性幻覚クライシスの減少などの患者の経験を向上させる、という本発明者らの発見によって達成された。特に、5-HT_{2A}受容体作動薬とNMDA受容体拮抗薬との組み合わせは、例えば、増加された神経可塑性の形態で、各個別に投与された構成成分の合計よりも大きな治療的利益を提供し、一方で、5-HT_{2A}受容体作動薬又はNMDA受容体拮抗薬のみを取ることによって引き起こされ得る急性幻覚クライシス及び解離効果などの精神有害作用を低減又は除去することによって患者の経験を促進する。

10

【0014】

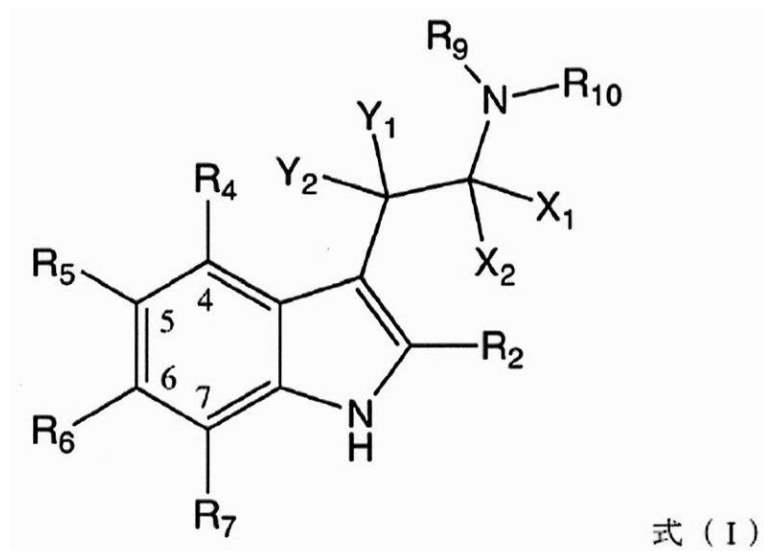
したがって、本開示は、以下を提供する。

（1）併用薬物療法であって、

20

亜酸化窒素である、N-メチル-D-アスパルテート（NMDA）受容体拮抗薬と、式（I）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、若しくはプロドラッグである、5-HT_{2A}受容体作動薬と、を含み、

【化1】



30

式中、

40

X₁ 及び X₂ が独立して、水素、重水素、非置換又は置換アルキル、非置換又は置換アルケニル、非置換又は置換アルキニル、非置換又は置換シクロアルキル、非置換又は置換ヘテロシクロアルキル、非置換又は置換アリール、及び非置換又は置換ヘテロアリールからなる群から選択され、

Y₁ 及び Y₂ が独立して、水素及び重水素からなる群から選択され、

R₂ が、水素、重水素、非置換又は置換アルキル、非置換又は置換アルケニル、非置換又は置換アルキニル、非置換又は置換シクロアルキル、非置換又は置換ヘテロシクロアルキル、非置換又は置換アリール、及び非置換又は置換ヘテロアリールからなる群から選択され、

R₄ 及び R₅ が独立して、水素、重水素、ヒドロキシル、及び非置換又は置換アルコキ

50

シからなる群から選択され、

R₆ 及び R₇ が独立して、水素、重水素、及びハロゲンからなる群から選択され、

R₉ 及び R₁₀ が独立して、水素、非置換又は置換アルキル、非置換又は置換アルケニル、非置換又は置換アルキニル、非置換又は置換シクロアルキル、非置換又は置換ヘテロシクロアルキル、非置換又は置換アリール、及び非置換又は置換ヘテロアリールからなる群から選択される、併用薬物療法。

【0015】

(2) X₁、X₂、Y₁、Y₂、R₂、R₄、R₅、R₆、R₇、R₉、及び R₁₀ のうちの少なくとも1つが、重水素を含む、(1)に記載の併用薬物療法。

【0016】

(3) X₁、X₂、R₉、及び R₁₀ が、重水素を含む、(1)又は(2)に記載の併用薬物療法。

【0017】

(4) X₁、X₂、Y₁、Y₂、R₉、及び R₁₀ が、重水素を含む、(1)～(3)のいずれか1つに記載の併用薬物療法。

【0018】

(5) X₁、X₂、及び R₅ が、重水素を含む、(1)～(4)のいずれか1つに記載の併用薬物療法。

【0019】

(6) X₁、X₂、Y₁、Y₂、R₅、R₉、及び R₁₀ が、重水素を含む、(1)～(5)のいずれか1つに記載の併用薬物療法。

【0020】

(7) 式(I)の化合物が、2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄、2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1-d₂、2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄、2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジメチルエタン-1-アミン-1, 1-d₂、及び2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄ からなる群から選択される少なくとも1つ、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグである、(1)～(6)のいずれか1つに記載の併用薬物療法。

【0021】

(8) 5-HT_{2A}受容体作動薬が、2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄、2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1-d₂、2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄、2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジメチルエタン-1-アミン-1, 1-d₂、及び2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄ からなる群から選択される少なくとも1つのフマル酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、又はコハク酸塩である、(1)～(7)のいずれか1つに記載の併用薬物療法。

【0022】

(9) 5-HT_{2A}受容体作動薬が、式(I)の少なくとも2つの化合物の活性作動薬混合物であり、活性作動薬混合物が、(i) 2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグ、(ii) 2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 2, 2-d₃ 及び 2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミ

10

20

30

40

50

ン-1, 1, 2-d₃のうちの1つ以上、又はその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、若しくはプロドラッグ、並びに任意に、(iii) 2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1-d₂、2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-2, 2-d₂、及び2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 2-d₂のうちの1つ以上、又はその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、若しくはプロドラッグを含む、(1)に記載の併用薬物療法。

【0023】

(10) 活性作動薬混合物が、(i) 活性作動薬混合物の総重量に基づいて、60重量%~99重量%の2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグ、(ii) 活性作動薬混合物の総重量に基づいて、合計で、1重量%~40重量%の、2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 2, 2-d₃及び2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2-d₃のうちの1つ以上、又はその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、若しくはプロドラッグ、並びに(iii) 活性作動薬混合物の総重量に基づいて、合計で、0重量%~10重量%未満の、2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1-d₂、2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-2, 2-d₂、及び2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 2-d₂のうちの1つ以上、又はその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、若しくはプロドラッグを含む、(9)に記載の併用薬物療法。

【0024】

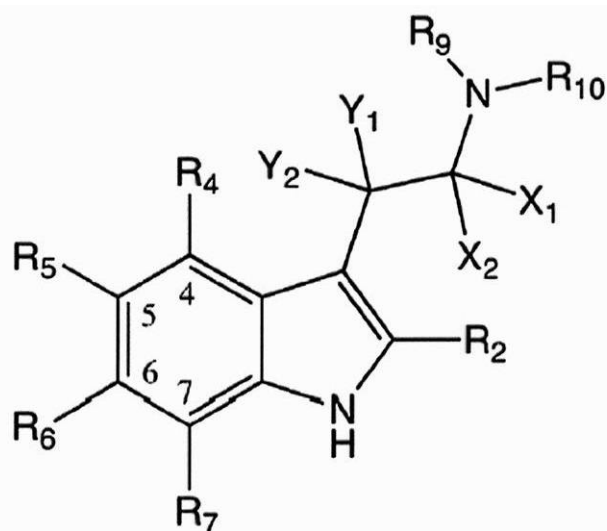
(11) NMDA受容体拮抗薬及び5-HT_{2A}受容体作動薬が、別個の医薬組成物として提供される、(1)~(10)のいずれか1つに記載の併用薬物療法。

【0025】

(12) 中枢神経系(CNS)障害又は精神疾患を有する対象を治療する方法であって、方法が、

対象に、治療有効量の亜酸化窒素であるN-メチル-D-アスパルテート(NMDA)受容体拮抗薬と、治療有効量の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、若しくはプロドラッグである5-HT_{2A}受容体作動薬と、を投与することを含み、

【化2】



式(I)

式中、

X_1 及び X_2 が独立して、水素、重水素、非置換又は置換アルキル、非置換又は置換アルケニル、非置換又は置換アルキニル、非置換又は置換シクロアルキル、非置換又は置換ヘテロシクロアルキル、非置換又は置換アリール、及び非置換又は置換ヘテロアリールからなる群から選択され、

Y_1 及び Y_2 が独立して、水素及び重水素からなる群から選択され、

R_2 が、水素、重水素、非置換又は置換アルキル、非置換又は置換アルケニル、非置換又は置換アルキニル、非置換又は置換シクロアルキル、非置換又は置換ヘテロシクロアルキル、非置換又は置換アリール、及び非置換又は置換ヘテロアリールからなる群から選択され、

R_4 及び R_5 が独立して、水素、重水素、ヒドロキシル、及び非置換又は置換アルコキシからなる群から選択され、

R_6 及び R_7 が独立して、水素、重水素、及びハロゲンからなる群から選択され、

R_9 及び R_{10} が独立して、水素、非置換又は置換アルキル、非置換又は置換アルケニル、非置換又は置換アルキニル、非置換又は置換シクロアルキル、非置換又は置換ヘテロシクロアルキル、非置換又は置換アリール、及び非置換又は置換ヘテロアリールからなる群から選択される、方法。

【0026】

(13) X_1 、 X_2 、 Y_1 、 Y_2 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_9 、及び R_{10} のうちの少なくとも1つが、重水素を含む、(12)に記載の方法。

【0027】

(14) X_1 、 X_2 、 R_9 、及び R_{10} が、重水素を含む、(12)又は(13)に記載の方法。

【0028】

(15) X_1 、 X_2 、 Y_1 、 Y_2 、 R_9 、及び R_{10} が、重水素を含む、(12)～(14)のいずれか1つに記載の方法。

【0029】

(16) X_1 、 X_2 、及び R_5 が、重水素を含む、(12)～(15)のいずれか1つに記載の方法。

【0030】

(17) X_1 、 X_2 、 Y_1 、 Y_2 、 R_5 、 R_9 、及び R_{10} が、重水素を含む、(12)～(16)のいずれか1つに記載の方法。

【0031】

(18) 式(I)の化合物が、2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル- d_3)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2- d_4 、2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル- d_3)エタン-1-アミン-1, 1- d_2 、2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル- d_3)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2- d_4 、2-(5-(メトキシ- d_3)-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジメチルエタン-1-アミン-1, 1- d_2 、及び2-(5-(メトキシ- d_3)-1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル- d_3)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2- d_4 からなる群から選択される少なくとも1つ、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグである、(12)～(17)のいずれか1つに記載の方法。

【0032】

(19) 5-HT_{2A}受容体作動薬が、2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル- d_3)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2- d_4 、2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル- d_3)エタン-1-アミン-1, 1- d_2 、2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル- d_3)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2- d_4 、2-(5-(メトキシ- d_3)-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジメチルエタン-1-アミン-1, 1- d_2 、及び2-(5-(メトキシ- d_3)-1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル- d

10

20

30

40

50

3) エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄ からなる群から選択される少なくとも1つのフマル酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、又はコハク酸塩である、(12) ~ (18) のいずれか1つに記載の方法。

【0033】

(20) 5-HT_{2A} 受容体作動薬が、式(I)の少なくとも2つの化合物の活性作動薬混合物であり、活性作動薬混合物が、(i) 2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃) エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグ、(ii) 2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃) エタン-1-アミン-1, 2, 2-d₃ 及び 2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃) エタン-1-アミン-1, 1, 2-d₃ のうちの1つ以上、又はその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、若しくはプロドラッグ、並びに任意に、(iii) 2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃) エタン-1-アミン-1, 1-d₂、2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃) エタン-1-アミン-2, 2-d₂、及び 2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃) エタン-1-アミン-1, 2-d₂ のうちの1つ以上、又はその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、若しくはプロドラッグを含む、(12)に記載の方法。

【0034】

(21) 活性作動薬混合物が、(i) 活性作動薬混合物の総重量に基づいて、60重量% ~ 99重量%の2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃) エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグ、(ii) 活性作動薬混合物の総重量に基づいて、合計で、1重量% ~ 40重量%の、2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃) エタン-1-アミン-1, 2, 2-d₃ 及び 2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃) エタン-1-アミン-1, 1, 2-d₃ のうちの1つ以上、又はその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、若しくはプロドラッグ、並びに(iii) 活性作動薬混合物の総重量に基づいて、合計で、0重量% ~ 10重量%未満の、2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃) エタン-1-アミン-1, 1-d₂、2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃) エタン-1-アミン-2, 2-d₂、及び 2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃) エタン-1-アミン-1, 2-d₂ のうちの1つ以上、又はその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、若しくはプロドラッグを含む、(20)に記載の方法。

【0035】

(22) CNS 障害又は精神疾患が、心的外傷後ストレス障害(PTSD)、大うつ病性障害(MDD)、治療抵抗性うつ病(TRD)、自殺念慮、自殺行為、自殺念慮若しくは自殺行為を伴う大うつ病性障害、メランコリー型うつ病、非定型うつ病、気分変調症、非自殺的自傷障害(NSSID)、双極性障害及び関連障害、強迫性障害(OCD)、強迫行動及び他の関連症状、全般性不安障害(GAD)、急性幻覚クライシス、社会的不安障害、アルコール使用障害、オピオイド使用障害、アンフェタミン使用障害、ニコチン使用障害、コカイン使用障害、アルツハイマー病、群発性頭痛及び片頭痛、注意欠陥多動性障害(ADHD)、痛みと神経因性疼痛、アフエタジア、小児期発症流暢障害、重度の神経認知障害、軽度の神経認知障害、慢性疲労症候群、ライム病、ギャンブル障害、神経性食欲不振症、神経性過食症、過食性障害、小児性愛障害、露出障害、窃視障害、フェチシズム障害、性的マゾヒズム若しくはサディズム障害、異性装障害、性的機能不全、末梢神経障害、並びに肥満からなる群から選択される少なくとも1つである、(12) ~ (21) のいずれか1つに記載の方法。

【0036】

(23) CNS 障害又は精神疾患が、大うつ病性障害(MDD)である、(12) ~ (22) のいずれか1つに記載の方法。

【0037】

(24) CNS障害又は精神疾患が、治療抵抗性うつ病 (TRD) である、(12) ~ (22) のいずれか1つに記載の方法。

【0038】

(25) CNS障害又は精神疾患が、全般性不安障害 (GAD) である、(12) ~ (22) のいずれか1つに記載の方法。

【0039】

(26) CNS障害又は精神疾患が、うつ病を伴う全般性不安障害 (GAD) である、(12) ~ (22) のいずれか1つに記載の方法。

【0040】

(27) CNS障害又は精神疾患が、社会不安障害である、(12) ~ (22) のいずれか1つに記載の方法。

【0041】

(28) CNS障害又は精神疾患が、アルコール使用障害である、(12) ~ (22) のいずれか1つに記載の方法。

【0042】

(29) 5-HT_{2A}受容体作動薬が、約0.01mg/kg ~ 約3mg/kgの用量で投与される、(12) ~ (28) のいずれか1つに記載の方法。

【0043】

(30) 5-HT_{2A}受容体作動薬及びNMDA受容体拮抗薬が、治療コースにわたり1~8回投与される、(12) ~ (29) のいずれか1つに記載の方法。

【0044】

(31) 5-HT_{2A}受容体作動薬及びNMDA受容体拮抗薬が、単一の医薬組成物として同時に投与される、(12) ~ (30) のいずれか1つに記載の方法。

【0045】

(32) 5-HT_{2A}受容体作動薬及びNMDA受容体拮抗薬が、吸入により、エアロゾルとして対象に投与される、(31)に記載の方法。

【0046】

(33) 5-HT_{2A}受容体作動薬及びNMDA受容体拮抗薬が、別個の医薬組成物として投与される、(12) ~ (30) のいずれか1つに記載の方法。

【0047】

(34) 5-HT_{2A}受容体作動薬及びNMDA受容体拮抗薬が、連続的に投与される、(33)に記載の方法。

【0048】

(35) 5-HT_{2A}受容体作動薬及びNMDA受容体拮抗薬が、同時に投与される、(33)に記載の方法。

【0049】

(36) 5-HT_{2A}受容体作動薬が静脈内投与され、NMDA受容体拮抗薬が吸入を介して投与される、(33) ~ (35) のいずれか1つに記載の方法。

【0050】

(37) 5-HT_{2A}受容体作動薬が、単回ボラスとして対象に静脈内投与される、(36)に記載の方法。

【0051】

(38) 5-HT_{2A}受容体作動薬が、約0.01mg/kg ~ 約0.8mg/kgの用量で投与される、(36)又は(37)に記載の方法。

【0052】

(39) 5-HT_{2A}受容体作動薬が、注入として対象に静脈内投与される、(36)に記載の方法。

【0053】

(40) 5-HT_{2A}受容体作動薬が、約0.1mg/kg ~ 約2.0mg/kgの用

10

20

30

40

50

量で投与される、(39)に記載の方法。

【0054】

(41) 注入が、約5分～約2時間の持続時間にわたって投与される、(39)又は(40)に記載の方法。

【0055】

(42) 5-HT_{2A}受容体作動薬が、ボラスとして、その後注入により、対象に静脈内投与される、(36)～(41)のいずれか1つに記載の方法。

【0056】

(43) 5-HT_{2A}受容体作動薬が対象に筋肉内投与され、NMDA受容体拮抗薬が吸入を介して投与される、(33)～(35)のいずれか1つに記載の方法。

【0057】

(44) 5-HT_{2A}受容体作動薬が対象に皮下投与され、NMDA受容体拮抗薬が吸入を介して投与される、(33)～(35)のいずれか1つに記載の方法。

【0058】

(45) 亜酸化窒素が、亜酸化窒素を含む治療用ガス混合物として吸入を介して投与される、(12)～(44)のいずれか1つに記載の方法。

【0059】

(46) 治療用ガス混合物が、亜酸化窒素及びO₂の混合物、N₂O及び空気の混合物、N₂O及び医療空気の混合物、N₂O、N₂、及びO₂の混合物、N₂O及びO₂濃縮医療空気の混合物、又はN₂O、He、及びO₂の混合物である、(45)に記載の方法。

【0060】

(47) 亜酸化窒素が、治療用ガス混合物の総体積に対して、5～50体積%の濃度で治療用ガス混合物中に存在する、(45)又は(46)に記載の方法。

【0061】

(48) 方法が、5-HT_{2A}受容体作動薬及びNMDA受容体拮抗薬の個別の投与後のC-FOSの発現レベルの合計と比較して、対象の前頭皮質における、治療前に対するmRNAレベルによって測定されるC-FOSの発現を相乗的に増加させる、(12)～(47)のいずれか1つに記載の方法。

【0062】

(49) 方法が、5-HT_{2A}受容体作動薬及びNMDA受容体拮抗薬の個別の投与後のEGR2の発現レベルの合計と比較して、対象の前頭皮質における、治療前に対するmRNAレベルによって測定されるEGR2の発現を相乗的に増加させる、(12)～(48)のいずれか1つに記載の方法。

【0063】

(50) 方法が、5-HT_{2A}受容体作動薬及びNMDA受容体拮抗薬の個別の投与後のIKBAの発現レベルの合計と比較して、対象の前頭皮質における、治療前に対するmRNAレベルによって測定されるIKBAの発現を相乗的に増加させる、(12)～(49)のいずれか1つに記載の方法。

【0064】

(51) 方法が、5-HT_{2A}受容体作動薬及びNMDA受容体拮抗薬の個別の投与後のSGK1の発現レベルの合計と比較して、対象の前頭皮質における、治療前に対するmRNAレベルによって測定されるSGK1の発現を相乗的に増加させる、(12)～(50)のいずれか1つに記載の方法。

【0065】

(52) 方法が、5-HT_{2A}受容体作動薬及びNMDA受容体拮抗薬の個別の投与後のFGF2の発現レベルの合計と比較して、対象の前頭皮質における、治療前に対するmRNAレベルによって測定されるFGF2の発現を相乗的に増加させる、(12)～(51)のいずれか1つに記載の方法。

【0066】

10

20

30

40

50

(53) 5-HT_{2A}受容体作動薬及びNMDA受容体拮抗薬が、急性幻覚クライシスを低減又は阻害するのに効果的な量で投与される、(12)～(52)のいずれか1つに記載の方法。

【0067】

(54) 5-HT_{2A}受容体作動薬及びNMDA受容体拮抗薬が、解離効果を低減又は阻害するのに効果的な量で投与される、(12)～(53)のいずれか1つに記載の方法。

【0068】

(55) 中枢神経系(CNS)障害及び／又は心理的障害を有する患者を治療するための、(1)～(11)のいずれか1つの併用薬物療法の使用。

【0069】

(56) 療法で使用するための(1)～(11)のいずれか1つに記載の併用薬物療法。

【図面の簡単な説明】

【0070】

前述の段落は、一般的な導入として提供されたものであり、以下の特許請求の範囲を限定することを意図するものではない。記載される実施形態は、更なる利点とともに、添付図面と併せて考慮されるとき、以下の詳細な説明を参照することによって最も良く理解されるであろう。

【0071】

【図1A】二次封じ込めチャンバー(上面図、図1A)内に收容された指向流曝露チャンバー、及び鼻が拘束チューブの端部から曝露チャンバー内に突き出た状態で、拘束チューブ内に保持されたラットの描写を示す(図1B)。

【図1B】同上。

【図2】ラットにおけるIV投与(1mg/kg)後のDMT及びDMT-d₁₀血漿濃度-時間プロファイルを示す。

【図3】ラットにおける吸入投与(それぞれ、14.7mg/kg及び15.3mg/kg)後のDMT及びDMT-d₁₀血漿濃度-時間プロファイルを示す。

【図4】ラットにおけるPO(強制経口、OG)投与(10mg/kg)後のDMT及びDMT-d₁₀血漿濃度-時間プロファイルを示す。

【図5】IV、吸入、及びPO(OG)投与後のDMT血漿濃度-時間プロファイルを示し、用量は1mg/kgに正規化された。

【図6】IV、吸入、及びPO(OG)投与後のDMT-d₁₀血漿濃度-時間プロファイルを示し、用量は1mg/kgに正規化された。

【図7】前臨床齧歯類研究のための透明な気密プレキシガラス麻醉誘導チャンバーセットアップを示す。

【図8A】実験群A、B、C、及びDからの0～15分(図8A)及び15～30分(図8B)にわたるマウスにおける総頭部攣縮反応(HTR)を示す。アスタリスクは、有意な多重比較を示す(ダンの検定)、*P<0.05、****P<0.0001。

【図8B】同上。

【図9A】実験群A、B、C、及びDから0～15分(図9A)及び15～30分(図9B)にわたって移動した総距離(cm)を示す。アスタリスクは、有意な多重比較を示す(ダンの検定)**P<0.01。

【図9B】同上。

【図10】DMTと亜酸化窒素(N₂O)との相乗的相互作用を精査するヒト研究のための一般的な実験設計を示す。

【発明を実施するための形態】

【0072】

以下の詳細な説明では、他の実施形態が利用されてもよく、構造的及び動作上の変更が、本明細書に開示される本実施形態の範囲から逸脱することなく行われてもよいことが理

10

20

30

40

50

解される。

【0073】

定義

別途定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術及び科学用語は、本開示が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。

【0074】

「アルキル」は、例えば1～6個の炭素原子、又は1～5個、又は1～4個、又は1～3個、又は1～2個の炭素原子などの1～10個の炭素原子を有する一価の飽和脂肪族ヒドロカルビル基を指す。この用語には、例として、メチル (CH_3-)、エチル (CH_3CH_2-)、*n*-プロピル ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、イソプロピル ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$)、*n*-ブチル ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、イソブチル ($(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2-$)、*sec*-ブチル ($(\text{CH}_3)(\text{CH}_3\text{CH}_2)\text{CH}-$)、*t*-ブチル (*t*-Bu) ($(\text{CH}_3)_3\text{C}-$)、*n*-ペンチル ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、及びネオペンチル ($(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2-$) などの直鎖状及び分岐状ヒドロカルビル基が含まれる。

【0075】

用語「置換アルキル」は、本明細書中で定義されるアルキル基を指し、アルキル鎖中の1つ以上の炭素原子は、任意に、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n-$ (*n*は0～2である)、 $-\text{NR}-$ (*R*は水素又はアルキルである) などのヘテロ原子で置換され、かつ重水素、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、チオケト (*thioke to*)、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオアリアルオキシ、チオヘテロアリアルオキシ、チオヘテロシクロオキシ、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリアル、アリアルオキシ、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、 $-\text{SO}-$ アルキル、 $-\text{SO}-$ アリアル、 $-\text{SO}-$ ヘテロアリアル、 $-\text{SO}_2-$ アルキル、 $-\text{SO}_2-$ アリアル、 $-\text{SO}_2-$ ヘテロアリアル、及び $-\text{NR}'$ 、 R' 、式中、 R' 及び R' は同一であっても異なってもよく、水素、任意に置換されたアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アリアル、ヘテロアリアル及び複素環式から選択される基からなる群から選択される1～10個の置換基を有する。

【0076】

「アルキレン」は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{10}-$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}-$ などから選択される1つ以上の基で任意に中断される、直鎖又は分岐いずれかの1～3個の炭素原子などを含む1～6個の炭素原子を有する二価脂肪族ヒドロカルビル基を指す。この用語には、例として、メチレン ($-\text{CH}_2-$)、エチレン ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、*n*-プロピレン ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、イソプロピレン ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$)、 $-(\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2-)$ 、 $-(\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-)$ 、 $-(\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}-)$ 、 $-(\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-)$ などが含まれる。

【0077】

「置換アルキレン」は、以下の「置換」の定義で炭素について記述されるように、置換基で置換された1～3個の水素を有するアルキレン基を指す。

【0078】

用語「アルカン」は、本明細書で定義されるアルキル基及びアルキレン基を指す。

【0079】

用語「アルキルアミノアルキル」、「アルキルアミノアルケニル」、及び「アルキルアミノアルキニル」は、 $\text{R}'\text{NHR}''$ 基を指し、 R' は本明細書に定義されるアルキル基であり、 R'' は本明細書に定義されるアルキレン、アルケニレン、又はアルキニレン基であ

る。

【0080】

用語「アルカリル」又は「アラルキル」は、アルキレン、置換アルキレン、及びアリアルが本明細書に定義される、－アルキレン－アリアル基及び－置換アルキレン－アリアル基を指す。

【0081】

「アルコキシ」は、－O－アルキル基を指し、アルキルは本明細書に定義されるとおりである。アルコキシには、例として、メトキシ、エトキシ、n－プロポキシ、イソプロポキシ、n－ブトキシ、t－ブトキシ、sec－ブトキシ、n－ペントキシなどが含まれる。用語「アルコキシ」はまた、アルケニル－O－、シクロアルキル－O－、シクロアルケニル－O－、及びアルキニル－O－の基を指し、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、及びアルキニルは本明細書に定義されるとおりである。

10

【0082】

用語「置換アルコキシ」は、置換アルキル－O－、置換アルケニル－O－、置換シクロアルキル－O－、置換シクロアルケニル－O－、及び置換アルキニル－O－の基を指し、置換アルキル、置換アルケニル、置換シクロアルキル、置換シクロアルケニル、及び置換アルキニルは本明細書に定義されるとおりである。

【0083】

用語「アルコシアマミノ」は、－NH－アルコキシ基を指し、アルコキシは本明細書に定義されるとおりである。

20

【0084】

用語「ハロアルコキシ」は、アルキル－O－基を指し、アルキル基上の1つ以上の水素原子がハロ基で置換されており、例として、トリフルオロメトキシなどの基を含む。

【0085】

用語「ハロアルキル」は、上述のように置換されたアルキル基を指し、アルキル基上の1つ以上の水素原子は、ハロ基で置換されている。かかる基の例としては、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロエチルなどのフルオロアルキル基が挙げられるが、これらに限定されない。

【0086】

用語「アルキルアルコキシ」は、－アルキレン－O－アルキル基、アルキレン－O－置換アルキル基、置換アルキレン－O－アルキル基、及び置換アルキレン－O－置換アルキル基を指し、アルキル、置換アルキル、アルキレン、及び置換アルキレンは、本明細書に定義されるとおりである。

30

【0087】

用語「アルキルチオアルコキシ」は、－アルキレン－S－アルキル基、アルキレン－S－置換アルキル基、置換アルキレン－S－アルキル基、及び置換アルキレン－S－置換アルキル基を指し、アルキル、置換アルキル、アルキレン、及び置換アルキレンは本明細書に定義されるとおりである。

【0088】

「アルケニル」は、例えば、2～4個の炭素原子などの2～6個の炭素原子を有し、例えば1～2個などの少なくとも1個の二重結合不飽和部位を有する直鎖又は分岐ヒドロカルビル基を指す。この用語には、例として、ビビニル、アリル、及びブター3－エン－1－イルが含まれる。この用語には、シス及びトランス異性体、又はこれらの異性体の混合物が含まれる。

40

【0089】

用語「置換アルケニル」は、重水素、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、チオケト、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオアリアルオキシ、チオヘテロアリアルオキシ、チオヘテロ

50

シクロオキシ、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、 $-SO-$ アルキル、 $-SO-$ 置換アルキル、 $-SO-$ アリール、 $-SO-$ ヘテロアリール、 $-SO_2-$ アルキル、 $-SO_2-$ 置換アルキル、 $-SO_2-$ アリール及び $-SO_2-$ ヘテロアリールから選択される、1～5個の置換基、又は1～3個の置換基を有する、本明細書に定義されるアルケニル基を指す。

【0090】

「アルキニル」は、例えば2～3個の炭素原子などの2～6個の炭素原子を有し、例えば1～2個などの少なくとも1個の三重結合不飽和部位を有する直鎖又は分岐の一価ヒドロカルビル基を指す。かかるアルキニル基の例としては、アセチレニル($-C \equiv CH$)、及びプロパルギル($-CH_2C \equiv CH$)が挙げられる。

10

【0091】

用語「置換アルキニル」は、重水素、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、チオケト、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロシクロオキシ、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、 $-SO-$ アルキル、 $-SO-$ 置換アルキル、 $-SO-$ アリール、 $-SO-$ ヘテロアリール、 $-SO_2-$ アルキル、 $-SO_2-$ 置換アルキル、 $-SO_2-$ アリール及び $-SO_2-$ ヘテロアリールから選択される、1～5個の置換基、又は1～3個の置換基を有する、本明細書に定義されるアルキニル基を指す。

20

【0092】

「アルキニルオキシ」は、 $-O-$ アルキニル基を指し、アルキニルは本明細書に定義されるとおりである。アルキニルオキシには、例として、エチニルオキシ、プロピニルオキシなどが含まれる。

【0093】

「アシル」は、 $H-C(O)-$ 基、アルキル $-C(O)-$ 基、置換アルキル $-C(O)-$ 基、アルケニル $-C(O)-$ 基、置換アルケニル $-C(O)-$ 基、アルキニル $-C(O)-$ 基、置換アルキニル $-C(O)-$ 基、シクロアルキル $-C(O)-$ 基、置換シクロアルキル $-C(O)-$ 基、シクロアルケニル $-C(O)-$ 基、置換シクロアルケニル $-C(O)-$ 基、アリール $-C(O)-$ 基、置換アリール $-C(O)-$ 基、ヘテロアリール $-C(O)-$ 基、置換ヘテロアリール $-C(O)-$ 基、ヘテロシクリル $-C(O)-$ 基、及び置換ヘテロシクリル $-C(O)-$ 基を指し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、及び置換複素環式は本明細書に定義されるとおりである。例えば、アシルは、「アセチル」基 $CH_3C(O)$ を含む。

30

【0094】

「アシルアミノ」は、 $-NR^{20}C(O)$ アルキル基、 $-NR^{20}C(O)$ 置換アルキル基、 $-NR^{20}C(O)$ シクロアルキル基、 $-NR^{20}C(O)$ 置換シクロアルキル基、 $-NR^{20}C(O)$ シクロアルケニル基、 $-NR^{20}C(O)$ 置換シクロアルケニル基、 $-NR^{20}C(O)$ アルケニル基、 $-NR^{20}C(O)$ 置換アルケニル基、 $-NR^{20}C(O)$ アルキニル基、 $-NR^{20}C(O)$ 置換アルキニル基、 $-NR^{20}C(O)$ アリール基、 $-NR^{20}C(O)$ 置換アリール基、 $-NR^{20}C(O)$ ヘテロアリール基、 $-NR^{20}C(O)$ 置換ヘテロアリール基、 $-NR^{20}C(O)$ 複素環式基、及び $-NR^{20}C(O)$ 置換複素環式基を指し、 R^{20} は水素又はアルキルであり、またアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリ

40

50

ール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、及び置換複素環式は本明細書に定義されるとおりである。

【0095】

「アミノカルボニル」又は用語「アミノアシル」は、 $-C(O)NR^{21}R^{22}$ 基を指し、 R^{21} 及び R^{22} は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、及び置換複素環式からなる群から選択され、 R^{21} 及び R^{22} は任意に、それに結合した窒素とともに結合して、複素環式又は置換複素環式基を形成し、またアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、及び置換複素環式は本明細書に定義されるとおりである。

10

【0096】

「アミノカルボニルアミノ」は、 $-NR^{21}C(O)NR^{22}R^{23}$ の基を指し、 R^{21} 、 R^{22} 、及び R^{23} は独立して、水素、アルキル、アリール、又はシクロアルキルから選択され、2つのR基は結合されてヘテロシクリル基を形成する。

【0097】

用語「アルコキシカルボニルアミノ」は、 $-NRC(O)OR$ 基を指し、各Rは独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり、アルキル、置換アルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルは本明細書に定義されるとおりである。

20

【0098】

用語「アシルオキシ」は、アルキル $-C(O)O-$ 基、置換アルキル $-C(O)O-$ 基、シクロアルキル $-C(O)O-$ 基、置換シクロアルキル $-C(O)O-$ 基、アリール $-C(O)O-$ 基、ヘテロアリール $-C(O)O-$ 基、及びヘテロシクリル $-C(O)O-$ 基を指し、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルは本明細書に定義されるとおりである。

【0099】

「アミノスルホニル」は、 $-SO_2NR^{21}R^{22}$ 基を指し、 R^{21} 及び R^{22} は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、置換複素環式からなる群から選択され、 R^{21} 及び R^{22} は任意に、それらに結合する窒素と一緒に結合して、複素環式又は置換複素環式基を形成し、そしてアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式及び置換複素環式は、本明細書に定義されるとおりである。

30

【0100】

「スルホニルアミノ」は、 $-NR^{21}SO_2R^{22}$ 基を指し、 R^{21} 及び R^{22} は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、及び置換複素環式からなる群から選択され、 R^{21} 及び R^{22} は任意に、それらに結合する原子と任意に一緒に結合して、複素環式又は置換複素環式基を形成し、かつアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、及び置換複素環式は本明細書に定義されるとおりである。

40

50

【0101】

「アリール」又は「Ar」は、単一の環（例えば、フェニル基中に存在する）又は、結合点が芳香族環の原子を介するのであれば、その縮合環が芳香族であってもなくてもよい複数の縮合環を有する環系（かかる芳香族環系の例には、ナフチル、アンスリル、及びインダニルが含まれる）を有する6～18個の炭素原子の一価の芳香族炭素環基を指す。この用語には、例として、フェニル及びナフチルが含まれる。アリール置換基の定義による制約を受けなければ、かかるアリール基は、アシルオキシ、ヒドロキシ、チオール、アシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、置換アルキル、置換アルコキシ、置換アルケニル、置換アルキニル、置換シクロアルキル、置換シクロアルケニル、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アシルアミノ、アルカリル、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、カルボキシルアルキル、シアノ、ハロゲン、ニトロ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、アミノアシルオキシ、オキシアシルアミド、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、 $-SO-$ アルキル、 $-SO-$ 置換アルキル、 $-SO-$ アリール、 $-SO-$ ヘテロアリール、 $-SO_2-$ アルキル、 $-SO_2-$ 置換アルキル、 $-SO_2-$ アリール、 $-SO_2-$ ヘテロアリール及びトリハロメチルから選択される、1～5個の置換基、又は1～3個の置換基で、任意に置換され得る。

10

【0102】

「アリールオキシ」は、 $-O-$ アリール基を指し、アリールは、本明細書に定義されるように、例えば、フェノキシ、ナフトキシなどを含み、本明細書にまた定義されるように任意に置換されたアリール基を含む。

20

【0103】

「アミノ」は、 NH_2 基を指す。

【0104】

用語「置換アミノ」は、 $-NRR$ 基を指し、少なくとも1つのRが水素でないならば、各Rは独立して、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルからなる群から選択される。

【0105】

用語「アジド」は、 $-N_3$ 基を指す。

30

【0106】

「カルボキシル」、「カルボキシ」又は「カルボキシレート」は、 $-CO_2H$ 又はその塩を指す。

【0107】

「カルボキシル-エステル」若しくは「カルボキシ-エステル」、又は用語「カルボキシャルキル」若しくは「カルボキシルアルキル」は、 $-C(O)O-$ アルキル基、 $-C(O)O-$ 置換アルキル基、 $-C(O)O-$ アルケニル基、 $-C(O)O-$ 置換アルケニル基、 $-C(O)O-$ アルキニル基、 $-C(O)O-$ 置換アルキニル基、 $-C(O)O-$ アリール基、 $-C(O)O-$ 置換アリール基、 $-C(O)O-$ シクロアルキル基、 $-C(O)O-$ 置換シクロアルキル基、 $-C(O)O-$ シクロアルケニル基、 $-C(O)O-$ 置換シクロアルケニル基、 $-C(O)O-$ ヘテロアリール基、 $-C(O)O-$ 置換ヘテロアリール基、 $-C(O)O-$ 複素環式基、及び $-C(O)O$ 置換複素環式基を指し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、及び置換複素環式は本明細書に定義されるとおりである。

40

【0108】

「(カルボキシル-エステル)オキシ」又は「カルボネート」は、 $-O-C(O)O-$ アルキル基、 $-O-C(O)O-$ 置換アルキル基、 $-O-C(O)O-$ アルケニル基、 $-$

50

—O—C(O)—置換アルケニル基、—O—C(O)—アルキニル基、—O—C(O)—置換アルキニル基、—O—C(O)—アリール基、—O—C(O)—置換アリール基、—O—C(O)—シクロアルキル基、—O—C(O)—置換シクロアルキル基、—O—C(O)—シクロアルケニル基、—O—C(O)—置換シクロアルケニル基、—O—C(O)—ヘテロアリール基、—O—C(O)—置換ヘテロアリール基、—O—C(O)—複素環式基、及び—O—C(O)—置換複素環式基を指し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、及び置換複素環式は本明細書に定義されるとおりである。

10

【0109】

「シアノ」又は「ニトリル」は、—CN基を指す。

【0110】

「シクロアルキル」は、融合、架橋、及びスピロ環系を含む単一又は複数の環式環を有する3～10個の炭素原子の環状アルキル基を指す。好適なシクロアルキル基の例としては、例えば、アダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロオクチルなどが挙げられる。かかるシクロアルキル基には、例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロオクチルなどの単一環構造、又はアダマンタニルなどの複数環構造が含まれる。

20

【0111】

用語「置換シクロアルキル」は、重水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、チオケト、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロシクロオキシ、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、—SO—アルキル、—SO—置換アルキル、—SO—アリール、—SO—ヘテロアリール、—SO₂—アルキル、—SO₂—置換アルキル、—SO₂—アリール及び—SO₂—ヘテロアリールから選択される1～5個の置換基、又は1～3個の置換基を有するシクロアルキル基を指す。

30

【0112】

「シクロアルケニル」は、単一又は複数の環を有し、例えば1～2個の二重結合などの少なくとも1つの二重結合を有する、3～10個の炭素原子の非芳香族環状アルキル基を指す。

【0113】

用語「置換シクロアルケニル」は、重水素、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、チオケト、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロシクロオキシ、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、—SO—アルキル、—SO—置換アルキル、—SO—アリール、—SO—ヘテロアリール、—SO₂—アルキル、—SO₂—置換アルキル、—SO₂—アリール及び—SO₂—ヘテロアリールから選択される1～5個の置換基、又は1～3個の置換基を有するシクロアルケニル基を指す。

40

【0114】

「シクロアルキニル」は、単環又は複数環を有し、少なくとも1つの三重結合を有する

50

5～10個の炭素原子の非芳香族シクロアルキル基を指す。

【0115】

「シクロアルコキシ」は－O－シクロアルキルを指す。

【0116】

「シクロアルケニルオキシ」は、－O－シクロアルケニルを指す。

【0117】

「ハロ」又は「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、及びヨードを指す。

【0118】

「ヒドロキシ」又は「ヒドロキシル」は、－OH基を指す。

【0119】

「ヘテロアリール」は、1～10個の炭素原子などの1～15個の炭素原子及び環内の酸素、窒素、及び硫黄からなる群から選択される1～10個のヘテロ原子の芳香族基を指す。かかるヘテロアリール基は、環系内に単一の環（例えばピリジニル、イミダゾリル、又はフリル）、又は複数の縮合環を有することができ（例えば、インドリジニル、キノリニル、ベンゾフラン、ベンゾイミダゾリル、又はベンゾチエニルなどの基において）、環系内の少なくとも1つの環は芳香族であり、結合点が芳香族環の原子を介するならば、環系内の少なくとも1つの環は芳香族である。ある実施形態では、ヘテロアリール基の窒素及び／又は硫黄環原子は、任意に酸化されて、N－オキシド（N→O）、スルフィニル、又はスルホニル部分を提供する。この用語には、例として、ピリジニル、ピロリル、インドリル、チオフェニル、及びフラニルが含まれる。ヘテロアリール置換基の定義による制約を受けない限り、かかるヘテロアリール基は、アシルオキシ、ヒドロキシ、チオール、アシル、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、置換アルキル、置換アルコキシ、置換アルケニル、置換アルキニル、置換シクロアルキル、置換シクロアルケニル、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アシルアミノ、アルカリル、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、カルボキシルアルキル、シアノ、ハロゲン、ニトロ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、アミノアシルオキシ、オキシアシルアミド、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、－SO－アルキル、－SO－置換アルキル、－SO－アリール、－SO－ヘテロアリール、－SO₂－アルキル、－SO₂－置換アルキル、－SO₂－アリール及び－SO₂－ヘテロアリール及びトリハロメチルから選択される1～5個の置換基、又は1～3個の置換基で、任意に置換され得る。

【0120】

用語「ヘテロアラルキル」は、アルキレン－ヘテロアリール基を指し、アルキレン及びヘテロアリールは本明細書に定義される。この用語には、例として、ピリジルメチル、ピリジルエチル、インドリルメチルなどが含まれる。

【0121】

「ヘテロアリールオキシ」は－O－ヘテロアリールを指す。

【0122】

「複素環」、「複素環式」、「ヘテロシクロアルキル」、及び「ヘテロシクリル」は、融合架橋及びスピロ環系を含む単一の環又は複数の縮合環を有し、1～10個のヘテロ原子を含む3～20個の環原子を有する飽和又は不飽和基を指す。これらの環原子は、窒素、硫黄、又は酸素からなる群から選択され、融合環系では、結合点が非芳香族環を介するならば、環のうちの1つ以上は、シクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり得る。ある実施形態では、複素環式基の窒素及び／又は硫黄原子は、任意に酸化されて、N－オキシド、－S（O）－、又は－SO₂－部分を提供する。

【0123】

複素環及びヘテロアリールの例としては、限定されるものではないが、アゼチジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、ジヒドロインドール、インダゾール、プリン

10

20

30

40

50

、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチルピリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナントロリン、イソチアゾール、フェナジン、イソオキサゾール、フェノキサジン、フェノチアジン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピペリジン、ピペラジン、インドリン、フタルイミド、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [b] チオフェン、チアゾール、チアゾリジン、チオフェン、ベンゾ [b] チオフェン、モルホリニル、チオモルホリニル（チアモルホリニルとも呼ばれる）、1, 1-ジオキソチオモルホリニル、ピペリジニル、ピロリジン、テトラヒドロフラニル、ベンゾ [d] [1, 3] オキサチオール、ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソールなどが含まれる。

10

【0124】

複素環式置換基の定義による制約を受けない限り、かかる複素環式基は、重水素、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換アルキル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、チオケト、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロシクロオキシ、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、 $-SO-$ アルキル、 $-SO-$ 置換アルキル、 $-SO-$ アリール、 $-SO-$ ヘテロアリール、 $-SO_2-$ アルキル、 $-SO_2-$ 置換アルキル、 $-SO_2-$ アリール、 $-SO_2-$ ヘテロアリール及び融合複素環から選択される1～5個の置換基、又は1～3個の置換基で、任意に置換され得る。

20

【0125】

「ヘテロシクリルオキシ」は、 $-O-$ ヘテロシクリル基を指す。

【0126】

用語「ヘテロシクリルチオ」は、複素環式 $-S-$ 基を指す。

【0127】

用語「ヘテロシクレン」は、本明細書で定義されるように、複素環から形成されるジラジカル基を指す。

30

【0128】

用語「ヒドロキシアミノ」は、 $-NHOH$ 基を指す。

【0129】

「ニトロ」は、 $-NO_2$ 基を指す。

【0130】

「オキソ」は（ $=O$ ）原子を指す。

【0131】

「スルホニル」は、 SO_2 アルキル基、 SO_2- 置換アルキル基、 SO_2- アルケニル基、 SO_2- 置換アルケニル基、 SO_2- シクロアルキル基、 SO_2 置換シクロアルキル基、 SO_2- シクロアルケニル基、 SO_2- 置換シクロアルケニル基、 SO_2- アリール基、 SO_2- 置換アリール基、 SO_2- ヘテロアリール基、 SO_2- 置換ヘテロアリール基、 SO_2- 複素環式基、及び SO_2- 置換複素環式基を指し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、及び置換複素環式は本明細書に定義されるとおりである。スルホニルには、例として、メチル $-SO_2-$ 、フェニル $-SO_2-$ 、及び4-メチルフェニル $-SO_2-$ が含まれる。

40

【0132】

「スルホニルオキシ」は、 $-OSO_2-$ アルキル基、 OSO_2- 置換アルキル基、 OSO_2- アルケニル基、 OSO_2- 置換アルケニル基、 OSO_2- シクロアルキル基、 OS

50

O₂-置換シクロアルキル基、OSO₂-シクロアルケニル基、OSO₂-置換シクロアルケニル基、OSO₂-アリール基、OSO₂-置換アリール基、OSO₂-ヘテロアリール基、OSO₂-置換ヘテロアリール基、OSO₂-複素環式基、及びOSO₂置換複素環式基を指し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、及び置換複素環式は本明細書に定義されたとおりである。

【0133】

用語「アミノカルボニルオキシ」は、各Rが独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、ヘテロアリール、又は複素環式であり、アルキル、置換アルキル、アリール、ヘテロアリール、及び複素環式が本明細書に定義されたとおりである、-OC(O)NR₂基を指す。

10

【0134】

「チオール」は、-SH基を指す。

【0135】

「チオキソ」又は用語「チオケト」は、(=S)原子を指す。

【0136】

「アルキルチオ」又は用語「チオアルコキシ」は、-S-アルキル基を指し、アルキルは本明細書に定義されたとおりである。ある実施形態では、硫黄は-S(O)-に酸化されてもよい。スルホキシドは、1つ以上の立体異性体として存在し得る。

20

【0137】

用語「置換チオアルコキシ」は、-S-置換アルキル基を指す。

【0138】

用語「チオアリールオキシ」は、アリール-S-基を指し、アリール基は、本明細書で定義されるように、本明細書で定義される任意に置換されるアリール基を含んでいる。

【0139】

用語「チオヘテロアリールオキシ」は、-S-ヘテロアリール基を指し、ヘテロアリール基は、本明細書で定義されるように、本明細書で定義される任意に置換されるアリール基を含む。

【0140】

用語「チオヘテロシクロオキシ」は、-S-ヘテロシクリル基を指し、ヘテロシクリル基は、本明細書で定義されるように、本明細書で定義される任意に置換されるヘテロシクリル基を含む。

30

【0141】

本明細書の開示に加えて、特定の基又はラジカルを修飾するために使用される場合、用語「置換」はまた、特定の基又はラジカルの1つ以上の水素原子が、各々、互いに独立して、以下に定義されるように同じ又は異なる置換基で置換されることを意味することができる。

【0142】

本明細書の個々の用語に関して開示される基に加えて、特定の基又はラジカル中の飽和炭素原子上の1つ以上の水素を置換するための置換基（単一の炭素上の任意の2つの水素は=O、=NR⁷⁰、=N-OR⁷⁰、=N₂又は=Sで置換することができる）は、別段の指定がない限り、重水素、-R⁶⁰、ハロ、=O、-OR⁷⁰、-SR⁷⁰、-NR⁸⁰R⁸⁰、トリハロメチル、-CN、-OCN、-SCN、-NO、-NO₂、=N₂、-N₃、-SO₂R⁷⁰、-SO₂O⁻M⁺、-SO₂OR⁷⁰、-OSO₂R⁷⁰、-OSO₂O⁻M⁺、-OSO₂OR⁷⁰、-P(O)(O⁻)₂(M⁺)₂、-P(O)(OR⁷⁰)O⁻M⁺、-P(O)(OR⁷⁰)₂、-C(O)R⁷⁰、-C(S)R⁷⁰、-C(NR⁷⁰)R⁷⁰、-C(O)O⁻M⁺、-C(O)OR⁷⁰、-C(S)OR⁷⁰、-C(O)NR⁸⁰R⁸⁰、-C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰、-OC(O)R⁷⁰、-OC(S)R⁷⁰、-OC(O)O⁻M⁺、-OC(O)OR⁷⁰、-OC(S)OR⁷⁰

40

50

、 $-NR^{70}C(O)R^{70}$ 、 $-NR^{70}C(S)R^{70}$ 、 $-NR^{70}CO_2-M^+$ 、 $-NR^{70}CO_2R^{70}$ 、 $-NR^{70}C(S)OR^{70}$ 、 $-NR^{70}C(O)NR^{80}R^{80}$ 、 $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ 及び $-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$ であり、 R^{60} は、任意に置換されたアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロアルキル基、ヘテロシクロアルキルアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アリール基、アリールアルキル基、ヘテロアリール基及びヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、各 R^{70} は独立して水素又は R^{60} であり、各 R^{80} は独立して、 R^{70} 又は代替的に、それらが結合する窒素原子と一緒に取られた2つの R^{80} であり、5、6、又は7員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは任意に、O、N及びSからなる群から選択される同じ又は異なる追加の1～4個のヘテロ原子を含み、Nは $-H$ 又は C_1-C_3 アルキル置換を有してもよく、各 M^+ は、正味の単一正電荷を有するカウンターイオンである。各 M^+ は独立して、例えば、 K^+ 、 Na^+ 、 Li^+ などのアルカリイオン、 $+N(R^{60})_4$ などのアンモニウムイオン、又は $[Ca^{2+}]_{0.5}$ 、 $[Mg^{2+}]_{0.5}$ 、若しくは $[Ba^{2+}]_{0.5}$ などのアルカリ土類イオン（下付きの0.5は、かかる二価アルカリ土類イオンのカウンターイオンの一方が本開示の化合物のイオン化形態であり、塩化物、又は本明細書に開示される2つのイオン化化合物などの他方の典型的なカウンターイオンが、かかる二価アルカリ土類イオンのカウンターイオンの役目を果たすことができるか、又は本明細書に開示される二重イオン化化合物が、かかる二価アルカリ土類イオンのカウンターイオンの役割を果たすことができることを意味する）であり得る。具体的な例として、 $-NR^{80}R^{80}$ は、 $-NH_2$ 、 $-NH-$ アルキル、 $N-$ ピロリジニル、 $N-$ ピペラジニル、 $4N-$ メチルピペラジニル-1-イル及び $N-$ モルホリニルを含むことが意図される。

[0143]

本明細書の開示に加えて、「置換された」アルケン、アルキン、アリール及びヘテロアリール基中の不飽和炭素原子上の水素の置換基は、別段の指定がない限り、重水素、 $-R^{60}$ 、ハロ、 $-O-M^+$ 、 $-OR^{70}$ 、 $-SR^{70}$ 、 $-S-M^+$ 、 $-NR^{80}R^{80}$ 、トリハロメチル、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2R^{70}$ 、 $-SO_3-M^+$ 、 $-SO_3R^{70}$ 、 $-OSO_2R^{70}$ 、 $-OSO_3-M^+$ 、 $-OSO_3R^{70}$ 、 $-PO_3^{-2}(M^+)_2$ 、 $-P(O)(OR^{70})O-M^+$ 、 $-P(O)(OR^{70})_2$ 、 $-C(O)R^{70}$ 、 $-C(S)R^{70}$ 、 $-C(NR^{70})R^{70}$ 、 $-CO_2-M^+$ 、 $-CO_2R^{70}$ 、 $-C(S)OR^{70}$ 、 $-C(O)NR^{80}R^{80}$ 、 $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$ 、 $-OC(O)R^{70}$ 、 $-OC(S)R^{70}$ 、 $-OCO_2-M^+$ 、 $-OCO_2R^{70}$ 、 $-OC(S)OR^{70}$ 、 $-NR^{70}C(O)R^{70}$ 、 $-NR^{70}C(S)R^{70}$ 、 $-NR^{70}CO_2-M^+$ 、 $-NR^{70}CO_2R^{70}$ 、 $-NR^{70}C(S)OR^{70}$ 、 $-NR^{70}C(O)NR^{80}R^{80}$ 、 $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ 及び $-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$ であり、 R^{60} 、 R^{70} 、 R^{80} 及び M^+ は、以前に定義されたとおりであるが、置換アルケン又はアルキンの場合には、置換基は $-O-M^+$ 、 $-OR^{70}$ 、 $-SR^{70}$ 、又は $-S-M^+$ ではない。

[0144]

本明細書中の個々の用語に関して開示された基に加えて、「置換された」ヘテロアルキル及びシクロヘテロアルキル基中の窒素上の水素の置換基は、別段の指定がない限り、 $-R^{60}$ 、 $-O-M^+$ 、 $-OR^{70}$ 、 $-SR^{70}$ 、 $-S-M^+$ 、 $-NR^{80}R^{80}$ 、トリハロメチル、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2R^{70}$ 、 $-S(O)_2O-M^+$ 、 $-S(O)_2OR^{70}$ 、 $-OS(O)_2R^{70}$ 、 $-OS(O)_2O-M^+$ 、 $-OS(O)_2OR^{70}$ 、 $-P(O)(O^-)_2(M^+)_2$ 、 $-P(O)(OR^{70})O-M^+$ 、 $-P(O)(OR^{70})(OR^{70})$ 、 $-C(O)R^{70}$ 、 $-C(S)R^{70}$ 、 $-C(NR^{70})R^{70}$ 、 $-C(O)OR^{70}$ 、 $-C(S)OR^{70}$ 、 $-C(O)NR^{80}R^{80}$ 、 $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$ 、 $-OC(O)R^{70}$ 、 $-OC(S)R^{70}$ 、 $-OC(O)OR^{70}$ 、 $-OC(S)OR^{70}$ 、 $-NR^{70}C(O)R^{70}$ 、 $-NR^{70}C(S)R^{70}$ 、 $-NR^{70}C(O)OR^{70}$ 、 $-NR^{70}C(S)OR^{70}$ 、 $-NR^{70}C(O)NR^{80}R^{80}$ 、 $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ 及び $-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$ であ

り、 R^{60} 、 R^{70} 、 R^{80} 及び M^+ は、以前に定義されたとおりである。

【0145】

本明細書の開示に加えて、一部の実施形態では、置換される基は、1、2、3、又は4個の置換基、1、2、又は3個の置換基、1又は2個の置換基、又は1個の置換基を有する。

【0146】

別段の特定がない限り、上記で定義される全ての置換基において、自身への更なる置換基を有する置換基を定義することによって達成された（例えば、それ自体が置換アリール基で置換された置換基としての置換アリール基を有する置換アリールで、それが更に置換アリール基によって置換されるなど）ポリマーは、本明細書への包含を意図するものではないと理解される。このような場合、かかる置換の最大数は3である。例えば、本明細書で具体的に企図される置換アリール基の連続置換は、置換アリール－（置換アリール）－置換アリールに限定される。しかしながら、例えば、ポリエーテルとして定義される置換基は、3つよりも大きい連続置換、例えば、 $-O-(CH_2CH_2O)_n-H$ を含有してもよく、式中、 n は、1、2、3、又はそれ以上であり得る。

10

【0147】

別段の示唆がない限り、本明細書中で明確に定義されていない置換基の命名は、官能基の末端部分を命名し、その後に隣接する官能基を結合点に向けて命名することによって達成される。例えば、置換基「アリールアルキルオキシカルボニル」は、（アリール）－（アルキル）－ $O-C(O)-$ 基を指す。

20

【0148】

1つ以上の置換基を含有する本明細書に開示される基のいずれについても、当然のことながら、かかる基は、立体的に実現不可能及び／又は合成的に非実行可能ないかなる置換又は置換パターンも含まないことが理解される。更に、対象化合物は、これらの化合物の置換から生じる全ての立体化学異性体を含む。

【0149】

置換基又は基が、「重水素を含む」と記載される場合、置換基又は基自体が重水素であってもよく、又は置換基若しくは基が、その化学構造に少なくとも1つの重水素置換を含有し得ることが理解されるべきである。例えば、置換基「 $-R$ 」が、「重水素を含む」と定義される場合、 $-R$ は、 $-D$ （重水素）、又は $-R$ について示される他の要件と一致する $-CD_3$ などの基であり得ることが理解されるべきである。

30

【0150】

本明細書で使用される場合、用語「脂肪」は、水素及び4～26個の炭素原子から構成される長鎖（線形）疎水性部分を有する化合物を指し、完全飽和又は部分不飽和であり得る。

【0151】

語句「薬学的に許容可能」、「生理学的に許容可能」などは、妥当な利益／リスク比に見合った、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応、又は他の問題若しくは合併症のないヒトの組織と接触しての使用に好適な、健全な医学的判断の範囲内にある化合物、材料、組成物、及び／又は剤形を指すように本明細書で用いられる。塩に言及する場合、語句「薬学的に許容可能な塩」、「生理学的に許容可能な塩」などは、哺乳動物（所与の投与レジメンに対して許容可能な哺乳動物安全性を有する対イオンを有する塩）などの患者への投与に許容可能な塩を意味する。当該技術分野で周知のように、そのような塩は、薬学的に許容可能な無機又は有機塩基、例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、及びテトラアルキルアンモニウム塩などから、分子が塩基性官能基を含む場合には、無機酸との付加塩、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、スルファミン酸塩、リン酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩などから、並びに有機酸との付加塩、例えば、ギ酸塩、酒石酸塩、ベシル酸塩、メシル酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、シュウ酸塩、グリコール酸塩、ヘミシュウ酸塩、ヘミフマル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、アスコ

40

50

ルビン酸塩、パモ酸塩、ヒドロキシマレイン酸塩、フェニル酢酸塩、グルタミン酸塩、2-アセトキシ安息香酸塩、トシレート塩、エタンジスルホン酸塩、イセチオン酸塩などから誘導することができる。

【0152】

用語「その塩」は、酸のプロトンが、金属カチオン又は有機カチオンなどのカチオンによって置換されるときに形成される化合物を意味する。該当する場合、塩は薬学的に許容可能な塩であるが、これは、患者への投与を意図しない中間体化合物の塩には必要とされない。一例として、本化合物の塩には、化合物が、無機又は有機酸によってプロトン化されてカチオンを形成し、塩のアニオン性成分として無機又は有機酸のコンジュゲート塩基を有するものが含まれる。

10

【0153】

「溶媒和物」とは、有機、無機、又は両方の混合物であるか否かにかかわらず、本開示の化合物又は塩と、1つ以上の溶媒分子との物理的会合を指す。この物理的会合は、水素結合を含む。特定の実例では、溶媒和物は、例えば、1つ以上の溶媒分子が結晶性固体の結晶格子に組み込まれた場合に、単離することができる。溶媒和物中の溶媒分子は、規則的な配列及び／又は非規則的な配列で存在し得る。溶媒和物は、化学量論量又は非化学量論量の溶媒分子のいずれかを含んでもよい。「溶媒和物」は、溶液相及び単離可能な溶媒和物の両方を包含する。溶媒のいくつかの例には、メタノール、エタノール、イソプロパノール、N，N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、及び水が含まれるが、これらに限定されない。溶媒が水である場合、形成される溶媒和物は水和物（例えば、一水和物、二水和物など）である。したがって、例示的な溶媒和物には、水和物、メタノラート、エタノラート、イソプロパノラートなどが含まれるが、これらに限定されない。溶媒和の方法は、当該技術分野で一般的に既知である。

20

【0154】

「立体異性体」及び「立体異性体（複数）」は、同じ原子連結性を有するが、空間内で異なる原子配置を有する化合物を指す。立体異性体には、シーストランス異性体、E及びZ異性体、エナンチオマー、及びジアステレオマーが含まれる。化合物のラセミ体及び光学的に純粋な立体異性体などの全ての形態が本明細書で企図される。少なくとも1つの立体中心を有するが、立体化学を参照することなく描かれる化学式及び化合物は、ラセミ化合物と、例えば、R-及び／又はS-立体異性体、それらのジアステレオマーが幾何学的に実行可能である限りのジアステレオマーの各置換などの別個の立体異性体との両方を含有することを企図している。

30

【0155】

「結晶性」の固体は、その基本的な三次元構造が、長距離秩序で結晶格子を形成する、原子又は分子の高度に規則的なパターンを含有しており、したがって、そのX線粉末回折（XRPD）パターンにおいて鋭い特徴的な結晶性ピークを呈する、ある種の固体である。一部の例では、結晶性固体は、同じ化学組成を有するが、結晶性の固体状態のパッキング、幾何学的配置、及び他の記述的な特性が異なる、「多形体」として知られる異なる結晶性形態で存在し得る。このように、多形体は、例えば、化合物の溶解性、溶解速度、生体利用効率、化学的及び物理的な安定性、流動性、並びに圧縮性など、並びに化合物に基づく医薬品の安全性及び有効性に影響を与える異なる固体状態の物理的特性を有し得る。多形体を調製するプロセスでは、全体的な物理的純度又は光学的純度の観点から、更なる精製も達成され得る。本明細書で使用される場合、用語「非結晶性」は、その分子の位置において実質的に長距離秩序を有しない固体材料を指し、分子は、明確に定義された配置、例えば、分子充填が効果的に存在せず、長距離秩序も存在しないように、ランダムに配置される。非結晶性固体は概して等方性であり、すなわち、全ての方向に類似の特性を示し、明確な融点を有しない。例えば、非晶質性材料は、そのX線粉体回折（XRPD）パターンにおいて、実質的に鋭い特徴的な結晶ピークを有しない固体材料である（すなわち、XRPDによって決定される結晶性ではない）。代わりに、1つ又は複数の広範なピーク（例えば、ハロ）が、そのXRPDパターンに現れる。広範なピークは、非晶質性固体

40

50

の特徴である。したがって、「非結晶性」対象化合物／材料は、結晶化度が10%未満、8%未満、6%未満、4%未満、2%未満、1%未満、又は0%、すなわち、例えば、XRPDによって決定される、少なくとも90%、少なくとも92%、少なくとも94%、少なくとも96%、少なくとも98%、又は100%非結晶性である、実質的に結晶化度を有しないものとして特徴付けられる化合物／材料である。例えば、一部の実施形態では、結晶化度%は、既知の標準又は内部標準であり得る基準ピークと比較して、XRPDディフラクトグラム上の1つ以上のピークの強度を測定することによって決定され得る。例えば、重量パーセントの観点で上述のパーセントを提供する定量的方法を含む、示差走査熱量測定(DSC)分析、フーリエ変換赤外分光法(FTIR)、及び他の定量的方法などの他の特徴解析技術が、対象化合物／物質が非結晶性又は結晶性であるパーセントを決定するために用いられてもよい。

10

【0156】

本開示の材料のX線粉末回折(XRPD)パターンについて言及する場合、「…から選択される回折角度($2\theta \pm 0.2^\circ$)で少なくとも3つの特徴的なピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる」という表現は、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15以上(全てを含む)の列挙された特徴的なXRPD回折ピークを有すると特徴付けられるそれらの材料を含むと理解されるべきである。更に、この表現は、列挙されていない他のXRPD回折ピークの包含に対して開放的であることが意図されている。別段の記載がない限り、XRPD解析は、CuK α 放射源(波長=1.54060 Å)を使用したX線粉末回折計で行われた。

20

【0157】

「互変異性体」とは、原子の電子結合のみにおいて、及び／又はエノールーケト、イミン-エナミン、及び中性／双性イオン互変異性体などのプロトンの位置において異なる分子の代替形態、又はピラゾール、イミダゾール、ベンジミダゾール、トリアゾール、及びテトラゾールなどの-N=C(H)-NH-環原子配置を含むヘテロアリアル基の互変異性型を指す。他の互変異性体環原子の配置も可能である。例えば、中性形態で示される同じ分子内に酸基及び塩基基を含有する化合物は、アミノ酸／アンモニウムカルボキシレート互変異性体の場合と同様に、双性イオン形態で存在してもよい。したがって、中性型のリン酸アミノ及びリン酸二水素の両方の官能性を含有することが示される本開示の化合物は、リン酸一水素アンモニウム双性イオンとして、双性イオン形態で存在してもよい。

30

【0158】

「プロドラッグ」は、生理学的条件下で、又は溶媒和によって本明細書に記載される生物学的に活性な化合物に変換され得る化合物を示すことを意味する。したがって、用語「プロドラッグ」は、薬学的に許容可能な生物学的に活性な化合物の前駆体を指す。例えば、エステル、リン酸エステルなどのプロドラッグは、対象に投与されたときに不活性であり得るが、インビボで活性化合物に、例えば、加水分解によって遊離カルボン酸又は遊離ヒドロキシル基に変換される。プロドラッグ化合物は、哺乳類生物における溶解性、組織適合性、又は放出遅延の利点を提供することが多い(例えば、Bundgaard, H., *Design of Prodrugs* (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam)を参照されたい)。プロドラッグの議論は、Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14及びBioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987に提供されており、それらの両方が参照により本明細書に完全に組み込まれる。用語「プロドラッグ」はまた、かかるプロドラッグが哺乳動物対象に投与されたときに、インビボで活性化合物を放出する任意の共有結合された担体を含むことを意味する。本明細書で 사용되는場合、活性化合物のプロドラッグは、日常的な操作又はインビボのいずれかで、修飾が切断されるような方法で、親活性化合物に、活性化合物中に存在する官能基を修飾す

40

50

ることによって調製され得る。プロドラッグは、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基が、活性化合物のプロドラッグが哺乳動物対象に投与されたときに切断して、それぞれ、遊離ヒドロキシル、遊離アミノ、又は遊離メルカプト基を形成する任意の基に結合される、化合物を含む。プロドラッグの例としては、これらに限定されないが、エステル（例えば、酢酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩など）、炭酸塩、カルバミン酸塩、及びアルコールのリン酸二水素誘導体、又はアミド（例えば、アセトアミド、ホルムアミド、ベンズアミドなど）、カルバミン酸塩など、活性化合物中のアミン官能基の誘導体などが挙げられる。

【0159】

本明細書の化合物は、異なる塩、溶媒和物、及び立体異性体の形態で存在し得、本開示は、塩、溶媒和物、及び立体異性体の全ての順列、例えば対象化合物の立体異性体の薬学的に許容可能な塩の溶媒和物を含むことを意図することが理解されるであろう。

10

【0160】

「蒸気」は、その臨界温度よりも低い温度での気相中の固体物質であり、蒸気は、温度を低下させることなく、その圧力を増加させることによって、液体に凝縮され得ることを意味する。

【0161】

本明細書で使用される場合、「エアロゾル」は、気相（例えば、空気、酸素、ヘリウム、亜酸化窒素、キセノン、アルゴン、及び他のガス、並びにそれらの混合物）における微細固体粒子又は液滴の懸濁液である。本明細書で使用される場合、「ミスト」は、蒸気とは異なるエアロゾルのサブセットであり、気相（例えば、空気、酸素、ヘリウム、及びそれらの混合物）中に懸濁された液滴（液相）の分散である。エアロゾル又はミストの液滴は、水性液体、有機溶媒、又はその混合物中に溶解された薬部分を含み得る。エアロゾル又はミストの気相は、空気、酸素、ヘリウム、又は他のガス、例えば、それらの混合物を含む亜酸化窒素、及び／又は貴ガスなどを含むことができる。ミストは、固体粒子を含まない。本開示のエアロゾル及びミストは、任意の好適な方法及び装置によって生成することができ、その実施例は、例えば、吸入器又はネブライザの使用を通して、本明細書に記載される。

20

【0162】

本明細書で使用される場合、用語「持続放出」又は「制御放出」は、放出期間を、例えば、最大値に増加させるように製剤化された本開示の特定の製剤の放出期間を記述し、これは最終的には、消化管が自然に全ての薬剤を食物とともに排出する時までには制限される。本明細書で使用される場合、用語「放出期間」は、本明細書に記載された任意の活性成分が賦形剤（例えば、マトリックス）から放出されて、本明細書に記載された活性成分の血漿濃度となる時間枠を記述する。放出期間の開始時刻は、対象への経口投与の時点から定義され、これは、経口摂取された場合、胃への侵入、及び胃酵素及び酸による初期溶解とほぼ同等であると考えられる。放出期間の終了時刻は、装填された薬剤全体が放出された時点として定義される。一部の実施形態では、放出期間は、約0.5時間以上、1時間以上、2時間以上、3時間以上、4時間以上、8時間以上、12時間以上、16時間以上、20時間以上、24時間以上、28時間以上、32時間以上、36時間以上、若しくは48時間以上、及び48時間以下、36時間以下、4時間以下、3時間以下、2時間以下、若しくは1時間以下、又はそれらの間の任意の範囲とすることができる。

30

40

【0163】

用語「タンパー耐性」は、例えば、静脈内使用のための抽出又は遊離塩基使用のための粉碎を介して、製剤の薬剤部分を乱用するための製剤の使用をより困難し、それにより薬剤の乱用のリスクを低減する薬剤製剤の態様を記述すると、当該技術分野で認識されている。

【0164】

本明細書で使用される場合、用語「安定」、「安定性」などには、化学的安定性及び固体状態（物理的）安定性が含まれる。用語「化学的安定性」は、化合物が、通常の保存条件下で、単離された形態で、又は、例えば、本明細書に記載の薬学的に許容可能な担体、

50

希釈剤、若しくはアジュバントと混合して提供される製剤の形態で保存することができ、化学的劣化若しくは分解がほとんど又は全くないことを意味する。「固体状態の安定性」とは、化合物が、通常の保存条件下で、単離された固体形態、又は例えば、本明細書に記載の薬学的に許容可能な担体、希釈剤、若しくはアジュバントと混合して提供される固体製剤の形態で保存することができ、固体状態の変化（例えば、水和、脱水、溶媒和、脱溶媒和、結晶化、再結晶、又は固体相転移）がほとんど又は全くないことを意味する。

【0165】

本明細書で使用される場合、用語「組成物」は、用語「製剤」と同等である。

【0166】

本明細書で使用される場合、用語「投与する」、「投与すること」、「投与」などは、活性成分及び／又は組成物の所望の生物学的作用部位への送達を可能にするために使用され得る方法を指す。投与経路又は投与様式は、本明細書に記載されるとおりである。

【0167】

本明細書で使用される場合、「同時」投与又は「同時」に実施される投与は、同時の（例えば、同時に、同じ剤形内で投与される場合など、一度に）、重複する時間での（例えば、第1の活性成分が、20分間にわたって連続的になど、ある期間にわたって連続的に投与され、第2の活性成分が、第1の活性成分の投与期間内のある時点又は期間に重なって投与される場合）、又は重複しないが、ほぼ隣接する、すなわち、30秒以下だけ分離される、すなわち、第1の活性成分の投与開始が、第2の活性成分の投与終了時間と、又はその逆で、30秒以下で分離される、2つ以上の活性成分の投与を指す。例えば、一方が、他方の30秒以内に続く、2本の注射の投与は、本明細書では同時投与とみなされる。「連続」投与又は「連続的に」実施される投与は、それらの重複しない終点間の時間間隔が30秒超である2つ以上の活性成分の投与を指す（すなわち、第1の活性成分の投与開始が、第2の活性成分の投与終了時間と、又はその逆で、30秒超で分離される）。

【0168】

本明細書で使用される場合、用語「吸入セッション」は、所与の用量を吸入するために必要な呼吸の数に関係なく、対象が所与の用量の薬剤を吸入する投与事象を記述する。例えば、10mgの薬剤を1日2回摂取するように処方された対象は、2回の吸入セッションを実施し、各吸入セッションは、10mgの薬剤を提供する。各吸入セッションの時間の長さ及び呼吸回数は、使用される吸入装置、呼吸当たりに吸い込まれる薬剤の量、剤形の薬剤の濃度、対象の呼吸パターンなどの因子に依存するであろう。

【0169】

本明細書で使用される場合、用語「治療すること」又は「治療」は、例えば、哺乳動物（特にヒト）などの患者の疾患又は医学的状态を治療すること又は治療を意味し、これは、例えば、患者の疾患又は医学的状态の排除又はその退縮を引き起こすなどの疾患又は医学的状态を改善すること、疾患又は医学的状态を、例えば、患者の疾患又は医学的状态の発症を遅らせるか又は停止させることによって抑制すること、又は患者の疾患又は医学的状态の1つ以上の症状を軽減すること、を含む。治療は、患者が状態によって依然影響を受けている可能性があるという事実にかかわらず、患者に改善が観察されるように、基礎状態、疾患、又は障害に関連する生理的又は心理的症状の1つ以上の根絶又は改善などの治療的利益を提供し得る。一部の実施形態では、治療は、予防を指してもよく、すなわち、疾患又は医学的状态の発生を防止するか、又はそうでなければ患者の疾患又は医学的状态の発症を遅延させる。

【0170】

本明細書において互換的に使用される「患者」又は「対象」は、例えば、ヒトを含む任意の哺乳動物であり得る。患者又は対象は、治療される状態を有する可能性があり、又は治療される状態になりやすい可能性がある。

【0171】

本明細書で使用される場合、別段の指定がない限り、用語「予防する」、及び「予防している」は、疾患、障害、若しくは状態、又はそれらの1つ以上の症状の発症、再発、若

10

20

30

40

50

しくは広がりの防止を指す。用語は、特定の疾患、障害、又は状態の症状の予防又は低減を包含する。疾患、障害、又は状態の家族歴を有する対象は、特に、一部の実施形態では、予防レジメンの候補である。更に、再発性の症状の既往を有する対象も、予防の潜在的な候補である。これに関して、用語「予防」は、用語「予防的治療」と交換可能に使用され得る。

【0172】

本明細書で使用される場合、及び別段の指定がない限り、用語「管理する」、「管理している」及び「管理」は、疾患、障害、若しくは状態、又はそれらの1つ以上の症状の進行、広がり、又は悪化の防止又は遅延を指す。多くの場合、対象が予防的及び／又は治療薬から得られる有益な効果は、疾患、障害、又は状態の治癒をもたらさない。これに関して、用語「管理している」は、疾患、障害、若しくは状態、又はそれらの1つ以上の症状の再発を防止又は最小限にしようと、特定の疾患、障害、又は状態を患った対象を治療することを包含する。

10

【0173】

「治療有効量」は、特定の障害若しくは疾患、又はその症状のうちの1つ以上を治療する、及び／又は疾患若しくは障害の発生を予防するのに十分な化合物の量を指す（予防的有効量）。本明細書で使用される場合、及び別段の指定がない限り、活性成分の「予防的有効量」は、疾患、障害、又は状態を予防する、又はその再発を予防するのに十分な量である。用語「予防的有効量」は、全体的な予防を改善するか、又は別の予防的薬剤の予防的効果を強化する量を包含し得る。

20

【0174】

用語「投与スケジュール」とは、各薬剤の投与量、投与方法、投与順序、投与日などが示される、薬剤治療における薬剤の種類、量、期間、手順などを時系列に示した計画のことである。投与されるように指定された日付は、薬剤投与開始前に決定される。投与は、一連の投与スケジュールを「コース」として、コースを繰り返すことによって継続される。「連続」投与スケジュールとは、治療コース中に中断することなく毎日投与することを意味する。投与スケジュールが「断続的」投与スケジュールに従う場合、投与日数に続いて、コース中の薬剤の「休止日数」又は非投与日数が続く場合がある。「休薬期間」は、薬剤が所定の投与スケジュールで投与されていないことを示す。例えば、数回の治療コースを受けた後、対象は、例えば、積極的な治療を再開する前に、投与スケジュールの一部として、規制された休薬期間を処方され得る。

30

【0175】

用語「毒性スパイク」は、本明細書では、鎮静作用又は精神異常発現作用、例えば、幻覚、めまい、及び悪心の副作用を生じさせるであろう、本明細書に記載される任意の化合物の濃度のスパイクを記述するために使用され、それは、すぐに影響が出るだけでなく、治療コンプライアンスにも影響を与える。特に、副作用は、約300 ng/L（例えば、約300、400、500、600 ng/L以上）を超える血中濃度レベルでより顕著となり得る。

【0176】

本明細書で使用される場合、及び別段の指定がない限り、「神経精神医学的疾患又は障害」は、既知の神経学的状態に関連する行動又は心理上の問題であり、典型的には、共存する症状の集団として定義される。神経精神医学的障害の例としては、以下に限定されないが、統合失調症、統合失調症における認知障害、注意力欠陥障害、注意欠陥多動性障害、双極性障害及び躁病、うつ病、又はそれらの任意の組み合わせが挙げられる。

40

【0177】

本明細書で使用される場合、「炎症状態」又は「炎症性疾患」は、広く慢性又は急性炎症性疾患を指す。炎症状態及び炎症性疾患には、以下に限定されないが、リウマチ性疾患（例えば、関節リウマチ、変形性関節症、乾癬性関節炎）、脊椎関節症（例えば、強直性脊椎炎、反応性関節炎、ライター症候群）、結晶性関節症（例えば、痛風、偽痛風、カルシウムピロリン酸沈着症）、多発性硬化症、ライム病、リウマチ性多発筋痛症；結合組織

50

疾患（例えば、全身性エリテマトーデス、全身性硬化症、多発性筋炎、皮膚筋炎、シェーグレン症候群）；血管炎（例えば、結節性多発動脈炎、ウェゲナー肉芽腫症、チャーグ・ストラウス症候群）、外傷又は虚血の結果を含む炎症状態、サルコイドーシス；アテローム性血管疾患、アテローム性動脈硬化症、及び血管閉塞性疾患（例えば、アテローム性動脈硬化症、虚血性心疾患、心筋梗塞、脳卒中、末梢血管疾患）、及び血管ステント再狭窄を含む血管疾患；ブドウ膜炎、角膜疾患、虹彩炎、虹彩毛様体炎、緑内障及び白内障を含む眼疾患が挙げられる。

【0178】

本明細書に列挙される全ての疾患及び障害は、American Psychiatric Associationによって公開されているDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)、又は世界保健機関によって公開されているInternational Classification of Diseases (ICD)に記載されるように定義され得る。

10

【0179】

本明細書で使用される場合、用語「及び／又は」は、関連する列挙された項目のうちの1つ以上のいずれか及び全ての組み合わせを含む。本明細書の記述、及びそれに続く特許請求の範囲全体を通して使用する、「a」、「an」、及び「the」の意味は、文脈が別途明確に示さない限り、単数に加えて複数の言及も含む。数値に関連する用語「約」は、値が5%上下に変動し得ることを意味する。例えば、約100の値については、95～105（又は95～105の間の任意の値）を意味する。

20

【0180】

併用薬物療法

一部の実施形態では、本開示は、活性成分としての5-HT_{2A}受容体作動薬及びN-メチル-D-アスパルテート (NMDA) 受容体拮抗薬の両方の投与に基づく併用薬物療法を対象とする。こうした組み合わせの共作用は、以下に限定されないが、1) 有効性及び応答期間の改善、2) より迅速な作用の開始、3) 全身毒性の低減、4) 神経毒性の低減、及び5) 陶酔性幻覚事象を誘導し、それによって、5-HT_{2A}受容体作動薬又はNMDA受容体拮抗薬のみを摂取したときに日常的に見られる急性幻覚クライシス（バッドトリップ）などの精神有害作用及び幻覚剤による解離効果（体外離脱体験）を低減又は排除することによる患者の体験の強化、を含む多くの恩恵を提供する。

30

【0181】

5-HT_{2A}受容体作動薬

本明細書で使用される場合、「5-HT_{2A}受容体作動薬」とは、5-HT_{2A}受容体の活性を増加させる化合物を指し、これは、部分及び完全作動薬の両方を含む、セロトニン受容体ファミリーに属する5-HT₂受容体のサブタイプである。こうした作動薬の非限定的な例としては、トリプタミン誘導体及びフェネチルアミン誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。併用薬物療法で使用される5-HT_{2A}受容体作動薬は、単一の化合物、又は化合物の混合物、例えば、その薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、若しくはプロドラッグを含む、トリプタミン誘導体の混合物、フェネチルアミン誘導体の混合物、又は1つ以上のトリプタミン誘導体及び1つ以上のフェネチルアミン誘導体の混合物であってもよい。

40

【0182】

トリプタミン誘導体の例としては、これらに限定されないが、プシロシビン（3-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1H-インドール-4-イルリン酸二水素）及びその誘導体、例えば、プシロシン（4-ヒドロキシ-N,N-ジメチルトリプタミン）、N-デスメチル-プシロシビン（3-[2-(メチルアミノ)エチル]-1H-インドール-4-イルリン酸二水素）、4-HO-NMT（4-ヒドロキシ-N-メチルトリプタミン）、ノルバエオシスチン（[3-(2-アミノエチル)-1H-インドール-4-イル]リン酸二水素、4-ヒドロキシトリプタミン、3-[2-(N,N,N-トリメチルアミノ

50

）エチル〕－１Ｈ－インドール－４－イルリン酸二水素、及び４－ヒドロキシＴＭＴ塩（４－ヒドロキシ－Ｎ，Ｎ－トリメチルトリプタミンの塩）、Ｎ，Ｎ－ジメチルトリプタミン（ＤＭＴ、本明細書では、２－（１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルエタン－１－アミンとも称される）、５－ヒドロキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチルトリプタミン（５－ＯＨ－ＤＭＴ）、５－メトキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチルトリプタミン（５－ＭｅＯ－ＤＭＴ）、リセリン酸ジエチルアミド（ＬＳＤ）（複合トリプタミン）及びその誘導体、例えば、ＬＡ－ＳＳ－Ａｚ（「ＬＳＺ」）又は（２Ｓ，４Ｓ）－１－[[（８β）－９，１０－ジデヒドロ－６－（メチル）エルゴリン－８－イル]カルボニル]－２，４－ジメチルアゼチジン）、イボガイン（複合トリプタミン）、又はその重水素化類似体（例えば、２－（１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ，Ｎ－ビス（メチル－ｄ₃）エタン－１－アミン－１，１，２，２－ｄ₄（ＤＭＴ－ｄ₁₀）、２－（１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ，Ｎ－ビス（メチル－ｄ₃）エタン－１－アミン－１，１－ｄ₂（ＤＭＴ－ｄ₈）、２－（５－メトキシ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ，Ｎ－ビス（メチル－ｄ₃）エタン－１－アミン－１，１，２，２－ｄ₄（５－ＭｅＯ－ＤＭＴ－ｄ₁₀）、２－（５－（メトキシ－ｄ₃）－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルエタン－１－アミン－１，１－ｄ₂（５－ＭｅＯ－ＤＭＴ－ｄ₅）、２－（５－（メトキシ－ｄ₃）－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ，Ｎ－ビス（メチル－ｄ₃）エタン－１－アミン－１，１，２，２－ｄ₄（５－ＭｅＯ－ＤＭＴ－ｄ₁₃）、３－（２－（ビス（メチル－ｄ₃）アミノ）エチル－１，１，２，２－ｄ₄）－１Ｈ－インドール－４－オールなど）、並びにその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、互変異性体若しくは溶媒和物を含む。

10

20

【０１８３】

一部の実施形態では、５－ＨＴ_{2A}受容体作動薬は、トリプタミン誘導体であり、これは、以下に記載され、かつ例示される式（Ⅰ）、式（ⅠⅠ）、式（ⅠⅠ－ａ）、式（ⅠⅠ－ｂ）、式（ⅠⅠ－ｃ）、若しくは式（ⅠⅠ－ｄ）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、若しくは立体異性体、又はそれらの組み合わせである。

【０１８４】

一部の実施形態では、５－ＨＴ_{2A}受容体作動薬は、プシロシン、プシロシビン、Ｎ，Ｎ－ジメチルトリプタミン（ＤＭＴ）、５－ヒドロキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチルトリプタミン（５－ＯＨ－ＤＭＴ）、５－メトキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチルトリプタミン（５－ＭｅＯ－ＤＭＴ）、ＤＭＴ－ｄ₁₀（２－（１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ，Ｎ－ビス（メチル－ｄ₃）エタン－１－アミン－１，１，２，２－ｄ₄）、及び５－ＭｅＯ－ＤＭＴ－ｄ₁₀（２－（５－メトキシ－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ，Ｎ－ビス（メチル－ｄ₃）エタン－１－アミン－１，１，２，２－ｄ₄）からなる群から選択される少なくとも１つのトリプタミン誘導体、又はその薬学的に許容可能な塩若しくは溶媒和物である。

30

【０１８５】

フェネチルアミン誘導体の例としては、これに限定されないが、３，４－メチレンジオキシメタンフェタミン（ＭＤＭＡ）；２，５－ジメトキシ－４－ブromoフェネチルアミン（２Ｃ－Ｂ）、（４－クロロ－２，５－ジメトキシフェネチル）アミン（２Ｃ－Ｃ）、２，５－ジメトキシ－４－メチルフェネチルアミン（２Ｃ－Ｄ）などの２Ｃ－Ｘフェネチルアミン；３，４－メチレンジオキシ－Ｎ－エチルアンフェタミン（ＭＤＥＡ）；１，３－ベンゾジオキソリル－Ｎ－メチルプタンアミン（ＭＢＤＢ）；３，４，５－トリメトキシアンフェタミン（ＴＭＡ）、２，４，５－トリメトキシアンフェタミン（ＴＭＡ－２）、２，３，４－トリメトキシアンフェタミン（ＴＭＡ－３）、２，３，５－トリメトキシアンフェタミン（ＴＭＡ－４）、２，３，６－トリメトキシアンフェタミン（ＴＭＡ－５）、及び２，４，６－トリメトキシアンフェタミン（ＴＭＡ－６）などのトリメトキシアンフェタミン（ＴＭＡ）；３，４，５－トリメトキシフェネチルアミン（メスカリン）及びイソメスカリン（２，３，４－トリメトキシフェネチルアミン）などのトリメトキシフェネチルアミン；２，５－ジメトキシ－４－メチルアンフェタミン（ＤＯＭ）；２，５－ジメトキシ－４－エチルアンフェタミン（ＤＯＥＴ）；１－（２，５－ジメトキシフェニル）－２－アミノプロパン；（Ｒ）－ＤＯＩを含む、２，５－ジメトキシ－４－ヨードア

40

50

ンフェタミン（DO I）；4-クロロ-2，5-ジメトキシアンフェタミン（DOC）；4-ブロモ-2，5-ジメトキシアンフェタミン（DOB）；4-ブロモ-2，5-ジメトキシメタンフェタミン（MDOB）；及び4-ブロモ-3，6-ジメトキシベンゾシクロブテン-1-イル）メチルアミン（2C-B CB）；又はその重水素化類似体、並びにその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又は立体異性体、が挙げられる。

【0186】

一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、フェネチルアミン誘導体であり、これは、以下に記載される式（III）、式（III-a）、式（IV）、式（IV-a）、式（IV-b）、式（V）、式（V-a）、式（V-b）、式（VI）、式（VI-a）、式（VI-b）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、若しくは立体異性体、又はそれらの組み合わせである。

10

【0187】

一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、3，4-メチレンジオキシメタンフェタミン（MDMA）、及び2，5-ジメトキシ-4-ブロモフェネチルアミン（2C-B）からなる群から選択される少なくとも1つのフェネチルアミン誘導体、又はその薬学的に可能な塩、立体異性体、若しくは溶媒和物である。

【0188】

本明細書で使用される5-HT_{2A}受容体作動薬は、少なくとも1つの重水素原子で置換された化合物であってもよい。例えば、5-HT_{2A}受容体作動薬は、少なくとも1つの重水素原子を含む以下の式（I）、式（II）、式（II-a）、式（II-b）、式（II-c）、式（II-d）のトリプタミン誘導体、又はそれらの組み合わせであってもよい。あるいは、又は更に、5-HT_{2A}受容体作動薬は、以下の式（III）、又は式（III-a）のフェネチルアミン誘導体、少なくとも1つの重水素原子を含む以下の式（IV）、式（IV-a）、式（IV-b）、式（V）、式（V-a）、式（V-b）、式（VI）、式（VI-a）、式（VI-b）のN-置換フェネチルアミン（NSP）、又はそれらの組み合わせであってもよい。

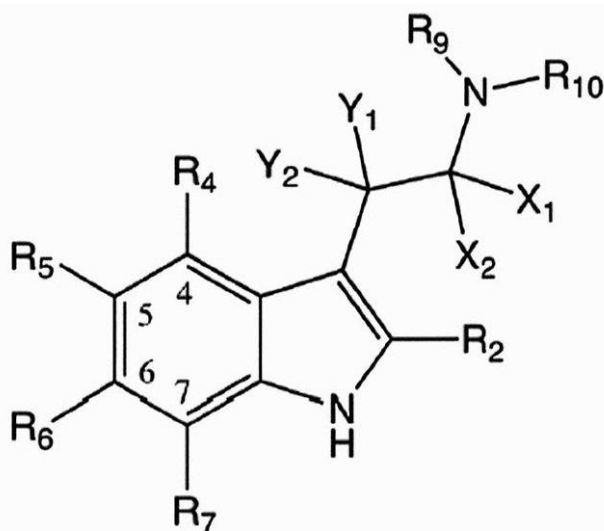
20

【0189】

一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、式（I）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、若しくはプロドラッグであり、

【化3】

30



式（I）

40

式中、

X₁及びX₂は独立して、水素、重水素、非置換又は置換アルキル、非置換又は置換アルケニル、非置換又は置換アルキニル、非置換又は置換シクロアルキル、非置換又は置換ヘテロシクロアルキル、非置換又は置換アリール、及び非置換又は置換ヘテロアリールからなる群から選択され、

50

Y_1 及び Y_2 は独立して、水素及び重水素からなる群から選択され、

R_2 は、水素、重水素、非置換又は置換アルキル、非置換又は置換アルケニル、非置換又は置換アルキニル、非置換又は置換シクロアルキル、非置換又は置換ヘテロシクロアルキル、非置換又は置換アリール、及び非置換又は置換ヘテロアリールからなる群から選択され、

R_4 及び R_5 は独立して、水素、重水素、ヒドロキシル、及び非置換又は置換アルコキシからなる群から選択され、

R_6 及び R_7 は独立して、水素、重水素、及びハロゲンからなる群から選択され、

R_9 及び R_{10} は独立して、水素、非置換又は置換アルキル、非置換又は置換アルケニル、非置換又は置換アルキニル、非置換又は置換シクロアルキル、非置換又は置換ヘテロシクロアルキル、非置換又は置換アリール、及び非置換又は置換ヘテロアリールからなる群から選択される。

10

【0190】

X_1 及び X_2 は、同じであり得るか、又は異なり得る。一部の実施形態では、 X_1 及び X_2 は、同じである。一部の実施形態では、 X_1 及び X_2 は、水素である。一部の実施形態では、 X_1 及び X_2 は、重水素である。一部の実施形態では、 X_1 及び X_2 は、異なる。一部の実施形態では、 X_1 は、水素又は重水素であり、 X_2 は、置換又は非置換 $C_1 - C_6$ アルキルである。一部の実施形態では、 X_2 は、非置換 $C_1 - C_6$ アルキルであり、その例には、メチル、エチル、及び n -プロピル、好ましくはメチルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 X_2 は、置換 $C_1 - C_6$ アルキルである。アルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 X_1 及び X_2 の一方は、重水素であり、他方は水素である。一部の実施形態では、 X_1 及び X_2 の1つ以上は、置換又は非置換 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルである。一部の実施形態では、 X_1 及び X_2 の1つ以上は、非置換 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルであり、その例には、アダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、及びシクロオクチルが含まれ得るが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 X_1 及び X_2 の1つ以上は、置換 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルである。好ましい置換基としては、アルキル、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシル又はポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。シクロアルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。一部の実施形態では、 X_1 及び／又は X_2 は、非置換又は置換アルケニル、例えば、非置換又は置換アリールである。

20

30

【0191】

Y_1 及び Y_2 は、同じであり得るか、又は異なり得る。一部の実施形態では、 Y_1 及び Y_2 は、同じである。一部の実施形態では、 Y_1 及び Y_2 は、水素である。一部の実施形態では、 Y_1 及び Y_2 は、重水素である。一部の実施形態では、 Y_1 及び Y_2 は、異なる。一部の実施形態では、 Y_1 及び Y_2 の一方は、重水素であり、他方は水素である。

【0192】

一部の実施形態では、 R_2 は、重水素である。一部の実施形態では、 R_2 は、水素である。一部の実施形態では、 R_2 は、非置換 $C_1 - C_6$ アルキルであり、その例には、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、 n -ペンチル、ネオペンチル、及びヘキシルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R_2 は、置換 $C_1 - C_6$ アルキルである。 R_2 が、置換 $C_1 - C_6$ の場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシル又はポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。アルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであって

40

50

もよい。一部の実施形態では、 R_2 は、置換又は非置換 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルである。一部の実施形態では、 R_2 は、非置換 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルであり、その例には、アダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、及びシクロオクチルが含まれ得るが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R_2 は、置換 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルである。好ましい置換基としては、アルキル、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシル又はポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。シクロアルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。一部の実施形態では、 R_2 は、非置換又は置換アルケニル、例えば、非置換又は置換アリルである。

【0193】

R_4 及び R_5 は、同じであり得るか、又は異なり得る。一部の実施形態では、 R_4 は、重水素である。一部の実施形態では、 R_4 は、水素である。一部の実施形態では、 R_4 は、ヒドロキシである。一部の実施形態では、 R_4 は非置換アルコキシ基であり、その例にはメトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、イソブトキシ、 sec -ブトキシ、 $tert$ -ブトキシ、 n -ペントキシ、ネオペントキシ、及びヘキソキシが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R_4 は、置換アルコキシである。 R_4 が、置換アルコキシの場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシル又はポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。アルコキシ基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルコキシ基が C_1 アルコキシ基（すなわち、メトキシ基）である場合、置換 C_1 アルコキシ基は、 $-OCDH_2$ 、 $-OCD_2H$ 、 $-OCD_3$ 、 $-OCFH_2$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-OCF_3$ などであってもよい。

【0194】

一部の実施形態では、 R_5 は、重水素である。一部の実施形態では、 R_5 は、水素である。一部の実施形態では、 R_5 は、ヒドロキシである。一部の実施形態では、 R_5 は非置換アルコキシ基であり、その例には、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、イソブトキシ、 sec -ブトキシ、 $tert$ -ブトキシ、 n -ペントキシ、ネオペントキシ、及びヘキソキシが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R_5 は、置換アルコキシである。 R_5 が、置換アルコキシの場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシル又はポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。アルコキシ基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルコキシ基が C_1 アルコキシ基（すなわち、メトキシ基）である場合、置換 C_1 アルコキシ基は、 $-OCDH_2$ 、 $-OCD_2H$ 、 $-OCD_3$ 、 $-OCFH_2$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-OCF_3$ などであってもよい。

【0195】

R_6 及び R_7 は、同じであり得るか、又は異なり得る。 R_6 及び R_7 は独立して、水素、重水素、又はハロゲン、例えば、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、又は $-I$ であり得る。

【0196】

R_9 及び R_{10} は、同じであり得るか、又は異なり得る。一部の実施形態では、 R_9 及び R_{10} は、同じである。一部の実施形態では、 R_9 及び R_{10} は、水素である。一部の実施形態では、 R_9 及び R_{10} は、異なる。一部の実施形態では、 R_9 は、水素であり、 R_{10} は、置換又は非置換 $C_1 - C_6$ アルキルである。

【0197】

一部の実施形態では、 R_9 及び／又は R_{10} は、非置換 $C_1 - C_6$ アルキルであり、その例には、メチル、エチル、及び n -プロピル、好ましくはメチルが挙げられるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R_9 及び／又は R_{10} は、置換 $C_1 - C_6$ アルキルである。アルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。

い。一部の実施形態では、 R_9 及び／又は R_{10} は、置換又は非置換 C_3-C_{10} シクロアルキルである。一部の実施形態では、 R_9 及び／又は R_{10} は、非置換 C_3-C_{10} シクロアルキルであり、その例には、アダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、及びシクロオクチルが含まれ得るが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R_9 及び／又は R_{10} は、置換 C_3-C_{10} シクロアルキルである。好ましい置換基としては、アルキル、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシル又はポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。シクロアルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。一部の実施形態では、 R_9 及び／又は R_{10} は、非置換又は置換アルケニル、例えば、非置換又は置換アリルである。

10

【0198】

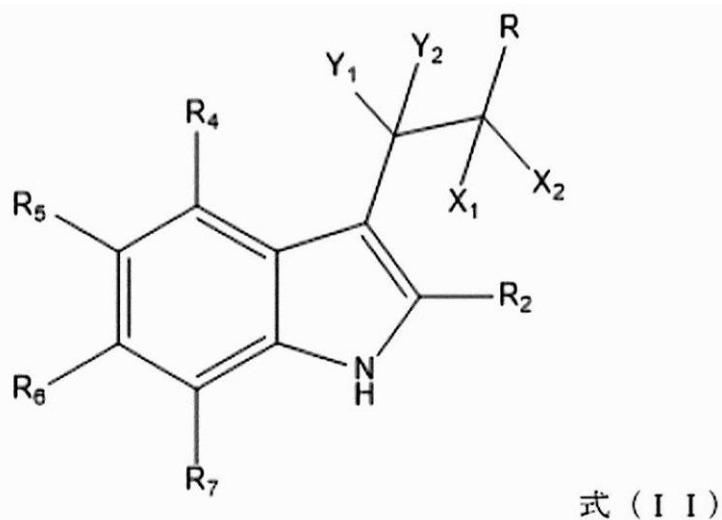
一部の実施形態では、5-HT_{2A} 受容体作動薬は、式（I）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、若しくはプロドラッグであり、式中、 X_1 、 X_2 、 Y_1 、 Y_2 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_9 、及び R_{10} のうちのいずれか1つ以上は、任意に重水素を含む。一部の実施形態では、 X_1 、 X_2 、 Y_1 、 Y_2 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_9 、及び R_{10} のうちの少なくとも1つは、重水素を含む。一部の実施形態では、 X_1 、 X_2 、 Y_1 、 Y_2 、 R_5 、 R_9 、及び R_{10} のうちの少なくとも1つは、重水素を含む。一部の実施形態では、 X_1 、 X_2 、 Y_1 、 Y_2 、 R_9 、及び R_{10} のうちの少なくとも1つは、重水素を含む。一部の実施形態では、 X_1 、 X_2 、 R_9 、及び R_{10} は、重水素を含む。一部の実施形態では、 X_1 、 X_2 、 Y_1 、 Y_2 、 R_9 、及び R_{10} は、重水素を含む。一部の実施形態では、 X_1 、 X_2 、及び R_5 は、重水素を含む。一部の実施形態では、 X_1 、 X_2 、 Y_1 、 Y_2 、 R_5 、 R_9 、及び R_{10} は、重水素を含む。

20

【0199】

一部の実施形態では、5-HT_{2A} 受容体作動薬は、式（II）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、若しくはプロドラッグであり、

【化4】



30

式中、

X_1 及び X_2 は、重水素であり、

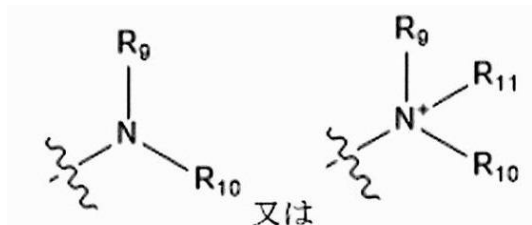
Y_1 及び Y_2 は独立して、水素及び重水素からなる群から選択され、

R は、

40

50

【化 5】



であり、

R_2 は、水素、重水素、非置換又は置換アルキル、非置換又は置換アルケニル、非置換又は置換アルキニル、非置換又は置換シクロアルキル、非置換又は置換ヘテロシクロアルキル、非置換又は置換アリール、及び非置換又は置換ヘテロアリールからなる群から選択され、

R_4 及び R_5 は独立して、水素、重水素、ヒドロキシル、非置換又は置換アルコキシ、及び非置換又は置換ホスホリルオキシからなる群から選択され、

R_6 及び R_7 は独立して、水素、重水素、及びハロゲンからなる群からなる群から選択され、

R_9 、 R_{10} 、及び R_{11} は独立して、水素、非置換又は置換アルキル、非置換又は置換アルケニル、非置換又は置換アルキニル、非置換又は置換シクロアルキル、非置換又は置換ヘテロシクロアルキル、非置換又は置換アリール、及び非置換又は置換ヘテロアリールからなる群から選択される。

【0200】

Y_1 及び Y_2 は、同じであり得るか、又は異なり得る。一部の実施形態では、 Y_1 及び Y_2 は、同じである。一部の実施形態では、 Y_1 及び Y_2 は、水素である。一部の実施形態では、 Y_1 及び Y_2 は、重水素である。一部の実施形態では、 Y_1 及び Y_2 は、異なる。一部の実施形態では、 Y_1 及び Y_2 の一方は、重水素であり、他方は水素である。

【0201】

一部の実施形態では、 R_2 は、重水素である。一部の実施形態では、 R_2 は、水素である。一部の実施形態では、 R_2 は、非置換 $C_1 - C_6$ アルキルであり、その例には、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、 n -ペンチル、ネオペンチル、及びヘキシルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R_2 は、置換 $C_1 - C_6$ アルキルである。 R_2 が、置換 $C_1 - C_6$ の場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシル又はポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。アルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 R_2 は、置換又は非置換 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルである。一部の実施形態では、 R_2 は、非置換 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルであり、その例には、アダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、及びシクロオクチルが含まれ得るが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R_2 は、置換 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルである。好ましい置換基としては、アルキル、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシル又はポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。シクロアルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。一部の実施形態では、 R_2 は、非置換又は置換アルケニル、例えば、非置換又は置換アリルである。

【0202】

R_4 及び R_5 は、同じであり得るか、又は異なり得る。一部の実施形態では、 R_4 は、重水素である。一部の実施形態では、 R_4 は、水素である。一部の実施形態では、 R_4 は、ヒドロキシルである。一部の実施形態では、 R_4 は非置換アルコキシ基であり、その例に

はメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、*n*-ペントキシ、ネオペントキシ、及びヘキソキシが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R_4 は、置換アルコキシである。 R_4 が、置換アルコキシの場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシル又はポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。アルコキシ基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルコキシ基が C_1 アルコキシ基（すなわち、メトキシ基）である場合、置換 C_1 アルコキシ基は、 $-OCDH_2$ 、 $-OCD_2H$ 、 $-OCD_3$ 、 $-OCFH_2$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-OCF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 R_4 は、非置換ホスホリルオキシ基（すなわち、 $-OP(O)(OH)_2$ 又はその脱プロトン化形態）である。一部の実施形態では、 R_4 は、 $-OP(O)(OH)_2$ 中の水素原子のうちの1つ以上が、非置換若しくは置換アルキル、非置換若しくは置換アルケニル、非置換若しくは置換アルキニル、非置換若しくは置換シクロアルキル、非置換若しくは置換ヘテロシクロアルキル、非置換若しくは置換アリール、非置換若しくは置換ヘテロアリール、又は本明細書に記載の他の置換基などの置換基で置換されている、置換ホスホリルオキシ基である。 $-OP(O)(OH)_2$ 中の両方の水素原子が置換基で置換される場合、置換基は互いに同一であっても異なってもよい。

10

【0203】

一部の実施形態では、 R_5 は、重水素である。一部の実施形態では、 R_5 は、水素である。一部の実施形態では、 R_5 は、ヒドロキシである。一部の実施形態では、 R_5 は非置換アルコキシ基であり、その例には、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、*n*-ペントキシ、ネオペントキシ、及びヘキソキシが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R_5 は、置換アルコキシである。 R_5 が、置換アルコキシの場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシル又はポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。アルコキシ基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルコキシ基が C_1 アルコキシ基（すなわち、メトキシ基）である場合、置換 C_1 アルコキシ基は、 $-OCDH_2$ 、 $-OCD_2H$ 、 $-OCD_3$ 、 $-OCFH_2$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-OCF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 R_5 は、非置換ホスホリルオキシ基（すなわち、 $-OP(O)(OH)_2$ 又はその脱プロトン化形態）である。一部の実施形態では、 R_5 は、 $-OP(O)(OH)_2$ 中の水素原子のうちの1つ以上が、非置換若しくは置換アルキル、非置換若しくは置換アルケニル、非置換若しくは置換アルキニル、非置換若しくは置換シクロアルキル、非置換若しくは置換ヘテロシクロアルキル、非置換若しくは置換アリール、非置換若しくは置換ヘテロアリール、又は本明細書に記載の他の置換基などの置換基で置換されている、置換ホスホリルオキシ基である。 $-OP(O)(OH)_2$ 中の両方の水素原子が置換基で置換される場合、置換基は互いに同一であっても異なってもよい。

20

30

【0204】

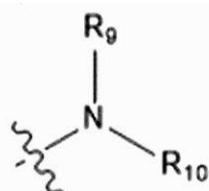
R_6 及び R_7 は、同じであり得るか、又は異なり得る。 R_6 及び R_7 は独立して、水素、重水素、又はハロゲン、例えば、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、又は $-I$ であり得る。

40

【0205】

一部の実施形態では、 R は、

【化6】



である。 R_9 及び R_{10} は、同じであり得るか、又は異なり得る。一部の実施形態では、

50

R_9 及び R_{10} は、同じである。一部の実施形態では、 R_9 及び R_{10} は、水素である。一部の実施形態では、 R_9 及び R_{10} は、異なる。一部の実施形態では、 R_9 は、水素であり、 R_{10} は、置換又は非置換 $C_1 - C_6$ アルキルである。

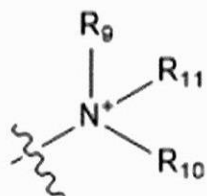
【0206】

一部の実施形態では、 R_9 及び／又は R_{10} は、非置換 $C_1 - C_6$ アルキルであり、その例には、メチル、エチル、及び n -プロピル、好ましくはメチルが挙げられるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R_9 及び／又は R_{10} は、置換 $C_1 - C_6$ アルキルである。アルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 R_9 及び／又は R_{10} は、置換又は非置換 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルである。一部の実施形態では、 R_9 及び／又は R_{10} は、非置換 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルであり、その例には、アダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、及びシクロオクチルが含まれ得るが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R_9 及び／又は R_{10} は、置換 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルである。好ましい置換基としては、アルキル、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシル又はポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。シクロアルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。一部の実施形態では、 R_9 及び／又は R_{10} は、非置換又は置換アルケニル、例えば、非置換又は置換アリルである。

【0207】

一部の実施形態では、 R は、

【化7】



によって表されるアンモニウムカチオンである。 R_9 及び R_{10} は、上記に記載される。 R_9 、 R_{10} 、及び R_{11} は、同じであり得るか、又は異なり得る。一部の実施形態では、 R_9 、 R_{10} 、及び R_{11} は、同じである。一部の実施形態では、 R_9 、 R_{10} 、及び R_{11} は各々、異なる。一部の実施形態では、 R_9 、 R_{10} 、及び R_{11} のうちの2つは、同じである。一部の実施形態では、 R_{11} は、水素である。一部の実施形態では、 R_{11} は、非置換 $C_1 - C_6$ アルキルであり、その例には、メチル、エチル、及び n -プロピル、好ましくはメチルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R_{11} は、置換 $C_1 - C_6$ アルキルである。アルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 R_{11} は、置換又は非置換 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルである。一部の実施形態では、 R_{11} は、非置換 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルであり、その例には、アダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、及びシクロオクチルが含まれ得るが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R_{11} は、置換 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルである。好ましい置換基としては、アルキル、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシル又はポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。シクロアルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。一部の実施形態では、 R_{11} は、非置換又は置換アルケニル、例えば、非置換又は置換アリルである。一部の実施形態では、 R は、四級アンモニウムカチオンである（式中、 R_9 、 R_{10} 、及び R_{11} は

各々水素ではない)。一部の実施形態では、Rは、プロトン化アンモニウムカチオンであり、式中、R₉、R₁₀、及びR₁₁の1つ、2つ、又は3つは水素である。Rが四級アンモニウムカチオン又はプロトン化アンモニウムカチオンのいずれかを表す場合、Rは、好適なコンジュゲート塩基対が伴い、それらの例としては、酢酸、2,2-ジクロロ酢酸、フェニル酢酸、アシル化アミノ酸、アルギン酸、アスコルビン酸、L-アスパラギン酸、スルホン酸（例えば、ベンゼンスルホン酸、カンファースルホン酸、(+)-(1S)-カンファー-10-スルホン酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、メタンスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、エタンジスルホン酸など）、安息香酸（例えば、安息香酸、4-アセトアミド安息香酸、2-アセトキシ安息香酸、サリチル酸、4-アミノサリチル酸、ゲンチジン酸など）、ホウ酸、(+)-樟脳酸、桂皮酸、クエン酸、シクラミン酸、シクロヘキサンスルファミン酸、ドデシル硫酸、ギ酸、フマル酸、ガラタル酸、グルコヘプトン酸、D-グルコン酸、D-グルクロン酸、L-グルタミン酸、α-オキソグルタル酸、グリコール酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化水素酸、(+)-L-乳酸、(-)-D-乳酸、(±)-DL-乳酸、ラクトビオン酸、マレイン酸、リンゴ酸、(-)-L-リンゴ酸、(+)-D-リンゴ酸、ヒドロキシマレイン酸、マロン酸、(±)-DL-マンデル酸、イセチオン酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、ニコチン酸、硝酸、オロト酸、シュウ酸、パモ酸、過塩素酸、リン酸、L-ピログルタミン酸、糖酸、コハク酸、硫酸、スルファミン酸、タンニン酸、酒石酸（例えば、DL-酒石酸、(+)-L-酒石酸、(-)-D-酒石酸）、チオシアン酸、プロピオン酸、吉草酸、及び脂肪酸（脂肪酸及び脂肪二酸を含む、例えば、アジピン（ヘキサン二）酸、ラウリン（ドデカン）酸、リノール酸、ミリスチン（テトラデカン）酸、カプリン（デカン）酸、ステアリン（オクタデカン）酸、オレイン酸、カプリル（オクタン）酸、パルミチン（ヘキサデセン）酸、セバシン酸、ウンデシレン酸、カプロン酸など）のうちのいずれかのコンジュゲート塩基が含まれるが、これに限定されない。

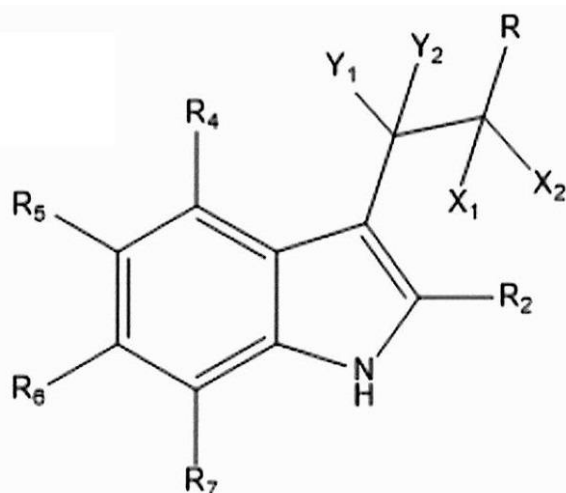
10

20

【0208】

一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、式(II-a)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、若しくはプロドラッグであり

【化8】



式(II-a)

30

40

式中、

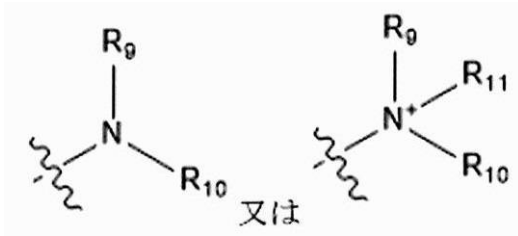
X₁及びX₂は、重水素であり、

Y₁及びY₂は、水素であり、

Rは、

50

【化 9】



であり、

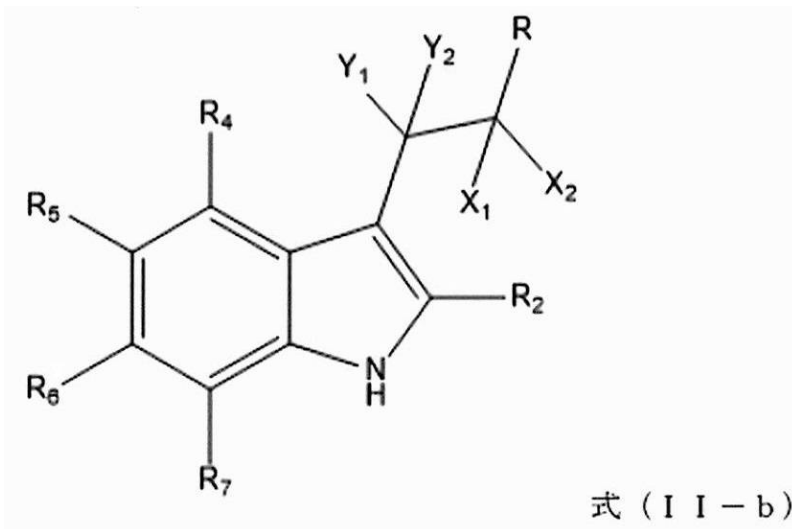
R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_9 、 R_{10} 、及び R_{11} は、式 (I I) について上記に定義したとおりである。

10

【0209】

一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、式 (I I - b) の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、若しくはプロドラッグであり、

【化 10】



20

式中、

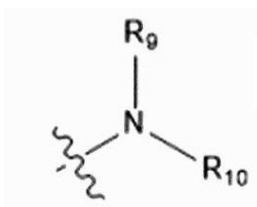
X_1 及び X_2 は、重水素であり、

Y_1 及び Y_2 は、水素であり、

R は、

30

【化 11】



40

であり、

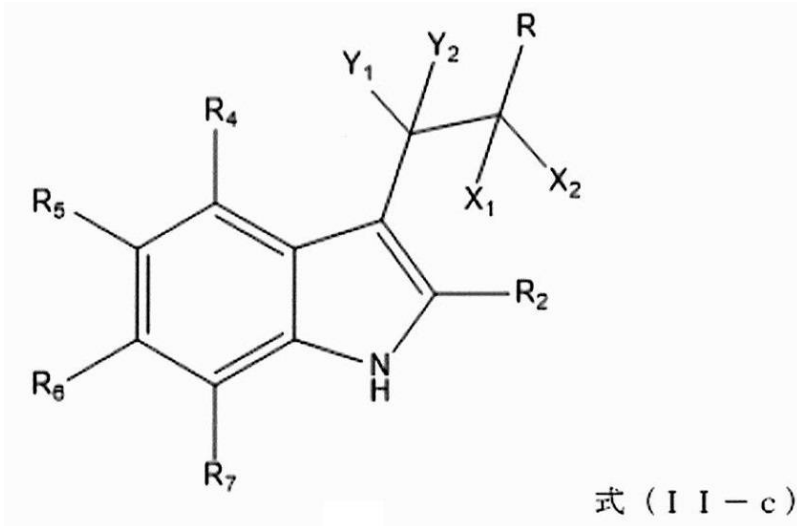
R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_9 、及び R_{10} は、式 (I I) について上記に定義したとおりである。

【0210】

一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、式 (I I - c) の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、若しくはプロドラッグであり、

50

【化 1 2】

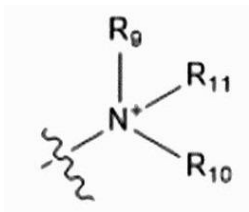


10

式中、

 X_1 及び X_2 は、重水素であり、 Y_1 及び Y_2 は、水素であり、 R は、

【化 1 3】



20

であり、

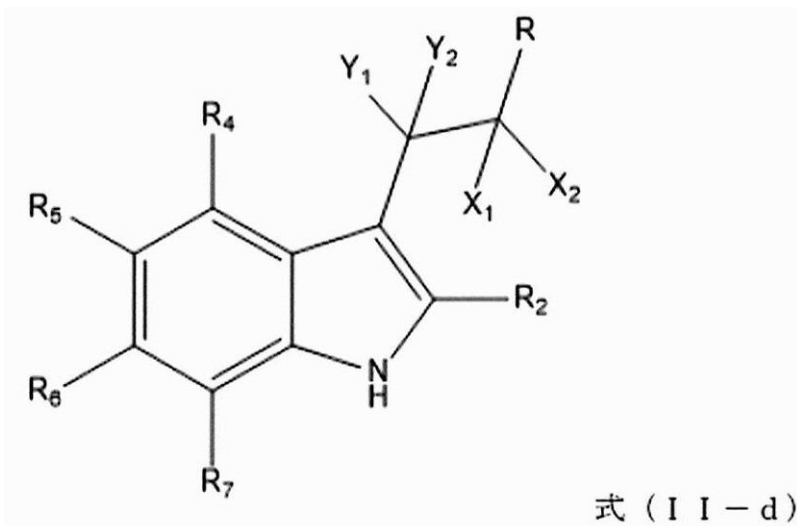
 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_9 、 R_{10} 、及び R_{11} は、式 (II) について上記に定義したとおりである。

30

【0 2 1 1】

一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、式 (II-d) の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、若しくはプロドラッグであり、

【化 1 4】



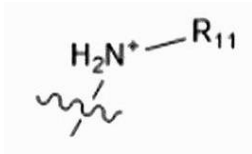
40

式中、

50

X_1 及び X_2 は、重水素であり、
 Y_1 及び Y_2 は、水素であり、
 R は、

【化 1 5】



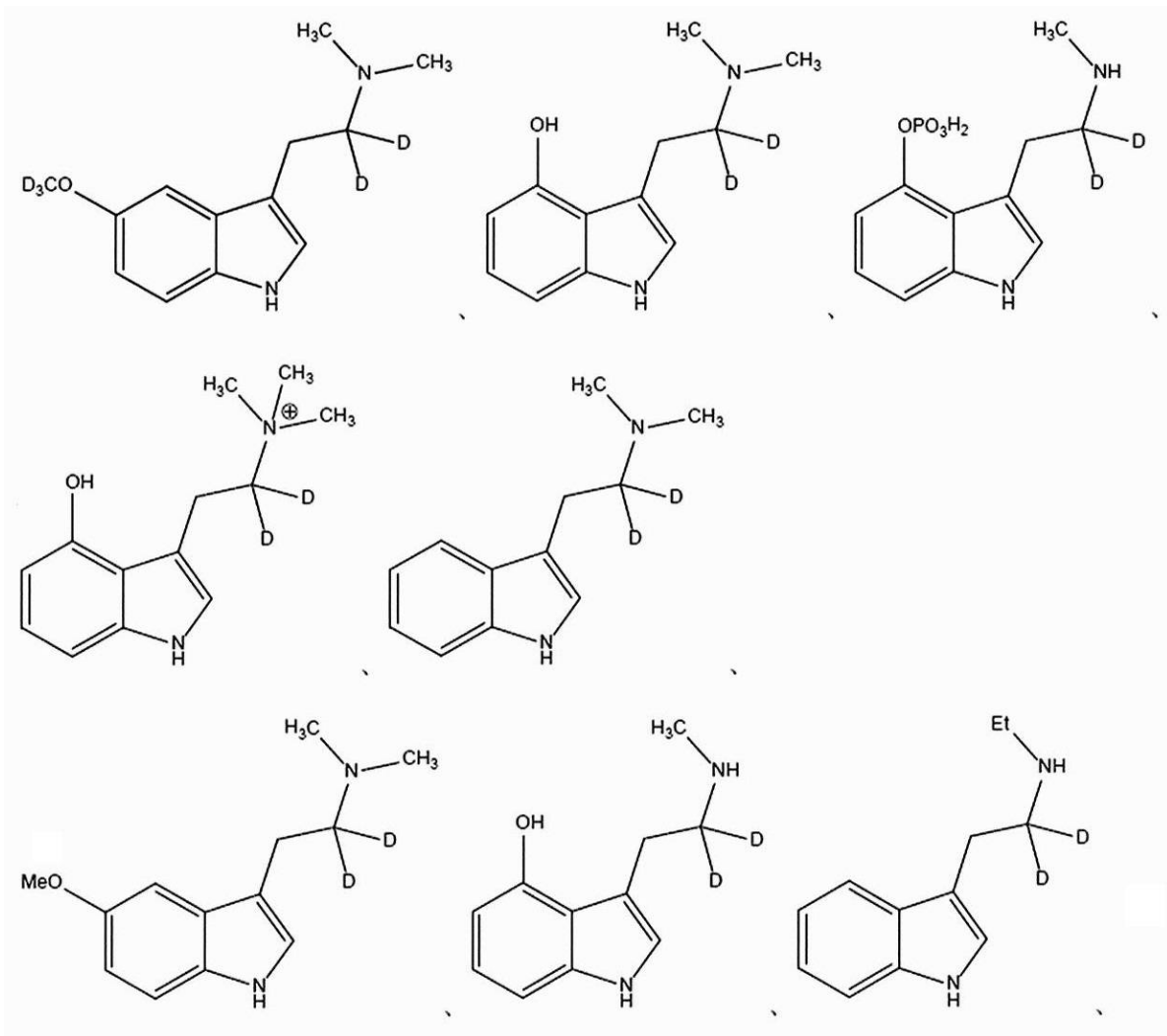
であり、

R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、及び R_{11} は、式 (I I) について上記に定義したとおりである。

【0 2 1 2】

一部の実施形態では、5-HT_{2A} 受容体作動薬は、

【化 1 6】



10

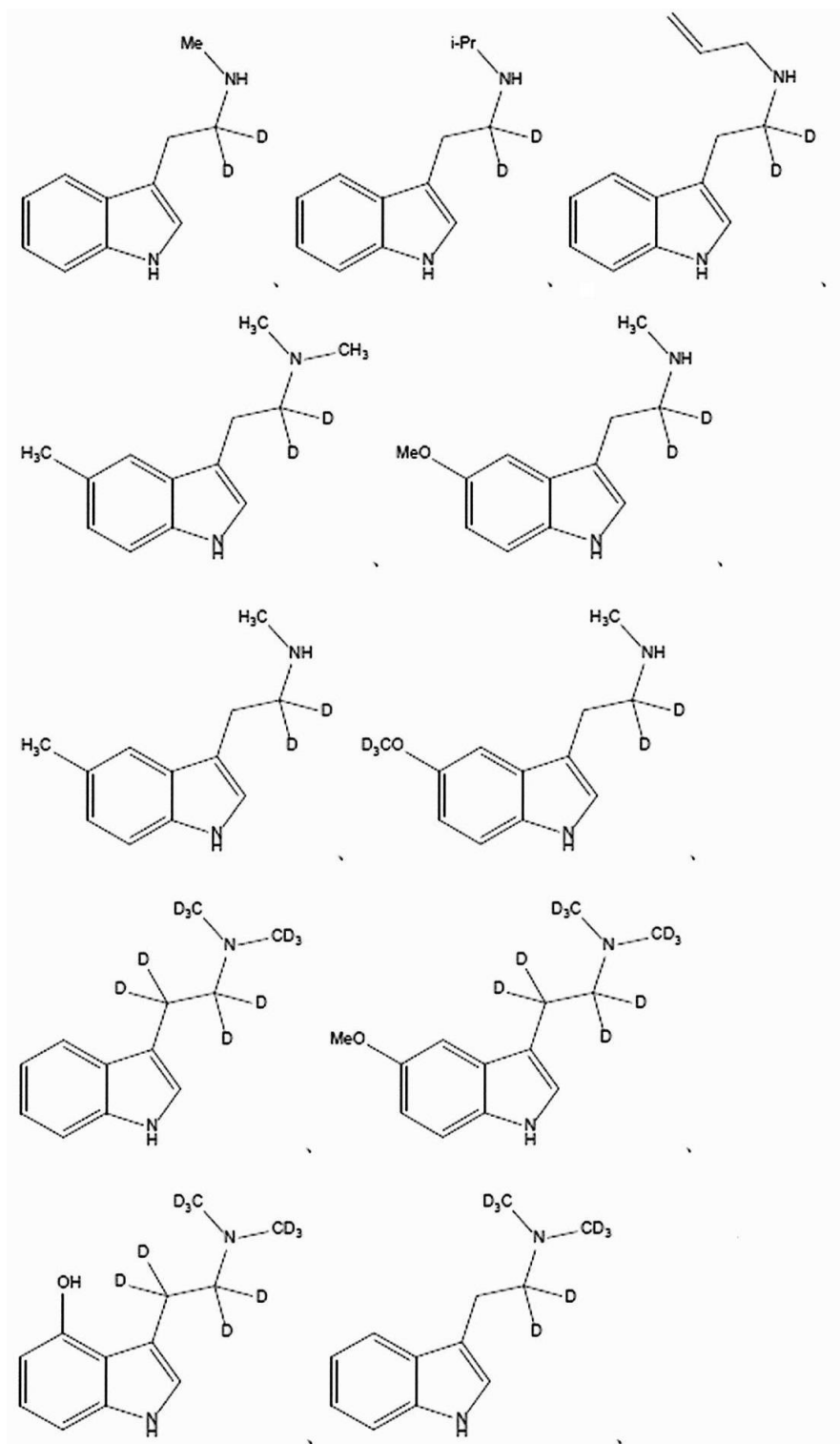
20

30

40

50

【化 17】



10

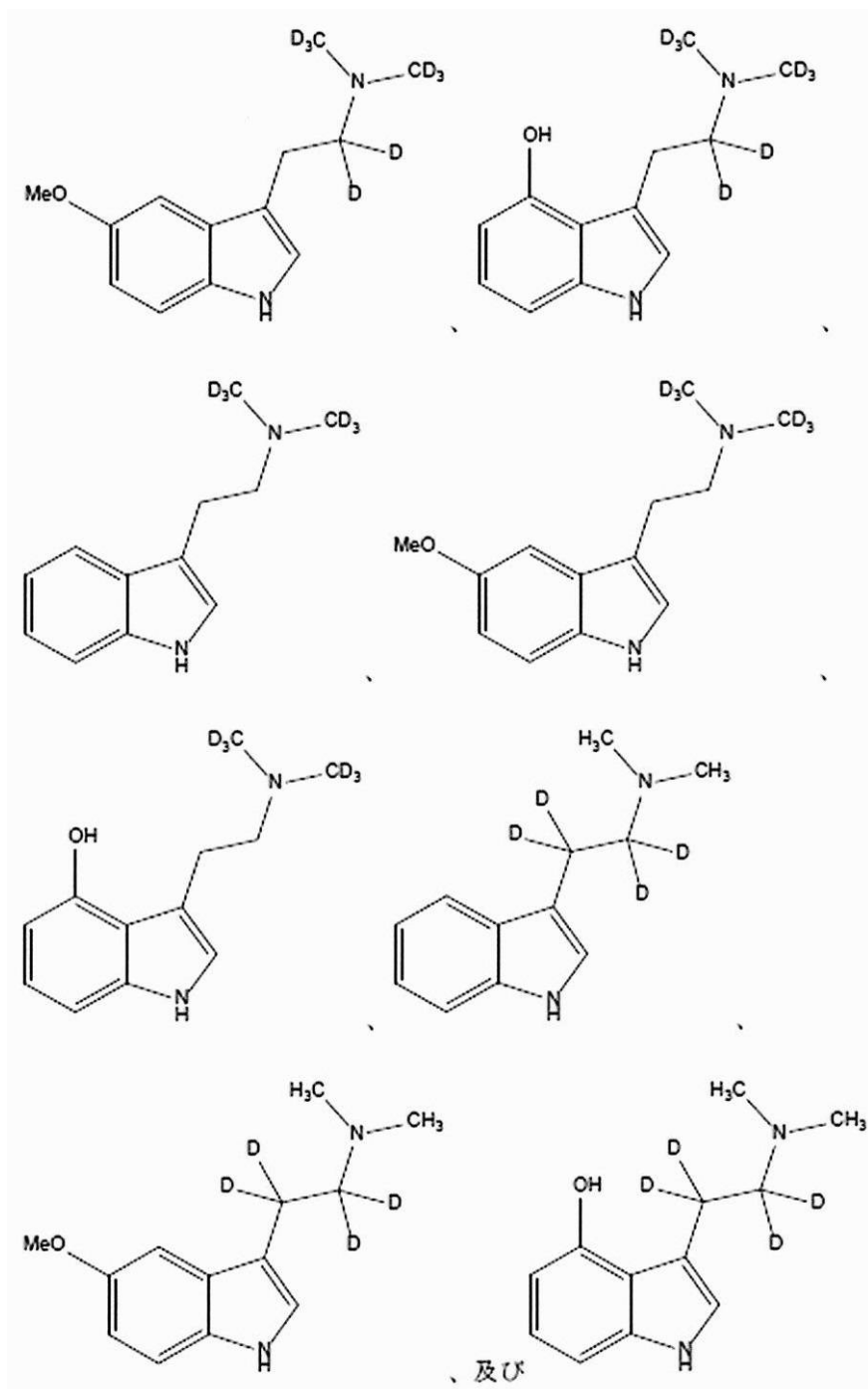
20

30

40

50

【化 1 8】



からなる群から選択される少なくとも1つの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグである。

【0 2 1 3】

一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、

10

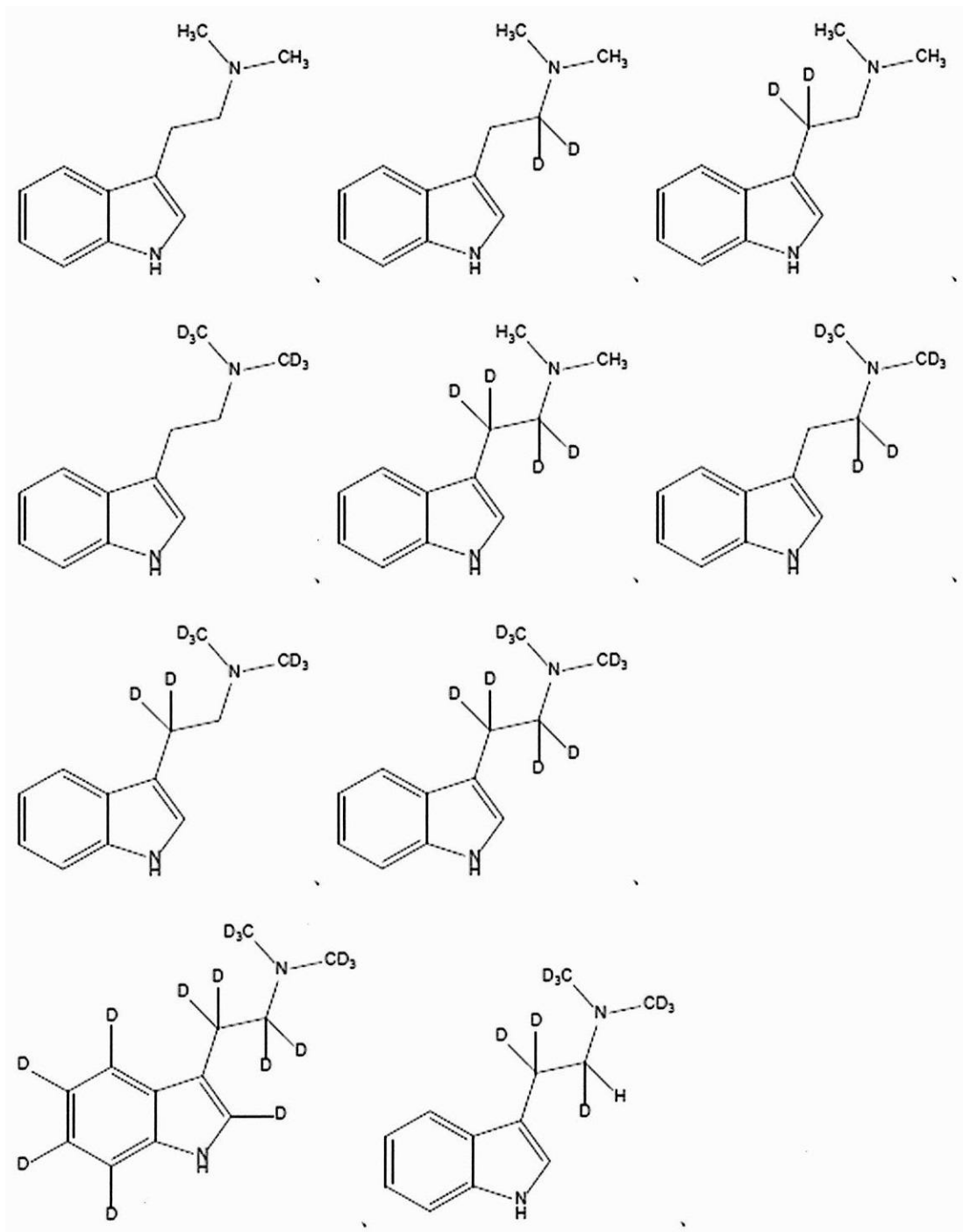
20

30

40

50

【化 19】



10

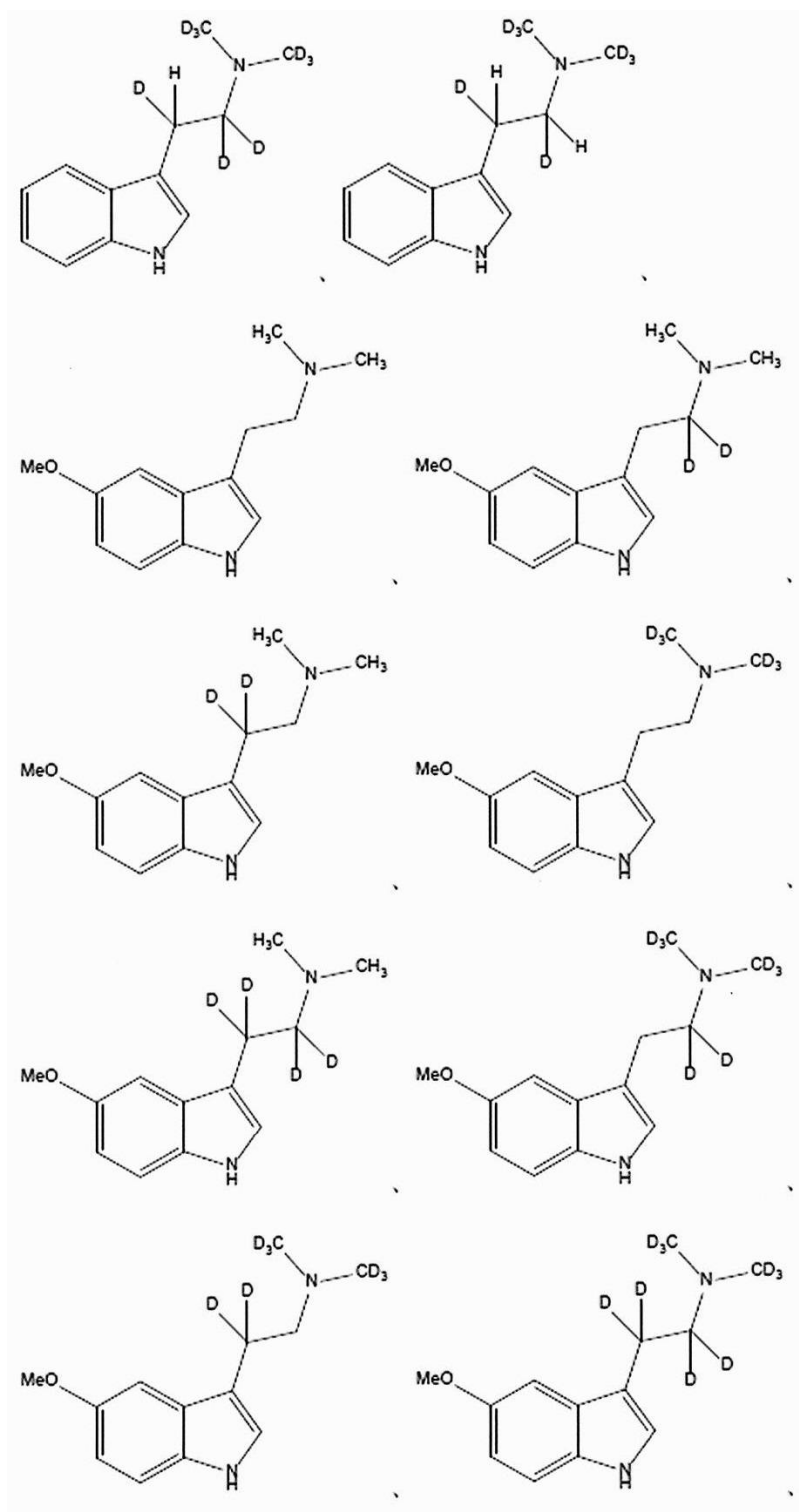
20

30

40

50

【化 20】



10

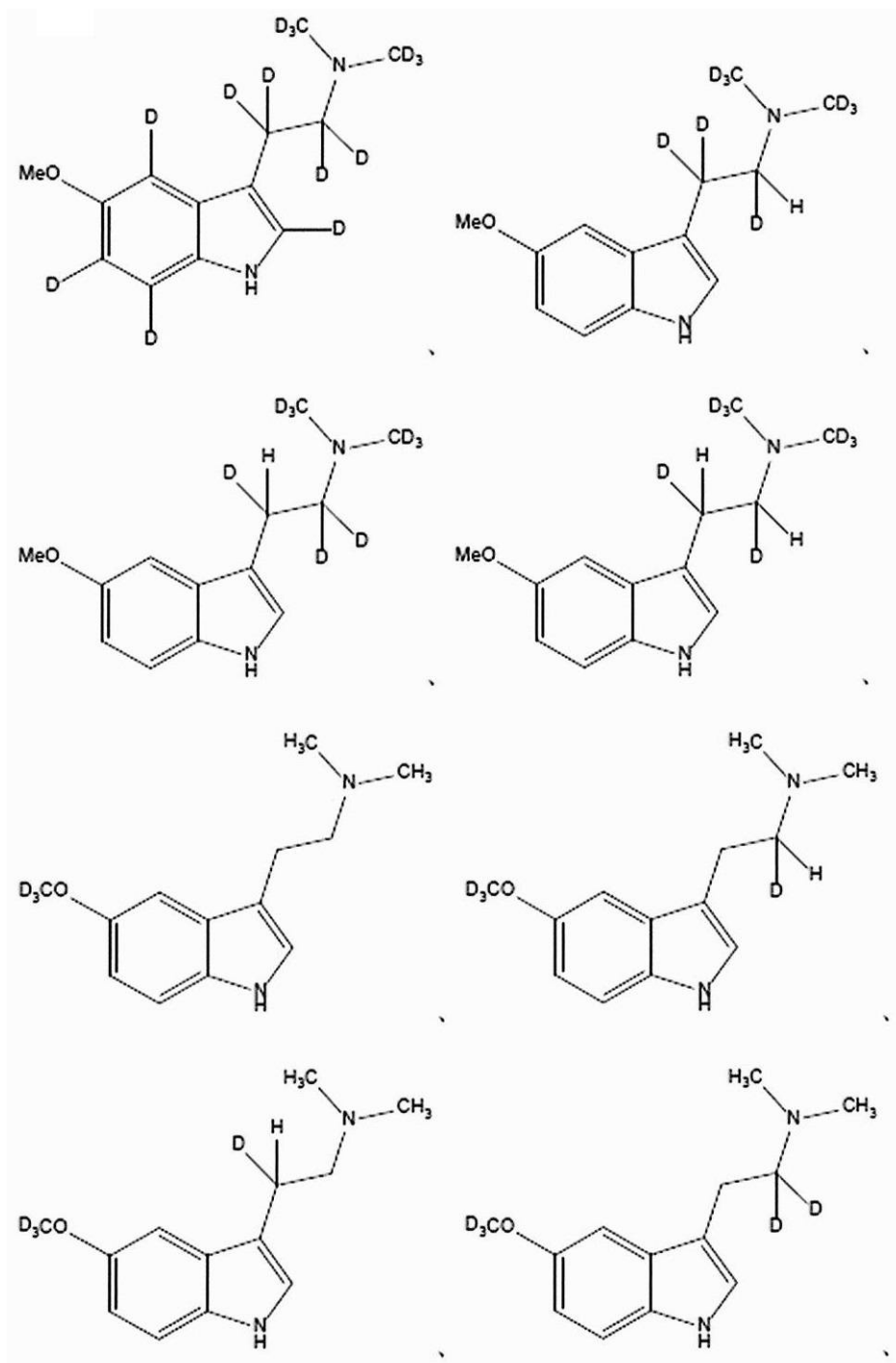
20

30

40

50

【化 2 1】



10

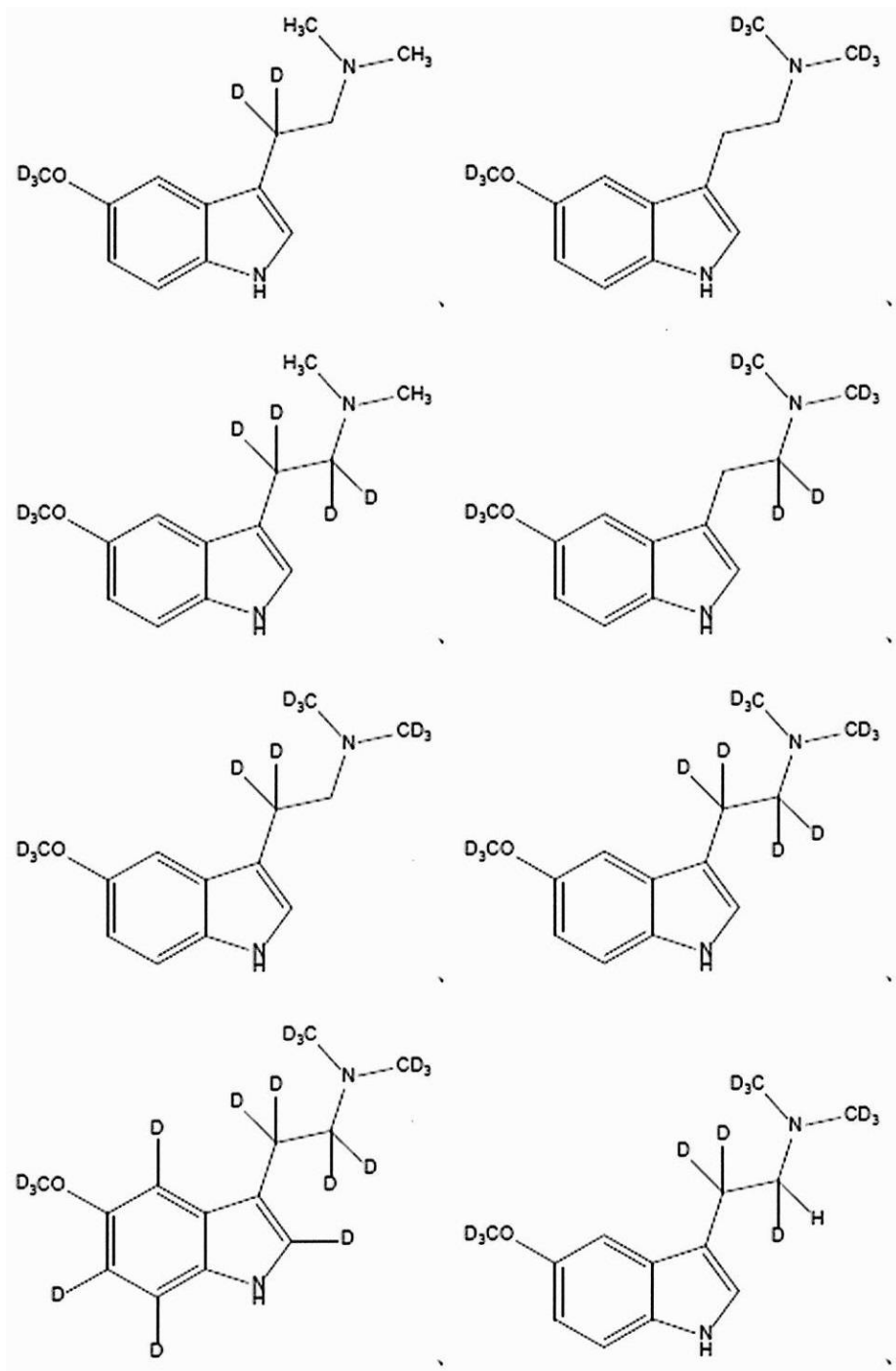
20

30

40

50

【化 2 2】

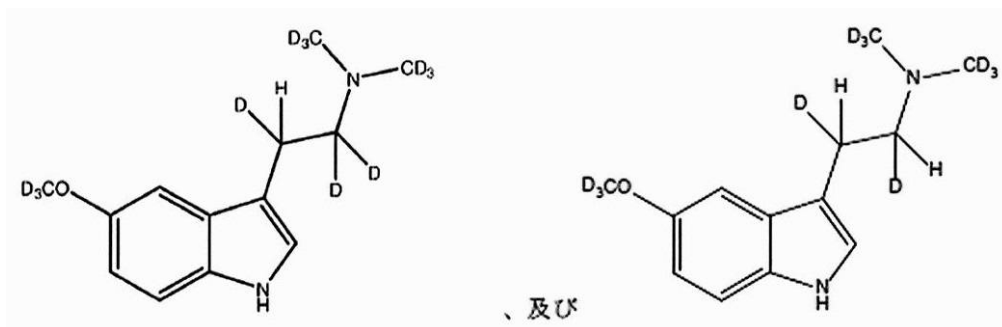


10

20

30

【化 2 3】



40

からなる群から選択される少なくとも1つの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、立

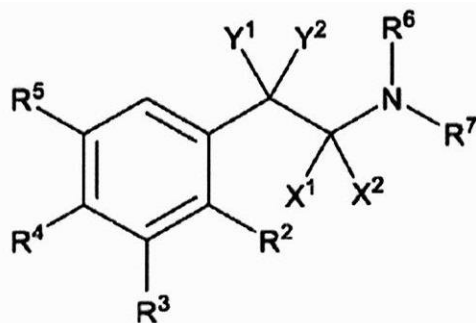
50

体異性体、溶媒和物、若しくはプロドラッグである。

【0214】

一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、式(III)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、若しくはプロドラッグであり、

【化24】



式(III)

式中、

X¹及びX²は独立して、水素、重水素、及び非置換又は置換C₁－C₆アルキルからなる群から選択され、

Y¹及びY²は独立して、水素及び重水素からなる群から選択され、

R²及びR³が独立して、水素、重水素、ハロゲン、非置換又は置換C₁－C₆アルキル、及び－OR^aからなる群から選択され、

R⁴及びR⁵が独立して、水素、重水素、ハロゲン、非置換若しくは置換C₁－C₆アルキル、－OR^a、及び－SR^aからなる群から選択されるか、又はR⁴及びR⁵は、それらが結合される原子とともに、任意に、非置換若しくは置換のヘテロシクロアルキル又は非置換若しくは置換のヘテロアリールを形成し、

R⁶及びR⁷が独立して、水素及び非置換又は置換C₁－C₆アルキルからなる群から選択され、

各R^aが独立して、水素、重水素、及び非置換又は置換のC₁－C₆アルキルからなる群から選択される。

【0215】

X¹及びX²は、同じであり得るか、又は異なり得る。一部の実施形態では、X¹及びX²は、同じである。一部の実施形態では、X¹及びX²は、水素である。一部の実施形態では、X¹及びX²は、重水素である。一部の実施形態では、X¹及びX²は、異なる。一部の実施形態では、X¹は、水素又は重水素であり、X²は、置換又は非置換C₁－C₆アルキルである。一部の実施形態では、X²は、非置換C₁－C₆アルキルであり、その例には、メチル、エチル、及びn-プロピル、好ましくはメチルが挙げられるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、X²は、置換C₁－C₆アルキルである。アルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基がC₁アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換C₁アルキル基は、－CDH₂、－CD₂H、－CD₃、－CFH₂、－CF₂H、－CF₃などであってもよい。一部の実施形態では、X¹及びX²の一方は、重水素であり、他方は水素である。

【0216】

Y¹及びY²は、同じであり得るか、又は異なり得る。一部の実施形態では、Y¹及びY²は、同じである。一部の実施形態では、Y¹及びY²は、水素である。一部の実施形態では、Y¹及びY²は、重水素である。一部の実施形態では、X¹及びX²は、異なる。一部の実施形態では、Y¹及びY²の一方は、重水素であり、他方は水素である。

【0217】

一部の実施形態では、R²は、重水素である。一部の実施形態では、R²は、水素である。一部の実施形態では、R²はハロゲン、例えば、－Br、－F、－Cl、又は－Iである。一部の実施形態では、R²は、非置換C₁－C₆アルキルであり、その例には、メ

チル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、ネオペンチル、及びヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R^2 は、置換 C_1-C_6 アルキルである。 R^2 が、置換 C_1-C_6 の場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシル又はポリエーテル置換基などの極性置換基などが挙げられ得るが、これらに限定されない。アルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 R^2 は、 $-OR^a$ である。

【0218】

一部の実施形態では、 R^3 は、重水素である。一部の実施形態では、 R^3 は、水素である。一部の実施形態では、 R^3 はハロゲン、例えば、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、又は $-I$ である。一部の実施形態では、 R^3 は、非置換 C_1-C_6 アルキルであり、その例には、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、ネオペンチル、及びヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R^3 は、置換 C_1-C_6 アルキルである。 R^3 が、置換 C_1-C_6 の場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシル又はポリエーテル置換基などの極性置換基などが挙げられ得るが、これらに限定されない。アルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 R^3 は、 $-OR^a$ である。

【0219】

一部の実施形態では、 R^4 は、重水素である。一部の実施形態では、 R^4 は、水素である。一部の実施形態では、 R^4 はハロゲン、例えば、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、又は $-I$ である。一部の実施形態では、 R^4 は、非置換 C_1-C_6 アルキルであり、その例には、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、ネオペンチル、及びヘキシルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R^4 は、置換 C_1-C_6 アルキルである。 R^4 が、置換 C_1-C_6 の場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシル又はポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。アルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 R^4 は、 $-OR^a$ である。一部の実施形態では、 R^4 は、 $-SR^a$ である。一部の実施形態では、 R^4 は、 $-SMe$ 、 $-SCD_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SEt$ 、 $-Sn-Pr$ 、 $-SCH_2CH_2CF_3$ 、 $-SCH_2CH_2CF_2H$ 、 $-SCH_2CH_2CFH_2$ 、 $-Me$ 、 $-CD_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OMe$ 、 $-OCD_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2CF_2H$ 、 $-OCH_2CH_2CFH_2$ 、又は $-Br$ である。一部の実施形態では、 R^4 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-OR^a$ 、又は $-SR^a$ であり、 R^a は、非置換であるか、又は1つ以上の重水素で置換される、 C_1-C_6 アルキルである。

【0220】

一部の実施形態では、 R^5 は、重水素である。一部の実施形態では、 R^5 は、水素である。一部の実施形態では、 R^5 はハロゲン、例えば、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、又は $-I$ である。一部の実施形態では、 R^5 は、非置換 C_1-C_6 アルキルであり、その例には、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、ネオペンチル、及びヘキシルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R^5 は、置換 C_1-C_6 アルキルである。 R^5 が、置換 C_1-C_6 の場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒ

10

20

30

40

50

ドロキシシル又はポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。アルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基がC₁アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換C₁アルキル基は、-CDH₂、-CD₂H、-CD₃、-CFH₂、-CF₂H、-CF₃などであってもよい。一部の実施形態では、R⁵は、-OR^aである。一部の実施形態では、R⁵は、-SR^aである。一部の実施形態では、R⁵は、水素、-OMe、又は- OCD₃である。一部の実施形態では、R⁵は、水素である。一部の実施形態では、R⁵は、-OMeである。一部の実施形態では、R⁵は、- OCD₃である。一部の実施形態では、R⁵は、水素、重水素、ハロゲン、-OR^a、又は- SR^aであり、R^aは、非置換であるか、又は1つ以上の重水素で置換される、C₁-C₆アルキルである。一部の実施形態では、R⁴は、- OCH₃、- OCD₃、- Br、- SCH₃、- SCH₂CH₃、若しくは- SCH₂CH₂CH₃であり、及び／又はR⁵は、水素、- OMe、若しくは- OCD₃である。

10

【0221】

一部の実施形態では、R⁴及びR⁵は、それに結合する原子と一緒に結合してヘテロシクロアルキル又はヘテロアリールを形成し、特に、ベンゾ[d][1,3]オキサチオール基又はベンゾ[d][1,3]ジオキサール基が挙げられる。R⁴及びR⁵がそれに結合する原子と一緒に結合してヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール（例えば、ベンゾ[d][1,3]オキサチオール基、ベンゾ[d][1,3]ジオキサール基など）を形成する実施形態では、ヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール環（例えば、オキサチオール環、ジオキサール環など）は、本明細書に定義される置換基、例えば、1つ以上のハロゲン（例えば、フッ素）又は重水素置換基で更に置換されてもよい。

20

【0222】

R⁶及びR⁷は、同じであり得るか、又は異なり得る。R⁶及びR⁷は独立して、水素、非置換C₁-C₆アルキル（例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、及びヘキシル）、又は1つ以上の重水素で置換されたC₁-C₆アルキル（例えば、-CDH₂、-CD₂H、-CD₃）であり得る。

【0223】

各R^aは独立して、水素、重水素、非置換C₁-C₆アルキル（例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、ネオペンチル、及びヘキシル）、又は置換C₁-C₆アルキルであっても、限定されないが、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシシル若しくはポリエーテル置換基などの極性置換基を含む好ましい置換基を有する置換C₁-C₆アルキル、であってもよい。一部の実施形態では、R^aは、置換若しくは非置換C₁-C₆アルキル、好ましくはC₁-C₃アルキル、好ましくは置換若しくは非置換C₁アルキルであり、その例には、-CH₃、-CDH₂、-CD₂H、-CD₃、-CFH₂、-CF₂H、-CF₃が含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、各R^aは、-CH₃である。一部の実施形態では、各R^aは、-CD₃である。一部の実施形態では、2つ以上のR^aが存在する。このような場合、各R^aは、同じであり得るか、又は異なり得る。一部の実施形態では、各R^aは、同じである。一部の実施形態では、各R^aは異なり、例えば、一方のR^aは-CH₃であり、他方のR^aは-CD₃である。上記に沿って、-OR^a又は- SR^aの例には、- SMe、- SCD₃、- SCF₃、- SEt、- Sn-Pr、- SCH₂CH₂CF₃、- SCH₂CH₂CF₂H、- SCH₂CH₂CFH₂、- OMe、- OCD₃、- OCF₃、- OCH₂CH₂CF₃、- OCH₂CH₂CF₂H、及び- OCH₂CH₂CFH₂が含まれ得るが、これらに限定されない。

30

40

【0224】

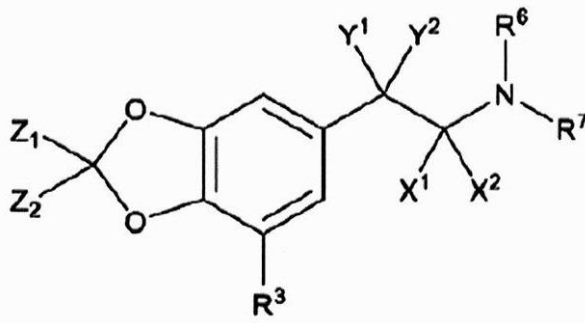
一部の実施形態では、X¹、X²、Y¹、Y²、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、及びR⁷のうちの少なくとも1つは、重水素を含む。

【0225】

一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、式(III-a)の化合物、又は

50

その薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、若しくはプロドラッグであり、
【化 2 5】



式 (III-a)

10

式中、

Z^1 及び Z^2 が独立して、水素、重水素、又はフッ素からなる群から選択され、

X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、及び R^a は、式 (III) について定義されたとおりである。

【0226】

Z^1 及び Z^2 は、同じであり得るか、又は異なり得る。一部の実施形態では、 Z^1 及び Z^2 は、同じである。一部の実施形態では、 Z^1 及び Z^2 は、水素である。一部の実施形態では、 Z^1 及び Z^2 は、重水素である。一部の実施形態では、 Z^1 及び Z^2 は、フッ素である。一部の実施形態では、 Z^1 及び Z^2 は、異なる。一部の実施形態では、 Z^1 及び Z^2 の一方は重水素であり、他方は水素である。

20

【0227】

一部の実施形態では、 Z^1 、 Z^2 、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 R^3 、 R^6 、及び R^7 のうちの少なくとも1つは、重水素を含む。

【0228】

一部の実施形態では、 R^6 及び R^7 は独立して、水素、 $-CH_3$ 、又は $-OCD_3$ である。

【0229】

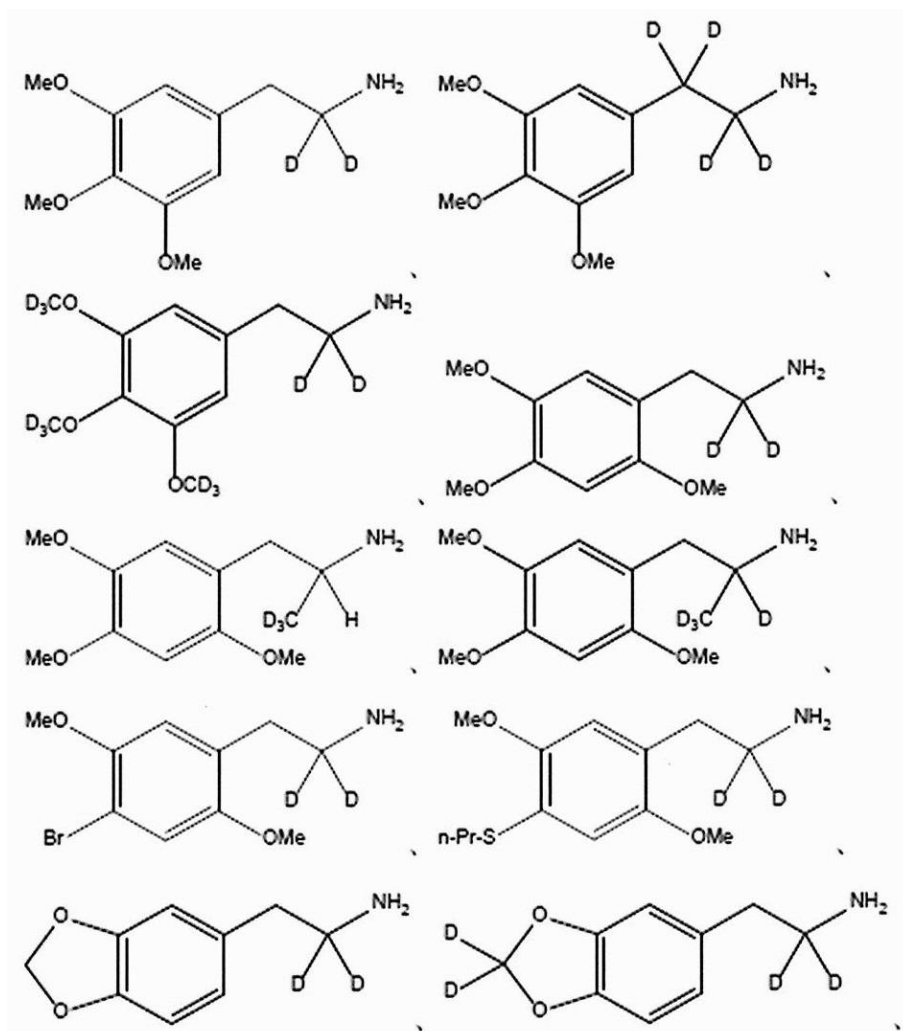
一部の実施形態では、5-HT_{2A} 受容体作動薬は、

30

40

50

【化 2 6】



10

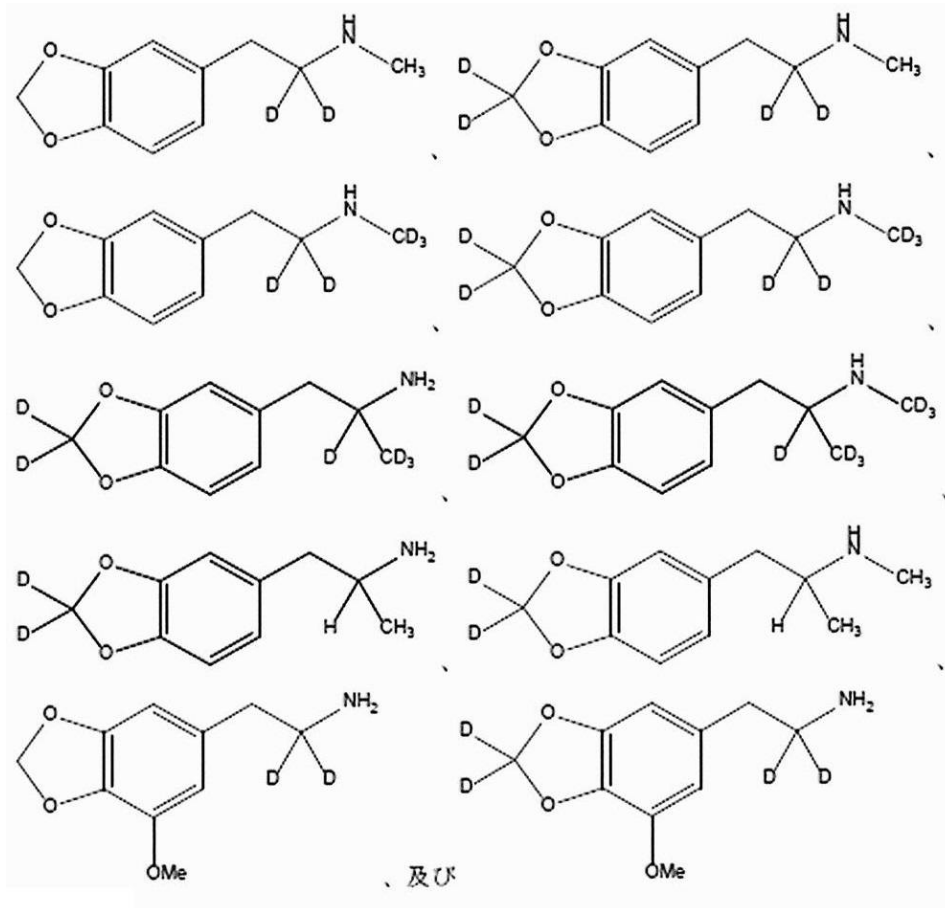
20

30

40

50

【化 2 7】



からなる群から選択される少なくとも1つのフェネチルアミン誘導体、又はその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、若しくはプロドラッグである。

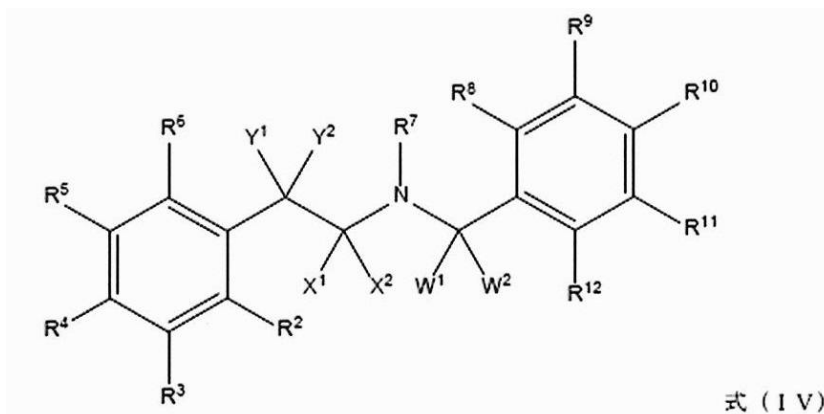
【0230】

一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、N-置換フェネチルアミン（NSP）である。

【0231】

一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、式（IV）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、若しくはプロドラッグであり、

【化 2 8】



式（IV）

式中、

R²及びR³は独立して、水素、重水素、シアノ、ハロゲン、非置換又は置換されたC₁-C₆アルキル、-OR^a、及び-SR^aからなる群から選択され、又はR²及びR³

は任意に、それらが結合される原子とともに、非置換又は置換されたシクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、又はヘテロアリールを形成し、

R^4 は、水素、重水素、シアノ、ハロゲン、非置換又は置換 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OR^a$ 、及び $-SR^a$ からなる群から選択され、

R^5 及び R^6 は独立して、水素、重水素、シアノ、ハロゲン、非置換又は置換された $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OR^a$ 、及び $-SR^a$ からなる群から選択され、又は R^5 及び R^6 は任意に、それらが結合される原子とともに、非置換又は置換されたシクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、又はヘテロアリールを形成し、

W^1 及び W^2 は独立して、水素、重水素、及び非置換又は置換 $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択され、

X^1 及び X^2 は独立して、水素、重水素、及び非置換又は置換 $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択されるか、又は X^2 及び W^1 は、それらが結合している原子と一緒にあって、任意に非置換又は置換ヘテロシクロアルキルを形成し、

Y^1 及び Y^2 は独立して、水素、重水素、及び非置換又は置換 $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択され、

R^7 は独立して、水素、重水素、及び非置換又は置換の $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択され、

R^8 、 R^9 、及び R^{10} は独立して、水素、重水素、ヒドロキシル、シアノ、ハロゲン、非置換又は置換 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OR^a$ 、及び $-SR^a$ からなる群から選択され、

R^{11} 及び R^{12} は独立して、水素、重水素、ヒドロキシル、シアノ、ハロゲン、非置換又は置換された $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OR^a$ 、及び $-SR^a$ からなる群から選択され、又は R^{11} 及び R^{12} は任意に、それらが結合される原子とともに、非置換又は置換されたシクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、又はヘテロアリールを形成し、

各 R^a は独立して、水素、重水素、及び非置換又は置換の $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択される。

【0232】

一部の実施形態では、 R^2 は、重水素である。一部の実施形態では、 R^2 は、水素である。一部の実施形態では、 R^2 は、ハロゲン、例えば、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、又は $-I$ である。一部の実施形態では、 R^2 は、シアノである。一部の実施形態では、 R^2 は、非置換 $C_1 - C_6$ アルキルであり、その例には、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、ネオペンチル、及びヘキシルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R^2 は、置換 $C_1 - C_6$ アルキルである。 R^2 が、置換 $C_1 - C_6$ の場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシル又はポリエーテル置換基などの極性置換基などが挙げられ得るが、これらに限定されない。アルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 R^2 は、 $-OR^a$ である。一部の実施形態では、 R^2 は、 $-SR^a$ である。

【0233】

一部の実施形態では、 R^3 は、重水素である。一部の実施形態では、 R^3 は、水素である。一部の実施形態では、 R^3 は、ハロゲン、例えば、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、又は $-I$ である。一部の実施形態では、 R^3 は、シアノである。一部の実施形態では、 R^3 は、非置換 $C_1 - C_6$ アルキルであり、その例には、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、ネオペンチル、及びヘキシルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R^3 は、置換 $C_1 - C_6$ アルキルである。 R^3 が、置換 $C_1 - C_6$ の場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシル又はポリエーテル置換基などの極性置換基などが挙げられ得るが、これらに限定されない。アルキル基は、1つ、又は

2つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基がC₁アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換C₁アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、R³は、 $-OR^a$ である。一部の実施形態では、R³は、 $-SR^a$ である。

【0234】

一部の実施形態では、R²及びR³は、それらが結合される原子とともに、非置換又は置換シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、又はヘテロアリールを形成する。

【0235】

一部の実施形態では、R⁴は、重水素である。一部の実施形態では、R⁴は、水素である。一部の実施形態では、R⁴は、ハロゲン、例えば、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、又は $-I$ である。一部の実施形態では、R⁴は、シアノである。一部の実施形態では、R⁴は、非置換C₁–C₆アルキルであり、その例には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、ネオペンチル、及びヘキシルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、R⁴は、置換C₁–C₆アルキルである。R⁴が、置換C₁–C₆の場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシル又はポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。アルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基がC₁アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換C₁アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、R⁴は、 $-OR^a$ である。一部の実施形態では、R⁴は、 $-SR^a$ である。一部の実施形態では、R⁴は、 $-SMe$ 、 $-SCD_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SEt$ 、 $-Sn-Pr$ 、 $-SCH_2CH_2CF_3$ 、 $-SCH_2CH_2CF_2H$ 、 $-SCH_2CH_2CFH_2$ 、 $-Me$ 、 $-CD_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OMe$ 、 $-OCD_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2CF_2H$ 、 $-OCH_2CH_2CFH_2$ 、又は $-Br$ である。一部の実施形態では、R⁴は、水素、重水素、ハロゲン、 $-OR^a$ 、又は $-SR^a$ であり、R^aは、非置換であるか、又は1つ以上の重水素で置換される、C₁–C₆アルキルである。

【0236】

一部の実施形態では、R⁵は、重水素である。一部の実施形態では、R⁵は、水素である。一部の実施形態では、R⁵は、ハロゲン、例えば、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、又は $-I$ である。一部の実施形態では、R⁵は、シアノである。一部の実施形態では、R⁵は、非置換C₁–C₆アルキルであり、その例には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、ネオペンチル、及びヘキシルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、R⁵は、置換C₁–C₆アルキルである。R⁵が、置換C₁–C₆の場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシル又はポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。アルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基がC₁アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換C₁アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、R⁵は、 $-OR^a$ である。一部の実施形態では、R⁵は、 $-SR^a$ である。一部の実施形態では、R⁵は、水素、 $-OMe$ 、又は $-OCD_3$ である。一部の実施形態では、R⁵は、水素である。一部の実施形態では、R⁵は、 $-OMe$ である。一部の実施形態では、R⁵は、 $-OCD_3$ である。一部の実施形態では、R⁵は、水素、重水素、ハロゲン、 $-OR^a$ 、又は $-SR^a$ であり、R^aは、非置換であるか、又は1つ以上の重水素で置換される、C₁–C₆アルキルである。

【0237】

一部の実施形態では、R⁶は、重水素である。一部の実施形態では、R⁶は、水素である。一部の実施形態では、R⁶は、ハロゲン、例えば、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、又は $-I$

である。一部の実施形態では、 R^6 は、シアノである。一部の実施形態では、 R^6 は、非置換 C_1-C_6 アルキルであり、その例には、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、 n -ペンチル、ネオペンチル、及びヘキシルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R^6 は、置換 C_1-C_6 アルキルである。 R^6 が、置換 C_1-C_6 の場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシル又はポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。アルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 R^6 は、 $-OR^a$ である。一部の実施形態では、 R^6 は、 $-SR^a$ である。一部の実施形態では、 R^6 は、水素、 $-OMe$ 、又は $-OCD_3$ である。一部の実施形態では、 R^6 は、水素である。一部の実施形態では、 R^6 は、 $-OMe$ である。一部の実施形態では、 R^6 は、 $-OCD_3$ である。一部の実施形態では、 R^6 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-OR^a$ 、又は $-SR^a$ であり、 R^a は、非置換であるか、又は1つ以上の重水素で置換される、 C_1-C_6 アルキルである。

10

【0238】

一部の実施形態では、 R^5 及び R^6 は、それらが結合される原子とともに、任意に非置換又は置換シクロアルキル、アリアル、ヘテロシクロアルキル、又はヘテロアリアルを形成する。

20

【0239】

W^1 及び W^2 は、同じであり得るか、又は異なり得る。一部の実施形態では、 W^1 及び W^2 は、同じである。一部の実施形態では、 W^1 及び W^2 は、水素である。一部の実施形態では、 W^1 及び W^2 は、重水素である。一部の実施形態では、 W^1 及び W^2 は、異なる。一部の実施形態では、 W^1 は、水素又は重水素であり、 W^2 は、置換又は非置換 C_1-C_6 アルキルである。一部の実施形態では、 W^2 は、非置換 C_1-C_6 アルキルであり、その例には、メチル、エチル、及び n -プロピル、好ましくはメチルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 W^2 は、置換 C_1-C_6 アルキルである。アルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 W^1 及び W^2 の一方は、重水素であり、他方は水素である。

30

【0240】

X^1 及び X^2 は、同じであり得るか、又は異なり得る。一部の実施形態では、 X^1 及び X^2 は、同じである。一部の実施形態では、 X^1 及び X^2 は、水素である。一部の実施形態では、 X^1 及び X^2 は、重水素である。一部の実施形態では、 X^1 及び X^2 は、異なる。一部の実施形態では、 X^1 は、水素又は重水素であり、 X^2 は、置換又は非置換 C_1-C_6 アルキルである。一部の実施形態では、 X^2 は、非置換 C_1-C_6 アルキルであり、その例には、メチル、エチル、及び n -プロピル、好ましくはメチルが挙げられるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 X^2 は、置換 C_1-C_6 アルキルである。アルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 X^1 及び X^2 の一方は、重水素であり、他方は水素である。

40

【0241】

一部の実施形態では、 X^2 及び W^1 は、それらが結合している原子と一緒に、非置換又は置換ヘテロシクロアルキル、例えば、置換又は非置換であり得るピペリジン又はピロリジンを形成する。

【0242】

Y^1 及び Y^2 は、同じであり得るか、又は異なり得る。一部の実施形態では、 Y^1 及び

50

Y^2 は、同じである。一部の実施形態では、 Y^1 及び Y^2 は、水素である。一部の実施形態では、 Y^1 及び Y^2 は、重水素である。一部の実施形態では、 Y^1 及び Y^2 は、異なる。一部の実施形態では、 Y^1 は、水素又は重水素であり、 Y^2 は、置換又は非置換 $C_1 - C_6$ アルキルである。一部の実施形態では、 Y^2 は、非置換 $C_1 - C_6$ アルキルであり、その例には、メチル、エチル、及び n -プロピル、好ましくはメチルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 Y^2 は、置換 $C_1 - C_6$ アルキルである。アルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 Y^1 及び Y^2 の一方は、重水素であり、他方は水素である。

10

【0243】

一部の実施形態では、 R^7 は、水素である。一部の実施形態では、 R^7 は、重水素である。一部の実施形態では、 R^7 は、非置換 $C_1 - C_6$ アルキル（例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、及びヘキシル）、又は1つ以上の重水素（例えば、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ ）などの1つ以上の置換基で置換された $C_1 - C_6$ アルキルである。

【0244】

R^8 、 R^9 、及び R^{10} は、同じであり得るか、又は異なり得る。一部の実施形態では、 R^8 、 R^9 、及び R^{10} は、同じである。一部の実施形態では、 R^8 、 R^9 、及び R^{10} は、異なる。一部の実施形態では、 R^8 、 R^9 、及び R^{10} のうちの2つは、同じである。

20

【0245】

一部の実施形態では、 R^8 は、重水素である。一部の実施形態では、 R^8 は、水素である。一部の実施形態では、 R^8 は、ハロゲン、例えば、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、又は $-I$ である。一部の実施形態では、 R^8 は、ヒドロキシルである。一部の実施形態では、 R^8 は、シアノである。一部の実施形態では、 R^8 は、非置換 $C_1 - C_6$ アルキルであり、その例には、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、 n -ペンチル、ネオペンチル、及びヘキシルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R^8 は、置換 $C_1 - C_6$ アルキルである。 R^8 が、置換 $C_1 - C_6$ の場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシル又はポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。アルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 R^8 は、 $-OR^a$ である。一部の実施形態では、 R^8 は、 $-SR^a$ である。一部の実施形態では、 R^8 は、水素、 $-OMe$ 、又は $-OCD_3$ である。一部の実施形態では、 R^8 は、水素である。一部の実施形態では、 R^8 は、 $-OMe$ である。一部の実施形態では、 R^8 は、 $-OCD_3$ である。一部の実施形態では、 R^8 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-OR^a$ 、又は $-SR^a$ であり、 R^a は、非置換であるか、又は1つ以上の重水素で置換される、 $C_1 - C_6$ アルキルである。

30

40

【0246】

一部の実施形態では、 R^9 は、重水素である。一部の実施形態では、 R^9 は、水素である。一部の実施形態では、 R^9 は、ハロゲン、例えば、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、又は $-I$ である。一部の実施形態では、 R^9 は、ヒドロキシルである。一部の実施形態では、 R^9 は、シアノである。一部の実施形態では、 R^9 は、非置換 $C_1 - C_6$ アルキルであり、その例には、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、 n -ペンチル、ネオペンチル、及びヘキシルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R^9 は、置換 $C_1 - C_6$ アルキルである。 R^9 が、置換 $C_1 - C_6$ の場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシル又はポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることがで

50

きるが、これらに限定されない。アルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基がC₁アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換C₁アルキル基は、-CDH₂、-CD₂H、-CD₃、-CFH₂、-CF₂H、-CF₃などであってもよい。一部の実施形態では、R⁹は、-OR^aである。一部の実施形態では、R⁹は、-SR^aである。一部の実施形態では、R⁹は、水素、-OMe、又は-OC₁D₃である。一部の実施形態では、R⁹は、水素である。一部の実施形態では、R⁹は、-OMeである。一部の実施形態では、R⁹は、-OC₁D₃である。一部の実施形態では、R⁹は、水素、重水素、ハロゲン、-OR^a、又は-SR^aであり、R^aは、非置換であるか、又は1つ以上の重水素で置換される、C₁-C₆アルキルである。

【0247】

一部の実施形態では、R¹⁰は、重水素である。一部の実施形態では、R¹⁰は、水素である。一部の実施形態では、R¹⁰は、ハロゲン、例えば、-Br、-F、-Cl、又は-Iである。一部の実施形態では、R¹⁰は、ヒドロキシルである。一部の実施形態では、R¹⁰は、シアノである。一部の実施形態では、R¹⁰は、非置換C₁-C₆アルキルであり、その例には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、ネオペンチル、及びヘキシルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、R¹⁰は、置換C₁-C₆アルキルである。R¹⁰が、置換C₁-C₆の場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシル又はポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。アルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基がC₁アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換C₁アルキル基は、-CDH₂、-CD₂H、-CD₃、-CFH₂、-CF₂H、-CF₃などであってもよい。一部の実施形態では、R¹⁰は、-OR^aである。一部の実施形態では、R¹⁰は、-SR^aである。一部の実施形態では、R¹⁰は、水素、-OMe、又は-OC₁D₃である。一部の実施形態では、R¹⁰は、水素である。一部の実施形態では、R¹⁰は、-OMeである。一部の実施形態では、R¹⁰は、-OC₁D₃である。一部の実施形態では、R¹⁰は、水素、重水素、ハロゲン、-OR^a、又は-SR^aであり、R^aは、非置換であるか、又は1つ以上の重水素で置換される、C₁-C₆アルキルである。

【0248】

R¹¹及びR¹²は、同じであり得るか、又は異なり得る。一部の実施形態では、R¹¹は、重水素である。一部の実施形態では、R¹¹は、水素である。一部の実施形態では、R¹¹は、ハロゲン、例えば、-Br、-F、-Cl、又は-Iである。一部の実施形態では、R¹¹は、ヒドロキシルである。一部の実施形態では、R¹¹は、シアノである。一部の実施形態では、R¹¹は、非置換C₁-C₆アルキルであり、その例には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、ネオペンチル、及びヘキシルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、R¹¹は、置換C₁-C₆アルキルである。R¹¹が、置換C₁-C₆の場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシル又はポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。アルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基がC₁アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換C₁アルキル基は、-CDH₂、-CD₂H、-CD₃、-CFH₂、-CF₂H、-CF₃などであってもよい。一部の実施形態では、R¹¹は、-OR^aである。一部の実施形態では、R¹¹は、-SR^aである。一部の実施形態では、R¹¹は、水素、-OMe、又は-OC₁D₃である。一部の実施形態では、R¹¹は、水素である。一部の実施形態では、R¹¹は、-OMeである。一部の実施形態では、R¹¹は、-OC₁D₃である。一部の実施形態では、R¹¹は、水素、重水素、ハロゲン、-OR^a、又は-SR^aであり、R^aは、非置換であるか、又は1つ以上の重水素で置換される、C₁-C₆アルキルである。

【0249】

一部の実施形態では、 R^{12} は、重水素である。一部の実施形態では、 R^{12} は、水素である。一部の実施形態では、 R^{12} は、ハロゲン、例えば、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、又は $-I$ である。一部の実施形態では、 R^{12} は、ヒドロキシルである。一部の実施形態では、 R^{12} は、シアノである。一部の実施形態では、 R^{12} は、非置換 C_1-C_6 アルキルであり、その例には、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、ネオペンチル、及びヘキシルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R^{12} は、置換 C_1-C_6 アルキルである。 R^{12} が、置換 C_1-C_6 の場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシル又はポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。アルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 R^{12} は、 $-OR^a$ である。一部の実施形態では、 R^{12} は、 $-SR^a$ である。一部の実施形態では、 R^{12} は、水素、 $-OMe$ 、又は $-OCD_3$ である。一部の実施形態では、 R^{12} は、水素である。一部の実施形態では、 R^{12} は、 $-OMe$ である。一部の実施形態では、 R^{12} は、 $-OCD_3$ である。一部の実施形態では、 R^{12} は、水素、重水素、ハロゲン、 $-OR^a$ 、又は $-SR^a$ であり、 R^a は、非置換であるか、又は1つ以上の重水素で置換される、 C_1-C_6 アルキルである。

10

【0250】

一部の実施形態では、 R^{11} 及び R^{12} は、それらが結合される原子とともに、非置換又は置換シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、又はヘテロアリールを形成する。

20

【0251】

各 R^a は独立して、水素、重水素、非置換 C_1-C_6 アルキル（例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、ネオペンチル、及びヘキシル）、又は置換 C_1-C_6 アルキルであって、限定されないが、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシル若しくはポリエーテル置換基などの極性置換基を含む好ましい置換基を有する置換 C_1-C_6 アルキル、であってもよい。一部の実施形態では、 R^a は、置換若しくは非置換 C_1-C_6 アルキル、好ましくは C_1-C_3 アルキル、好ましくは置換若しくは非置換 C_1 アルキルであり、その例には、 $-CH_3$ 、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ が含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、各 R^a は、 $-CH_3$ である。一部の実施形態では、各 R^a は、 $-CD_3$ である。一部の実施形態では、2つ以上の R^a が存在する。このような場合、各 R^a は、同じであり得るか、又は異なり得る。一部の実施形態では、各 R^a は、同じである。一部の実施形態では、各 R^a は異なり、例えば、一方の R^a は $-CH_3$ であり、他方の R^a は $-CD_3$ である。上記に沿って、 $-OR^a$ 又は $-SR^a$ の例には、 $-SMe$ 、 $-SCD_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SEt$ 、 $-Sn-Pr$ 、 $-SCH_2CH_2CF_3$ 、 $-SCH_2CH_2CF_2H$ 、 $-SCH_2CH_2CFH_2$ 、 $-OMe$ 、 $-OCD_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2CF_2H$ 、及び $-OCH_2CH_2CFH_2$ が含まれ得るが、これらに限定されない。

30

40

【0252】

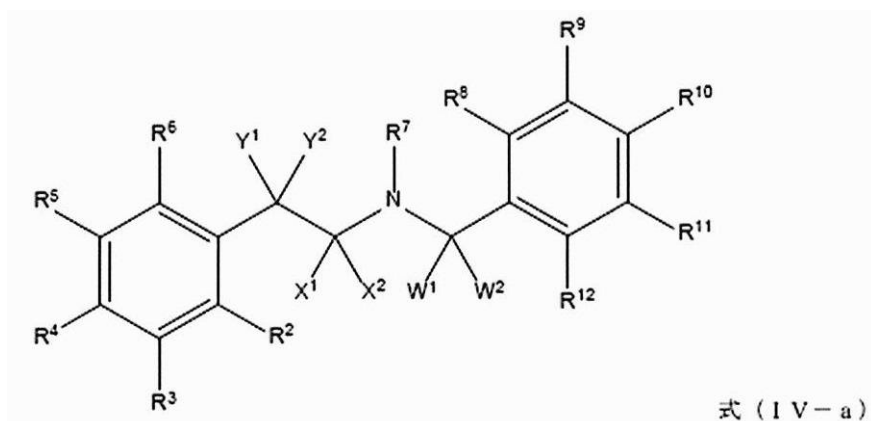
一部の実施形態では、 W^1 、 W^2 、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} のうちの少なくとも1つは、重水素を含む。

【0253】

一部の実施形態では、 $5-HT_2A$ 受容体作動薬は、式(IV-a)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、若しくはプロドラッグであり、

50

【化 2 9】



10

式中、

 X^1 及び X^2 は、重水素であり、

W^1 、 W^2 、 Y^1 、 Y^2 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、及び R^a は、式 (IV) について上記に定義した通りである。

【0254】

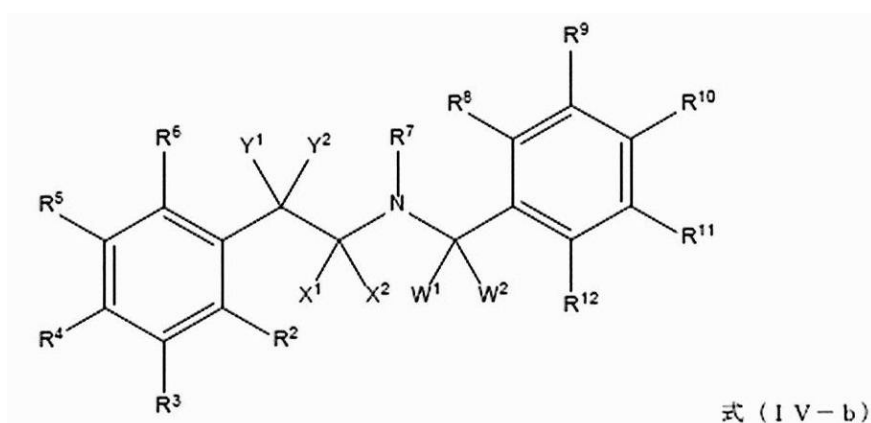
一部の実施形態では、 W^1 、 W^2 、 Y^1 、 Y^2 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^{12} のうちの少なくとも1つは、重水素を含む。

20

【0255】

一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、式 (IV-b) の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、若しくはプロドラッグであり、

【化 3 0】



30

式中、

 W^1 及び W^2 は、重水素であり、

X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、及び R^a は、式 (IV) について上記に定義した通りである。

40

【0256】

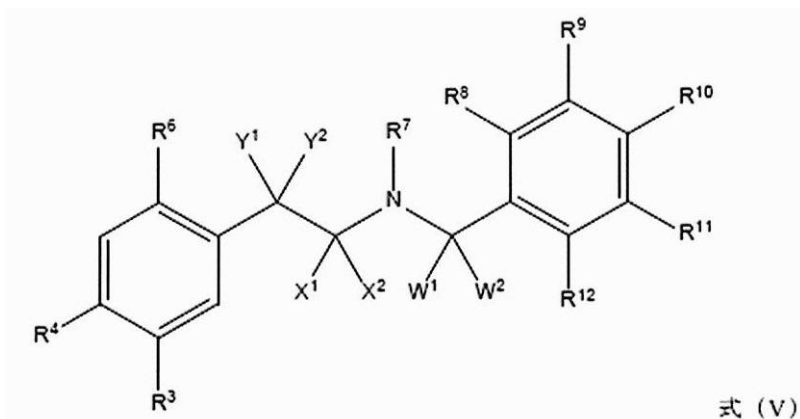
一部の実施形態では、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} のうちの少なくとも1つは、重水素を含む。

【0257】

一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、式 (V) の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、若しくはプロドラッグであり、

50

【化 3 1】



10

式中、

R^3 及び R^6 は、 $-OR^a$ であり、

R^4 が、水素、重水素、シアノ、ハロゲン、非置換又は置換 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OR^a$ 、及び $-SR^a$ からなる群から選択され、

W^1 及び W^2 が独立して、水素、重水素、及び非置換又は置換 $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択され、

X^1 及び X^2 が独立して、水素、重水素、及び非置換又は置換 $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択され、

20

Y^1 及び Y^2 が独立して、水素、重水素、及び非置換又は置換 $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択され、

R^7 が独立して、水素、重水素、及び非置換又は置換の $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択され、

R^8 、 R^9 、及び R^{10} は独立して、水素、重水素、ヒドロキシル、シアノ、ハロゲン、非置換又は置換 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OR^a$ 、及び $-SR^a$ からなる群から選択され、

R^{11} 及び R^{12} は独立して、水素、重水素、ヒドロキシル、シアノ、ハロゲン、非置換又は置換された $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OR^a$ 、及び $-SR^a$ からなる群から選択され、又は R^{11} 及び R^{12} は任意に、それらが結合される原子とともに、非置換又は置換されたシクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、又はヘテロアリールを形成し、各 R^a が独立して、水素、重水素、及び非置換又は置換の $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択される。

30

【0258】

一部の実施形態では、 R^4 は、重水素である。一部の実施形態では、 R^4 は、水素である。一部の実施形態では、 R^4 は、ハロゲン、例えば、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、又は $-I$ である。一部の実施形態では、 R^4 は、シアノである。一部の実施形態では、 R^4 は、非置換 $C_1 - C_6$ アルキルであり、その例には、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 t -ブチル、 n -ペンチル、ネオペンチル、及びヘキシルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R^4 は、置換 $C_1 - C_6$ アルキルである。 R^4 が、置換 $C_1 - C_6$ の場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシル又はポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。アルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 R^4 は、 $-OR^a$ である。一部の実施形態では、 R^4 は、 $-SR^a$ である。一部の実施形態では、 R^4 は、 $-SMe$ 、 $-SCD_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SEt$ 、 $-Sn-Pr$ 、 $-SCH_2CH_2CF_3$ 、 $-SCH_2CH_2CF_2H$ 、 $-SCH_2CH_2CFH_2$ 、 $-Me$ 、 $-CD_3$ 、

40

50

—CF₃、—OMe、—OCD₃、—OCF₃、—OCH₂CH₂CF₃、—OCH₂CH₂CF₂H、—OCH₂CH₂CFH₂、又は—Brである。一部の実施形態では、R⁴は、水素、重水素、ハロゲン、—OR^a、又は—SR^aであり、R^aは、非置換であるか、又は1つ以上の重水素で置換される、C₁—C₆アルキルである。

【0259】

W¹及びW²は、同じであり得るか、又は異なり得る。一部の実施形態では、W¹及びW²は、同じである。一部の実施形態では、W¹及びW²は、水素である。一部の実施形態では、W¹及びW²は、重水素である。一部の実施形態では、W¹及びW²は、異なる。一部の実施形態では、W¹は、水素又は重水素であり、W²は、置換又は非置換C₁—C₆アルキルである。一部の実施形態では、W²は、非置換C₁—C₆アルキルであり、その例には、メチル、エチル、及びn-プロピル、好ましくはメチルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、W²は、置換C₁—C₆アルキルである。アルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基がC₁アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換C₁アルキル基は、—CDH₂、—CD₂H、—CD₃、—CFH₂、—CF₂H、—CF₃などであってもよい。一部の実施形態では、W¹及びW²の一方は、重水素であり、他方は水素である。

10

【0260】

X¹及びX²は、同じであり得るか、又は異なり得る。一部の実施形態では、X¹及びX²は、同じである。一部の実施形態では、X¹及びX²は、水素である。一部の実施形態では、X¹及びX²は、重水素である。一部の実施形態では、X¹及びX²は、異なる。一部の実施形態では、X¹は、水素又は重水素であり、X²は、置換又は非置換C₁—C₆アルキルである。一部の実施形態では、X²は、非置換C₁—C₆アルキルであり、その例には、メチル、エチル、及びn-プロピル、好ましくはメチルが挙げられるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、X²は、置換C₁—C₆アルキルである。アルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基がC₁アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換C₁アルキル基は、—CDH₂、—CD₂H、—CD₃、—CFH₂、—CF₂H、—CF₃などであってもよい。一部の実施形態では、X¹及びX²の一方は、重水素であり、他方は水素である。

20

【0261】

Y¹及びY²は、同じであり得るか、又は異なり得る。一部の実施形態では、Y¹及びY²は、同じである。一部の実施形態では、Y¹及びY²は、水素である。一部の実施形態では、Y¹及びY²は、重水素である。一部の実施形態では、Y¹及びY²は、異なる。一部の実施形態では、Y¹は、水素又は重水素であり、Y²は、置換又は非置換C₁—C₆アルキルである。一部の実施形態では、Y²は、非置換C₁—C₆アルキルであり、その例には、メチル、エチル、及びn-プロピル、好ましくはメチルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、Y²は、置換C₁—C₆アルキルである。アルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基がC₁アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換C₁アルキル基は、—CDH₂、—CD₂H、—CD₃、—CFH₂、—CF₂H、—CF₃などであってもよい。一部の実施形態では、Y¹及びY²の一方は、重水素であり、他方は水素である。

30

40

【0262】

一部の実施形態では、R⁷は、水素である。一部の実施形態では、R⁷は、重水素である。一部の実施形態では、R⁷は、非置換C₁—C₆アルキル（例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、及びヘキシル）、又は1つ以上の重水素（例えば、—CDH₂、—CD₂H、—CD₃）などの1つ以上の置換基で置換されたC₁—C₆アルキルである。

【0263】

R⁸、R⁹、及びR¹⁰は、同じであり得るか、又は異なり得る。一部の実施形態では、R⁸、R⁹、及びR¹⁰は、同じである。一部の実施形態では、R⁸、R⁹、及びR¹⁰は、異なる。一部の実施形態では、R⁸、R⁹、及びR¹⁰のうちの2つは、同じである

50

。

【0264】

一部の実施形態では、 R^8 は、重水素である。一部の実施形態では、 R^8 は、水素である。一部の実施形態では、 R^8 は、ハロゲン、例えば、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、又は $-I$ である。一部の実施形態では、 R^8 は、ヒドロキシルである。一部の実施形態では、 R^8 は、シアノである。一部の実施形態では、 R^8 は、非置換 C_1-C_6 アルキルであり、その例には、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、ネオペンチル、及びヘキシルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R^8 は、置換 C_1-C_6 アルキルである。 R^8 が、置換 C_1-C_6 の場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシル又はポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。アルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 R^8 は、 $-OR^a$ である。一部の実施形態では、 R^8 は、 $-SR^a$ である。一部の実施形態では、 R^8 は、水素、 $-OMe$ 、又は $-OCD_3$ である。一部の実施形態では、 R^8 は、水素である。一部の実施形態では、 R^8 は、 $-OMe$ である。一部の実施形態では、 R^8 は、 $-OCD_3$ である。一部の実施形態では、 R^8 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-OR^a$ 、又は $-SR^a$ であり、 R^a は、非置換であるか、又は1つ以上の重水素で置換される、 C_1-C_6 アルキルである。

10

20

【0265】

一部の実施形態では、 R^9 は、重水素である。一部の実施形態では、 R^9 は、水素である。一部の実施形態では、 R^9 は、ハロゲン、例えば、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、又は $-I$ である。一部の実施形態では、 R^9 は、ヒドロキシルである。一部の実施形態では、 R^9 は、シアノである。一部の実施形態では、 R^9 は、非置換 C_1-C_6 アルキルであり、その例には、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、ネオペンチル、及びヘキシルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R^9 は、置換 C_1-C_6 アルキルである。 R^9 が、置換 C_1-C_6 の場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシル又はポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。アルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 R^9 は、 $-OR^a$ である。一部の実施形態では、 R^9 は、 $-SR^a$ である。一部の実施形態では、 R^9 は、水素、 $-OMe$ 、又は $-OCD_3$ である。一部の実施形態では、 R^9 は、水素である。一部の実施形態では、 R^9 は、 $-OMe$ である。一部の実施形態では、 R^9 は、 $-OCD_3$ である。一部の実施形態では、 R^9 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-OR^a$ 、又は $-SR^a$ であり、 R^a は、非置換であるか、又は1つ以上の重水素で置換される、 C_1-C_6 アルキルである。

30

【0266】

一部の実施形態では、 R^{10} は、重水素である。一部の実施形態では、 R^{10} は、水素である。一部の実施形態では、 R^{10} は、ハロゲン、例えば、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、又は $-I$ である。一部の実施形態では、 R^{10} は、ヒドロキシルである。一部の実施形態では、 R^{10} は、シアノである。一部の実施形態では、 R^{10} は、非置換 C_1-C_6 アルキルであり、その例には、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、ネオペンチル、及びヘキシルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R^{10} は、置換 C_1-C_6 アルキルである。 R^{10} が、置換 C_1-C_6 の場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシル又はポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。アルキル基は、1つ、又は2つ以上の

40

50

置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 R^{10} は、 $-OR^a$ である。一部の実施形態では、 R^{10} は、 $-SR^a$ である。一部の実施形態では、 R^{10} は、水素、 $-OMe$ 、又は $-OCD_3$ である。一部の実施形態では、 R^{10} は、水素である。一部の実施形態では、 R^{10} は、 $-OMe$ である。一部の実施形態では、 R^{10} は、 $-OCD_3$ である。一部の実施形態では、 R^{10} は、水素、重水素、ハロゲン、 $-OR^a$ 、又は $-SR^a$ であり、 R^a は、非置換であるか、又は 1 つ以上の重水素で置換される、 $C_1 - C_6$ アルキルである。

【0267】

R^{11} 及び R^{12} は、同じであり得るか、又は異なり得る。一部の実施形態では、 R^{11} は、重水素である。一部の実施形態では、 R^{11} は、水素である。一部の実施形態では、 R^{11} は、ハロゲン、例えば、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、又は $-I$ である。一部の実施形態では、 R^{11} は、ヒドロキシルである。一部の実施形態では、 R^{11} は、シアノである。一部の実施形態では、 R^{11} は、非置換 $C_1 - C_6$ アルキルであり、その例には、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、ネオペンチル、及びヘキシルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R^{11} は、置換 $C_1 - C_6$ アルキルである。 R^{11} が、置換 $C_1 - C_6$ の場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシル又はポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。アルキル基は、1 つ、又は 2 つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 R^{11} は、 $-OR^a$ である。一部の実施形態では、 R^{11} は、 $-SR^a$ である。一部の実施形態では、 R^{11} は、水素、 $-OMe$ 、又は $-OCD_3$ である。一部の実施形態では、 R^{11} は、水素である。一部の実施形態では、 R^{11} は、 $-OMe$ である。一部の実施形態では、 R^{11} は、 $-OCD_3$ である。一部の実施形態では、 R^{11} は、水素、重水素、ハロゲン、 $-OR^a$ 、又は $-SR^a$ であり、 R^a は、非置換であるか、又は 1 つ以上の重水素で置換される、 $C_1 - C_6$ アルキルである。

【0268】

一部の実施形態では、 R^{12} は、重水素である。一部の実施形態では、 R^{12} は、水素である。一部の実施形態では、 R^{12} は、ハロゲン、例えば、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、又は $-I$ である。一部の実施形態では、 R^{12} は、ヒドロキシルである。一部の実施形態では、 R^{12} は、シアノである。一部の実施形態では、 R^{12} は、非置換 $C_1 - C_6$ アルキルであり、その例には、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、ネオペンチル、及びヘキシルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R^{12} は、置換 $C_1 - C_6$ アルキルである。 R^{12} が、置換 $C_1 - C_6$ の場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシル又はポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。アルキル基は、1 つ、又は 2 つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 R^{12} は、 $-OR^a$ である。一部の実施形態では、 R^{12} は、 $-SR^a$ である。一部の実施形態では、 R^{12} は、水素、 $-OMe$ 、又は $-OCD_3$ である。一部の実施形態では、 R^{12} は、水素である。一部の実施形態では、 R^{12} は、 $-OMe$ である。一部の実施形態では、 R^{12} は、 $-OCD_3$ である。一部の実施形態では、 R^{12} は、水素、重水素、ハロゲン、 $-OR^a$ 、又は $-SR^a$ であり、 R^a は、非置換であるか、又は 1 つ以上の重水素で置換される、 $C_1 - C_6$ アルキルである。

【0269】

一部の実施形態では、 R^{11} 及び R^{12} は、それらが結合される原子とともに、非置換又は置換シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、又はヘテロアリールを形成する。

【0270】

各 R^a は独立して、水素、重水素、非置換 $C_1 - C_6$ アルキル（例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、ネオペンチル、及びヘキシル）、又は置換 $C_1 - C_6$ アルキルであって、限定されないが、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシル若しくはポリエーテル置換基などの極性置換基を含む好ましい置換基を有する置換 $C_1 - C_6$ アルキル、であってもよい。一部の実施形態では、 R^a は、置換若しくは非置換 $C_1 - C_6$ アルキル、好ましくは $C_1 - C_3$ アルキル、好ましくは置換若しくは非置換 C_1 アルキルであり、その例には、 $-CH_3$ 、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ が含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、各 R^a は、 $-CH_3$ である。一部の実施形態では、各 R^a は、 $-CD_3$ である。一部の実施形態では、2 つ以上の R^a が存在する。このような場合、各 R^a は、同じであり得るか、又は異なり得る。一部の実施形態では、各 R^a は、同じである。一部の実施形態では、各 R^a は異なり、例えば、一方の R^a は $-CH_3$ であり、他方の R^a は $-CD_3$ である。上記に沿って、 $-OR^a$ 又は $-SR^a$ の例には、 $-SMe$ 、 $-SCD_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SEt$ 、 $-Sn-Pr$ 、 $-SCH_2CH_2CF_3$ 、 $-SCH_2CH_2CF_2H$ 、 $-SCH_2CH_2CFH_2$ 、 $-OMe$ 、 $-OCD_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2CF_2H$ 、及び $-OCH_2CH_2CFH_2$ が含まれ得るが、これらに限定されない。

10

20

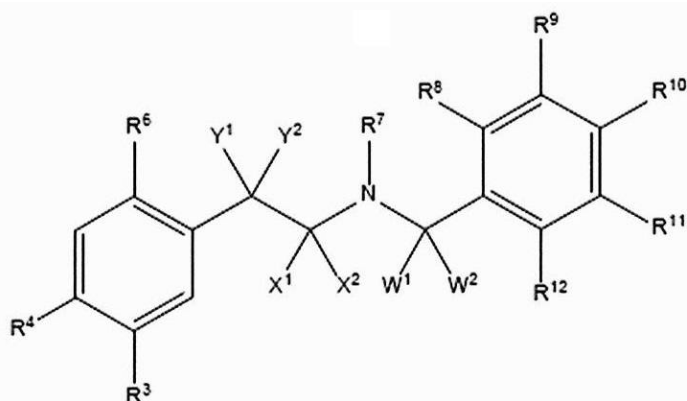
【0271】

一部の実施形態では、 W^1 、 W^2 、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^{12} のうちの少なくとも1つは、重水素を含む。

【0272】

一部の実施形態では、5-HT_{2A} 受容体作動薬は、式 (V-a) の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、若しくはプロドラッグであり、

【化32】



式 (V-a)

30

40

式中、

R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} が独立して、水素及び重水素からなる群から選択され、 R^{12} が、水素、重水素、ヒドロキシル、シアノ、ハロゲン、非置換又は置換 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OR^a$ 、及び $-SR^a$ からなる群から選択され、

W^1 、 W^2 、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、及び R^a は、式 (V) について上記に定義した通りである。

【0273】

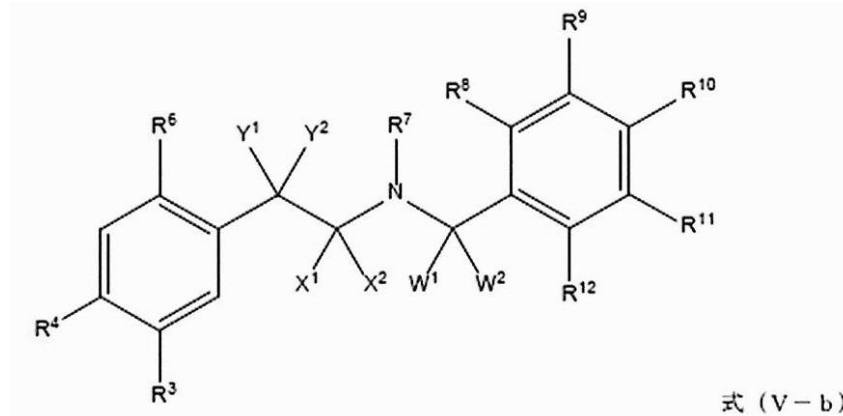
一部の実施形態では、 W^1 、 W^2 、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^{12} のうちの少なくとも1つは、重水素を含む。

【0274】

50

一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、式(V-b)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、若しくはプロドラッグであり、

【化33】



10

式中、

R⁸、R⁹、及びR¹⁰は独立して、水素及び重水素からなる群から選択され、

R¹¹及びR¹²は、それらが結合される原子とともに、非置換又は置換シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、又はヘテロアリールを形成し、

W¹、W²、X¹、X²、Y¹、Y²、R³、R⁴、R⁶、R⁷、及びR^aは、式(V)について上記に定義した通りである。

20

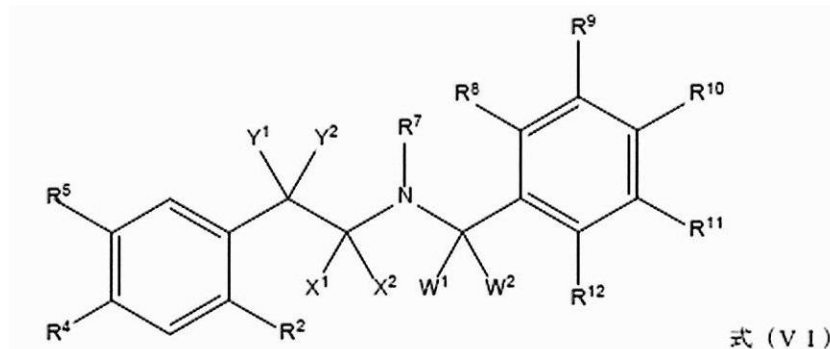
【0275】

一部の実施形態では、W¹、W²、X¹、X²、Y¹、Y²、R³、R⁴、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、及びR¹²のうちの少なくとも1つは、重水素を含む。

【0276】

一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、式(VI)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、若しくはプロドラッグであり、

【化34】



30

式中、

R²及びR⁵は、-OR^aであり、

40

R⁴が、水素、重水素、シアノ、ハロゲン、非置換又は置換C₁-C₆アルキル、-OR^a、及び-SR^aからなる群から選択され、

W¹及びW²が独立して、水素、重水素、及び非置換又は置換C₁-C₆アルキルからなる群から選択され、

X¹及びX²が独立して、水素、重水素、及び非置換又は置換C₁-C₆アルキルからなる群から選択され、

Y¹及びY²が独立して、水素、重水素、及び非置換又は置換C₁-C₆アルキルからなる群から選択され、

R⁷が独立して、水素、重水素、及び非置換又は置換のC₁-C₆アルキルからなる群から選択され、

50

R^8 、 R^9 、及び R^{10} は独立して、水素、重水素、ヒドロキシル、シアノ、ハロゲン、非置換又は置換 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^a$ 、及び $-SR^a$ からなる群から選択され、

R^{11} 及び R^{12} は独立して、水素、重水素、ヒドロキシル、シアノ、ハロゲン、非置換又は置換された C_1-C_6 アルキル、 $-OR^a$ 、及び $-SR^a$ からなる群から選択され、又は R^{11} 及び R^{12} は任意に、それらが結合される原子とともに、非置換又は置換されたシクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、又はヘテロアリールを形成し、各 R^a が独立して、水素、重水素、及び非置換又は置換の C_1-C_6 アルキルからなる群から選択される。

【0277】

一部の実施形態では、 R^4 は、重水素である。一部の実施形態では、 R^4 は、水素である。一部の実施形態では、 R^4 は、ハロゲン、例えば、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、又は $-I$ である。一部の実施形態では、 R^4 は、シアノである。一部の実施形態では、 R^4 は、非置換 C_1-C_6 アルキルであり、その例には、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、 n -ペンチル、ネオペンチル、及びヘキシルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R^4 は、置換 C_1-C_6 アルキルである。 R^4 が、置換 C_1-C_6 の場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシル又はポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。アルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 R^4 は、 $-OR^a$ である。一部の実施形態では、 R^4 は、 $-SR^a$ である。一部の実施形態では、 R^4 は、 $-SMe$ 、 $-SCD_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SEt$ 、 $-Sn-Pr$ 、 $-SCH_2CH_2CF_3$ 、 $-SCH_2CH_2CF_2H$ 、 $-SCH_2CH_2CFH_2$ 、 $-Me$ 、 $-CD_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OMe$ 、 $-OCD_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2CF_2H$ 、 $-OCH_2CH_2CFH_2$ 、又は $-Br$ である。一部の実施形態では、 R^4 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-OR^a$ 、又は $-SR^a$ であり、 R^a は、非置換であるか、又は1つ以上の重水素で置換される、 C_1-C_6 アルキルである。

【0278】

W^1 及び W^2 は、同じであり得るか、又は異なり得る。一部の実施形態では、 W^1 及び W^2 は、同じである。一部の実施形態では、 W^1 及び W^2 は、水素である。一部の実施形態では、 W^1 及び W^2 は、重水素である。一部の実施形態では、 W^1 及び W^2 は、異なる。一部の実施形態では、 W^1 は、水素又は重水素であり、 W^2 は、置換又は非置換 C_1-C_6 アルキルである。一部の実施形態では、 W^2 は、非置換 C_1-C_6 アルキルであり、その例には、メチル、エチル、及び n -プロピル、好ましくはメチルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 W^2 は、置換 C_1-C_6 アルキルである。アルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 W^1 及び W^2 の一方は、重水素であり、他方は水素である。

【0279】

X^1 及び X^2 は、同じであり得るか、又は異なり得る。一部の実施形態では、 X^1 及び X^2 は、同じである。一部の実施形態では、 X^1 及び X^2 は、水素である。一部の実施形態では、 X^1 及び X^2 は、重水素である。一部の実施形態では、 X^1 及び X^2 は、異なる。一部の実施形態では、 X^1 は、水素又は重水素であり、 X^2 は、置換又は非置換 C_1-C_6 アルキルである。一部の実施形態では、 X^2 は、非置換 C_1-C_6 アルキルであり、その例には、メチル、エチル、及び n -プロピル、好ましくはメチルが挙げられるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 X^2 は、置換 C_1-C_6 アルキルである。アルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 ア

ルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 X^1 及び X^2 の一方は、重水素であり、他方は水素である。

【0280】

Y^1 及び Y^2 は、同じであり得るか、又は異なり得る。一部の実施形態では、 Y^1 及び Y^2 は、同じである。一部の実施形態では、 Y^1 及び Y^2 は、水素である。一部の実施形態では、 Y^1 及び Y^2 は、重水素である。一部の実施形態では、 Y^1 及び Y^2 は、異なる。一部の実施形態では、 Y^1 は、水素又は重水素であり、 Y^2 は、置換又は非置換 $C_1 - C_6$ アルキルである。一部の実施形態では、 Y^2 は、非置換 $C_1 - C_6$ アルキルであり、その例には、メチル、エチル、及び n -プロピル、好ましくはメチルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 Y^2 は、置換 $C_1 - C_6$ アルキルである。アルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 Y^1 及び Y^2 の一方は、重水素であり、他方は水素である。

10

【0281】

一部の実施形態では、 R^7 は、水素である。一部の実施形態では、 R^7 は、重水素である。一部の実施形態では、 R^7 は、非置換 $C_1 - C_6$ アルキル（例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、及びヘキシル）、又は1つ以上の重水素（例えば、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ ）などの1つ以上の置換基で置換された $C_1 - C_6$ アルキルである。

20

【0282】

R^8 、 R^9 、及び R^{10} は、同じであり得るか、又は異なり得る。一部の実施形態では、 R^8 、 R^9 、及び R^{10} は、同じである。一部の実施形態では、 R^8 、 R^9 、及び R^{10} は、異なる。一部の実施形態では、 R^8 、 R^9 、及び R^{10} のうちの2つは、同じである。

【0283】

一部の実施形態では、 R^8 は、重水素である。一部の実施形態では、 R^8 は、水素である。一部の実施形態では、 R^8 は、ハロゲン、例えば、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、又は $-I$ である。一部の実施形態では、 R^8 は、ヒドロキシルである。一部の実施形態では、 R^8 は、シアノである。一部の実施形態では、 R^8 は、非置換 $C_1 - C_6$ アルキルであり、その例には、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、 n -ペンチル、ネオペンチル、及びヘキシルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R^8 は、置換 $C_1 - C_6$ アルキルである。 R^8 が、置換 $C_1 - C_6$ の場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシル又はポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。アルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 R^8 は、 $-OR^a$ である。一部の実施形態では、 R^8 は、 $-SR^a$ である。一部の実施形態では、 R^8 は、水素、 $-OMe$ 、又は $-OCD_3$ である。一部の実施形態では、 R^8 は、水素である。一部の実施形態では、 R^8 は、 $-OMe$ である。一部の実施形態では、 R^8 は、 $-OCD_3$ である。一部の実施形態では、 R^8 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-OR^a$ 、又は $-SR^a$ であり、 R^a は、非置換であるか、又は1つ以上の重水素で置換される、 $C_1 - C_6$ アルキルである。

30

40

【0284】

一部の実施形態では、 R^9 は、重水素である。一部の実施形態では、 R^9 は、水素である。一部の実施形態では、 R^9 は、ハロゲン、例えば、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、又は $-I$ である。一部の実施形態では、 R^9 は、ヒドロキシルである。一部の実施形態では、 R^9 は、シアノである。一部の実施形態では、 R^9 は、非置換 $C_1 - C_6$ アルキルであり、そ

50

の例には、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、ネオペンチル、及びヘキシルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R^9 は、置換 C_1-C_6 アルキルである。 R^9 が、置換 C_1-C_6 の場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシル又はポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。アルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 R^9 は、 $-OR^a$ である。一部の実施形態では、 R^9 は、 $-SR^a$ である。一部の実施形態では、 R^9 は、水素、 $-OMe$ 、又は $-OCD_3$ である。一部の実施形態では、 R^9 は、水素である。一部の実施形態では、 R^9 は、 $-OMe$ である。一部の実施形態では、 R^9 は、 $-OCD_3$ である。一部の実施形態では、 R^9 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-OR^a$ 、又は $-SR^a$ であり、 R^a は、非置換であるか、又は1つ以上の重水素で置換される、 C_1-C_6 アルキルである。

10

20

30

40

50

【0285】

一部の実施形態では、 R^{10} は、重水素である。一部の実施形態では、 R^{10} は、水素である。一部の実施形態では、 R^{10} は、ハロゲン、例えば、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、又は $-I$ である。一部の実施形態では、 R^{10} は、ヒドロキシルである。一部の実施形態では、 R^{10} は、シアノである。一部の実施形態では、 R^{10} は、非置換 C_1-C_6 アルキルであり、その例には、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、ネオペンチル、及びヘキシルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R^{10} は、置換 C_1-C_6 アルキルである。 R^{10} が、置換 C_1-C_6 の場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシル又はポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。アルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 R^{10} は、 $-OR^a$ である。一部の実施形態では、 R^{10} は、 $-SR^a$ である。一部の実施形態では、 R^{10} は、水素、 $-OMe$ 、又は $-OCD_3$ である。一部の実施形態では、 R^{10} は、水素である。一部の実施形態では、 R^{10} は、 $-OMe$ である。一部の実施形態では、 R^{10} は、 $-OCD_3$ である。一部の実施形態では、 R^{10} は、水素、重水素、ハロゲン、 $-OR^a$ 、又は $-SR^a$ であり、 R^a は、非置換であるか、又は1つ以上の重水素で置換される、 C_1-C_6 アルキルである。

【0286】

R^{11} 及び R^{12} は、同じであり得るか、又は異なり得る。一部の実施形態では、 R^{11} は、重水素である。一部の実施形態では、 R^{11} は、水素である。一部の実施形態では、 R^{11} は、ハロゲン、例えば、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、又は $-I$ である。一部の実施形態では、 R^{11} は、ヒドロキシルである。一部の実施形態では、 R^{11} は、シアノである。一部の実施形態では、 R^{11} は、非置換 C_1-C_6 アルキルであり、その例には、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、ネオペンチル、及びヘキシルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R^{11} は、置換 C_1-C_6 アルキルである。 R^{11} が、置換 C_1-C_6 の場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシル又はポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。アルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 R^{11} は、 $-OR^a$ である。一部の実施形態では、 R^{11} は、 $-SR^a$ である。一部の実施形態では、 R^{11} は、水素、 $-OMe$ 、又は $-OC$

D₃である。一部の実施形態では、R^{1 1}は、水素である。一部の実施形態では、R^{1 1}は、-OMeである。一部の実施形態では、R^{1 1}は、-OCD₃である。一部の実施形態では、R^{1 1}は、水素、重水素、ハロゲン、-OR^a、又は-SR^aであり、R^aは、非置換であるか、又は1つ以上の重水素で置換される、C₁-C₆アルキルである。

【0287】

一部の実施形態では、R^{1 2}は、重水素である。一部の実施形態では、R^{1 2}は、水素である。一部の実施形態では、R^{1 2}は、ハロゲン、例えば、-Br、-F、-Cl、又は-Iである。一部の実施形態では、R^{1 2}は、ヒドロキシルである。一部の実施形態では、R^{1 2}は、シアノである。一部の実施形態では、R^{1 2}は、非置換C₁-C₆アルキルであり、その例には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、ネオペンチル、及びヘキシルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、R^{1 2}は、置換C₁-C₆アルキルである。R^{1 2}が、置換C₁-C₆の場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシル又はポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。アルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基がC₁アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換C₁アルキル基は、-CDH₂、-CD₂H、-CD₃、-CFH₂、-CF₂H、-CF₃などであってもよい。一部の実施形態では、R^{1 2}は、-OR^aである。一部の実施形態では、R^{1 2}は、-SR^aである。一部の実施形態では、R^{1 2}は、水素、-OMe、又は-OCD₃である。一部の実施形態では、R^{1 2}は、水素である。一部の実施形態では、R^{1 2}は、-OMeである。一部の実施形態では、R^{1 2}は、-OCD₃である。一部の実施形態では、R^{1 2}は、水素、重水素、ハロゲン、-OR^a、又は-SR^aであり、R^aは、非置換であるか、又は1つ以上の重水素で置換される、C₁-C₆アルキルである。

【0288】

一部の実施形態では、R^{1 1}及びR^{1 2}は、それらが結合される原子とともに、非置換又は置換シクロアルキル、アリアル、ヘテロシクロアルキル、又はヘテロアリアルを形成する。

【0289】

各R^aは独立して、水素、重水素、非置換C₁-C₆アルキル（例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、ネオペンチル、及びヘキシル）、又は置換C₁-C₆アルキルであって、限定されないが、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシル若しくはポリエーテル置換基などの極性置換基を含む好ましい置換基を有する置換C₁-C₆アルキル、であってもよい。一部の実施形態では、R^aは、置換若しくは非置換C₁-C₆アルキル、好ましくはC₁-C₃アルキル、好ましくは置換若しくは非置換C₁アルキルであり、その例には、-CH₃、-CDH₂、-CD₂H、-CD₃、-CFH₂、-CF₂H、-CF₃が含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、各R^aは、-CH₃である。一部の実施形態では、各R^aは、-CD₃である。一部の実施形態では、2つ以上のR^aが存在する。このような場合、各R^aは、同じであり得るか、又は異なり得る。一部の実施形態では、各R^aは、同じである。一部の実施形態では、各R^aは異なり、例えば、一方のR^aは-CH₃であり、他方のR^aは-CD₃である。上記に沿って、-OR^a又は-SR^aの例には、-SMe、-SCD₃、-SCF₃、-SEt、-Sn-Pr、-SCH₂CH₂CF₃、-SCH₂CH₂CF₂H、-SCH₂CH₂CFH₂、-OMe、-OCD₃、-OCF₃、-OCH₂CH₂CF₃、-OCH₂CH₂CF₂H、及び-OCH₂CH₂CFH₂が含まれ得るが、これらに限定されない。

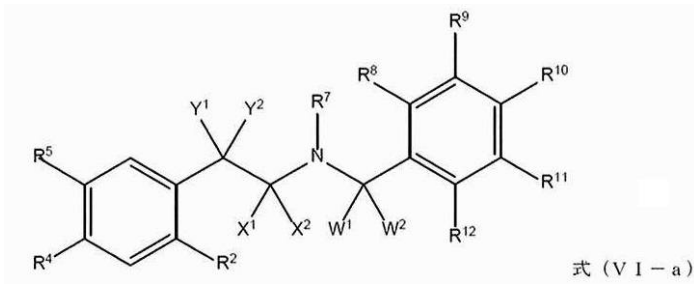
【0290】

一部の実施形態では、W¹、W²、X¹、X²、Y¹、Y²、R²、R⁴、R⁵、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、及びR¹²のうちの少なくとも1つは、重水素を含む。

【0291】

一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、式(VI-a)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、若しくはプロドラッグであり、

【化35】



10

式中、

R⁸、R⁹、R¹⁰、及びR¹¹が独立して、水素及び重水素からなる群から選択され、R¹²が、水素、重水素、ヒドロキシル、シアノ、ハロゲン、非置換又は置換C₁–C₆アルキル、–OR^a、及び–SR^aからなる群から選択され、

W¹、W²、X¹、X²、Y¹、Y²、R²、R⁴、R⁵、R⁷、及びR^aは、式(VI)について上記に定義した通りである。

【0292】

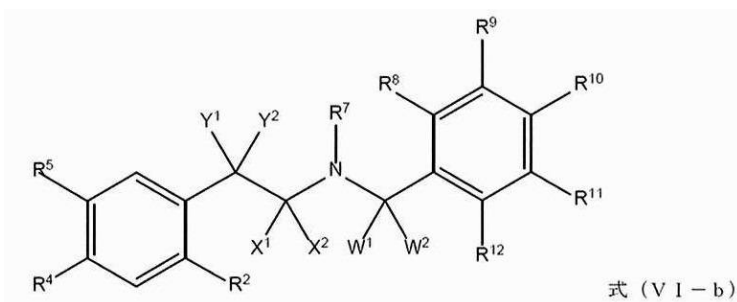
一部の実施形態では、W¹、W²、X¹、X²、Y¹、Y²、R²、R⁴、R⁵、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、及びR¹²のうちの少なくとも1つは、重水素を含む。

20

【0293】

一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、式(VI-b)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、若しくはプロドラッグであり、

【化36】



30

式中、

R⁸、R⁹、及びR¹⁰は独立して、水素及び重水素からなる群から選択され、R¹¹及びR¹²は、それらが結合される原子とともに、非置換又は置換シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、又はヘテロアリールを形成し、

W¹、W²、X¹、X²、Y¹、Y²、R²、R⁴、R⁵、R⁷、及びR^aは、式(VI)について上記に定義した通りである。

40

【0294】

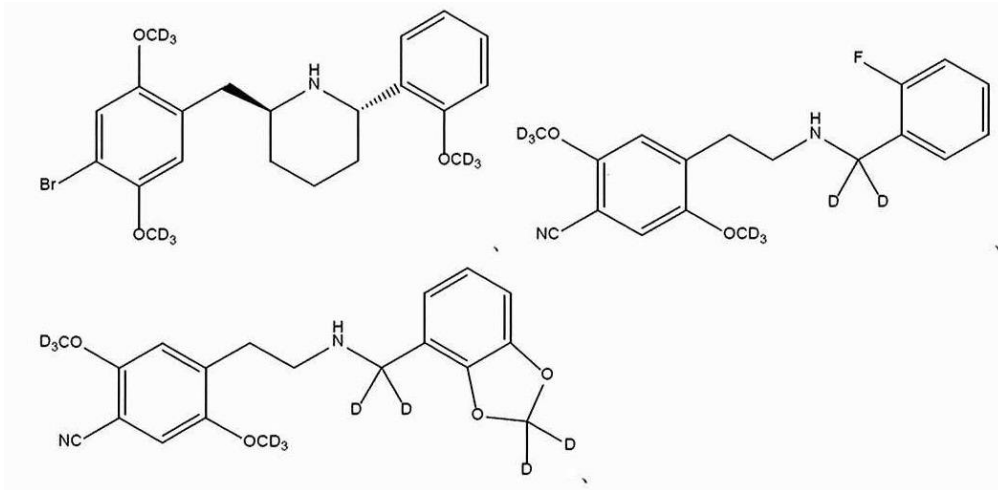
一部の実施形態では、W¹、W²、X¹、X²、Y¹、Y²、R²、R⁴、R⁵、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、及びR¹²のうちの少なくとも1つは、重水素を含む。

【0295】

一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、少なくとも1つの重水素原子を有する少なくとも1つのN-置換フェネチルアミン(NSP)であり、これは、

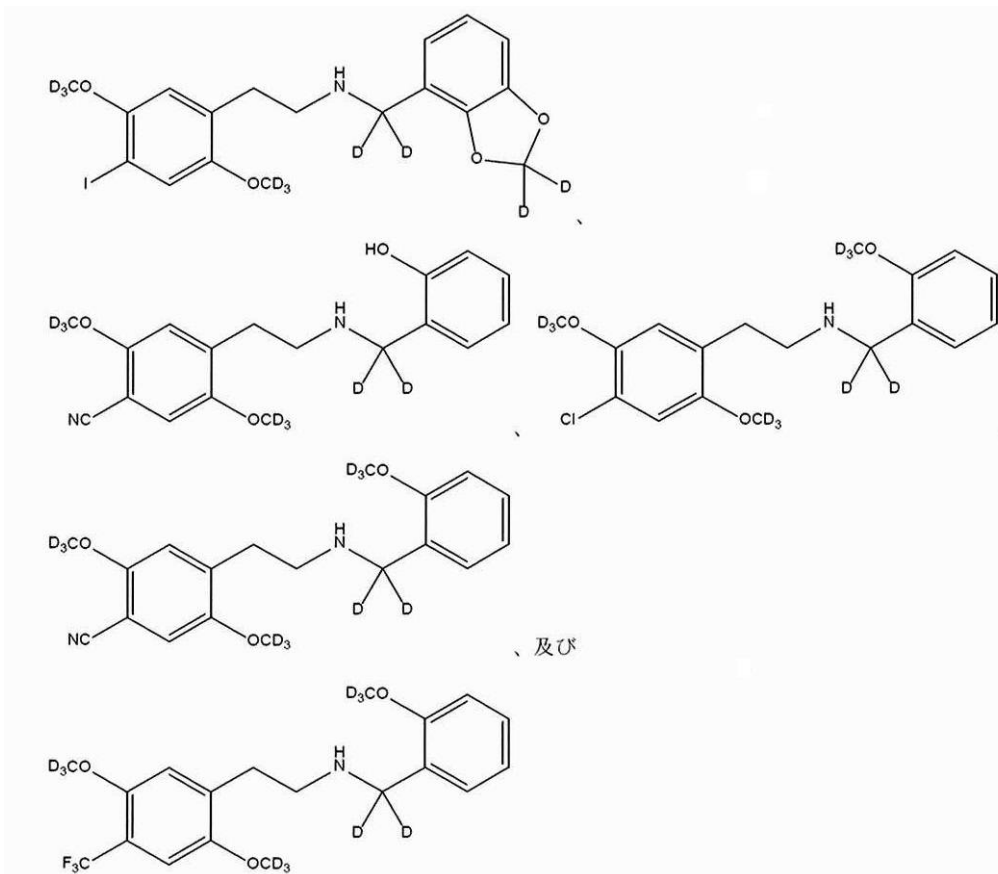
50

【化 3 7】



10

【化 3 8】



20

30

40

からなる群から選択される少なくとも1つ、又はその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、若しくはプロドラッグである。

【0 2 9 6】

また、5-HT_{2A}受容体作動薬として本明細書に開示される化合物の薬学的に許容可能な塩形態が本明細書に開示される。薬学的に許容可能な塩を形成するために使用される酸は、一酸、二酸、三酸、四酸であってもよく、又はより多くの酸基を含有してもよい。酸基は、例えば、カルボン酸、スルホン酸、ホスホン酸、又は少なくとも1つの置換可能な水素原子を含む他の酸性部分であり得る。本明細書に開示される薬学的に許容可能な（酸付加）塩の調製に使用される酸の例としては、酢酸、2,2-ジクロロ酢酸、フェニル酢酸、アシル化アミノ酸、アルギン酸、アスコルビン酸、L-アスパラギン酸、スルホン

50

酸（例えば、ベンゼンスルホン酸、カンファースルホン酸、（+）－（1S）－カンファ－10－スルホン酸、エタン－1，2－ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2－ヒドロキシーエタンスルホン酸、メタンスルホン酸、ナフタレン－2－スルホン酸、ナフタレン－1，5－ジスルホン酸、p－トルエンスルホン酸、エタンジスルホン酸など）、安息香酸（例えば、安息香酸、4－アセトアミド安息香酸、2－アセトキシ安息香酸、サリチル酸、4－アミノ－サリチル酸、ゲンチジン酸など）、ホウ酸、（+）－樟脳酸、桂皮酸、クエン酸、シクラミン酸、シクロヘキサンスルファミン酸、ドデシル硫酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトアル酸、グルコヘプトン酸、D－グルコン酸、D－グルクロン酸、L－グルタミン酸、 α －オキソ－グルタル酸、グリコール酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化水素酸、（+）－L－乳酸、（－）－D－乳酸、（ $\pm$ ）－DL－乳酸、ラクトビオン酸、マレイン酸、リンゴ酸、（－）－L－リンゴ酸、（+）－D－リンゴ酸、ヒドロキシマレイン酸、マロン酸、（ $\pm$ ）－DL－マンデル酸、イセチオン酸、1－ヒドロキシ－2－ナフトエ酸、ニコチン酸、硝酸、オロト酸、シュウ酸、パモ酸、過塩素酸、リン酸、L－ピログルタミン酸、糖酸、コハク酸、硫酸、スルファミン酸、タンニン酸、酒石酸（例えば、DL－酒石酸、（+）－L－酒石酸、（－）－D－酒石酸）、チオシアン酸、プロピオン酸、吉草酸、及び脂肪酸（脂肪一酸及び脂肪二酸を含む、例えば、アジピン（ヘキサンニ）酸、ラウリン（ドデカン）酸、リノール酸、ミリスチン（テトラデカン）酸、カプリン（デカン）酸、ステアリン（オクタデカン）酸、オレイン酸、カプリル（オクタン）酸、パルミチン（ヘキサデセン）酸、セバシン酸、ウンデシレン酸、カプロン酸など）が含まれるが、これに限定されない。

10

20

【0297】

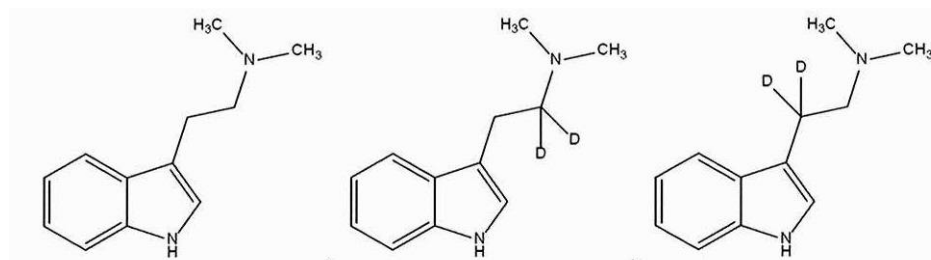
一部の実施形態では、塩は、N，N－ジメチルトリプタミン（DMT）、5－ヒドロキシ－N，N－ジメチルトリプタミン（5－OH－DMT）、5－メトキシ－N，N－ジメチルトリプタミン（5－MeO－DMT）、2－（1H－インドール－3－イル）－N，N－ビス（メチル－d₃）エタン－1－アミン－1，1，2，2－d₄（DMT－d₁₀）、2－（1H－インドール－3－イル）－N，N－ビス（メチル－d₃）エタン－1－アミン－1，1－d₂（DMT－d₈）、2－（5－メトキシ－1H－インドール－3－イル）－N，N－ビス（メチル－d₃）エタン－1－アミン－1，1，2，2－d₄（5－MeO－DMT－d₁₀）、2－（5－（メトキシ－d₃）－1H－インドール－3－イル）－N，N－ジメチルエタン－1－アミン－1，1－d₂（5－MeO－DMT－d₅）、又は2－（5－（メトキシ－d₃）－1H－インドール－3－イル）－N，N－ビス（メチル－d₃）エタン－1－アミン－1，1，2，2－d₄（5－MeO－DMT－d₁₃）で形成される。

30

【0298】

一部の実施形態では、5－HT_{2A}受容体作動薬は、

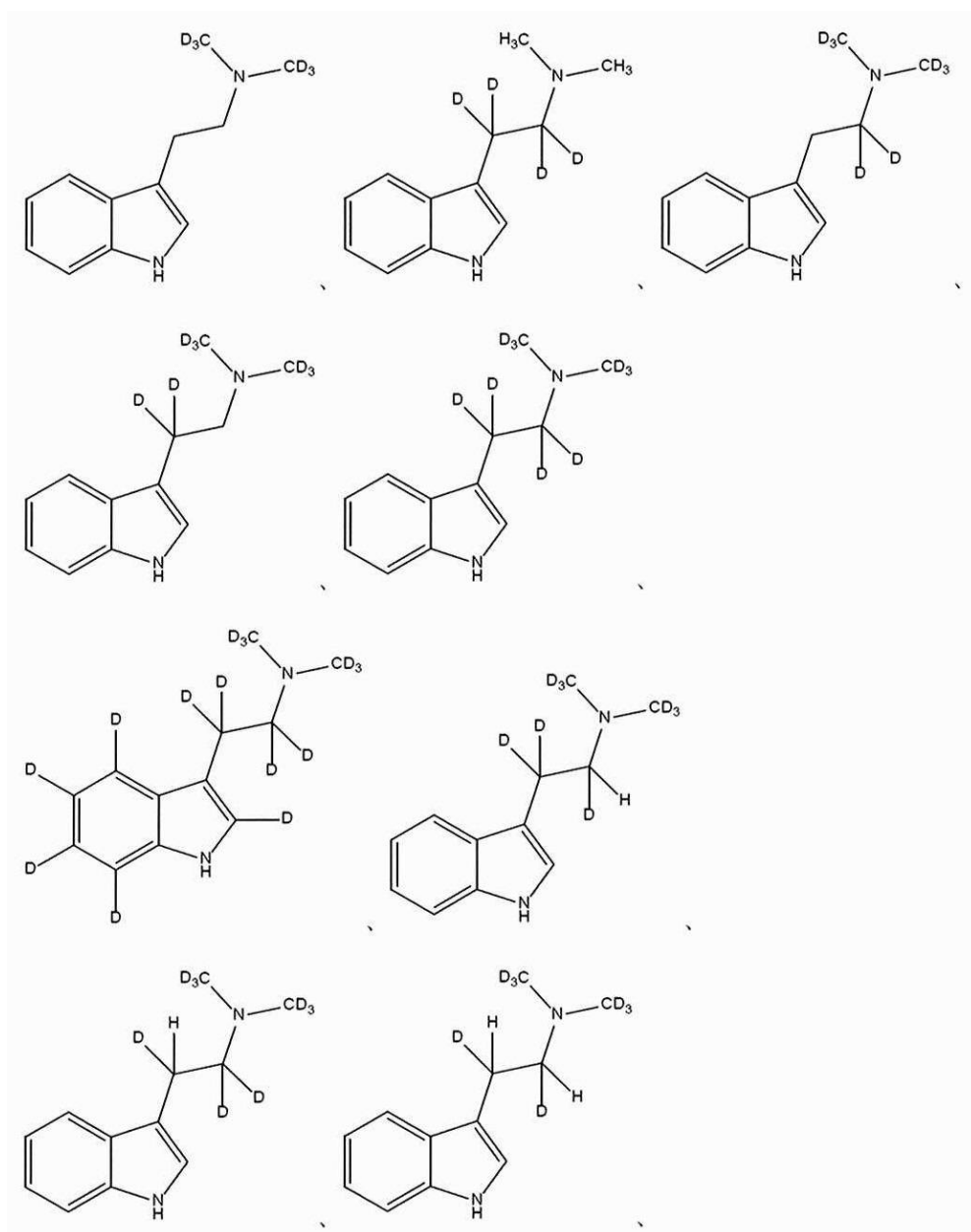
【化39】



40

50

【化 4 0】



10

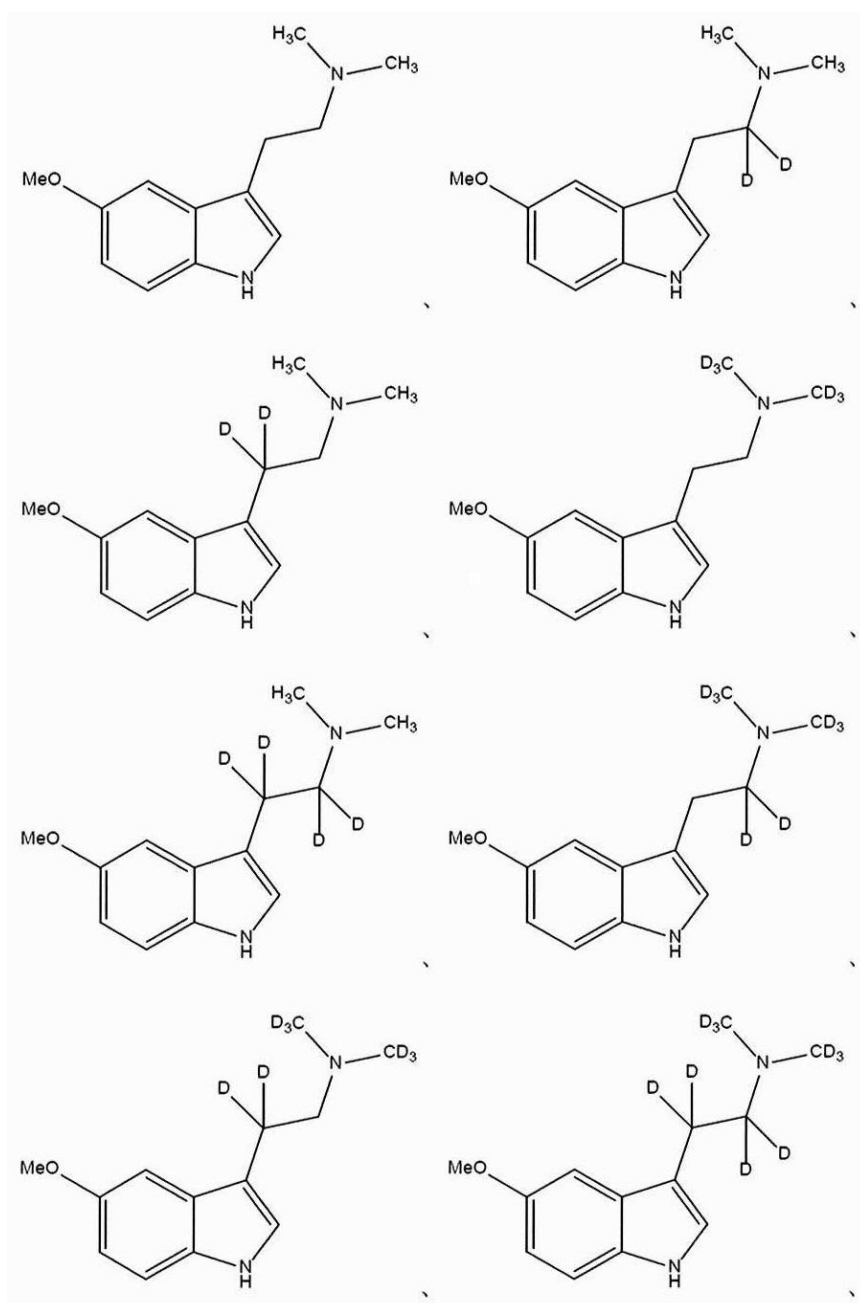
20

30

40

50

【化 4 1】



10

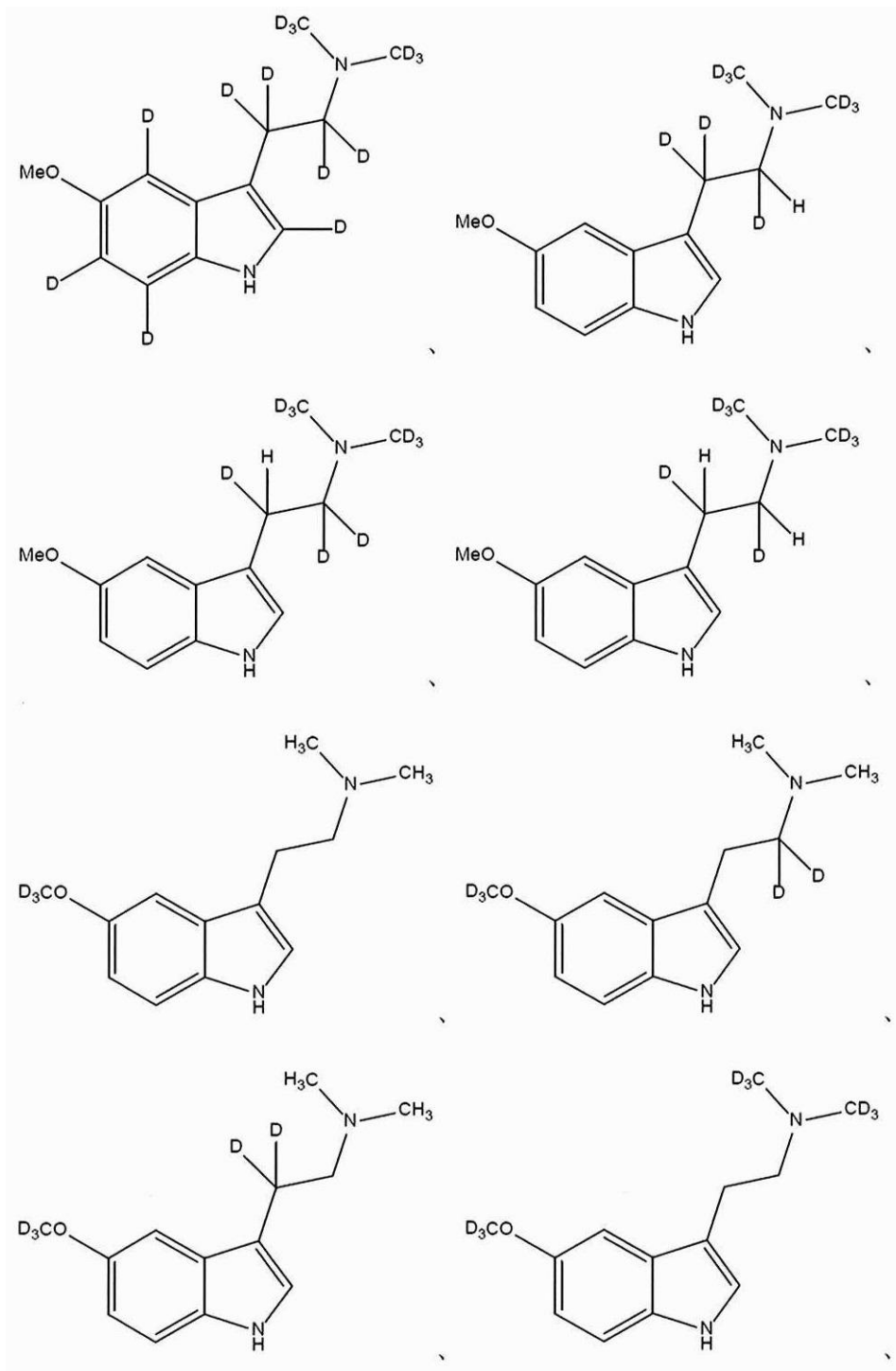
20

30

40

50

【化 4 2】



10

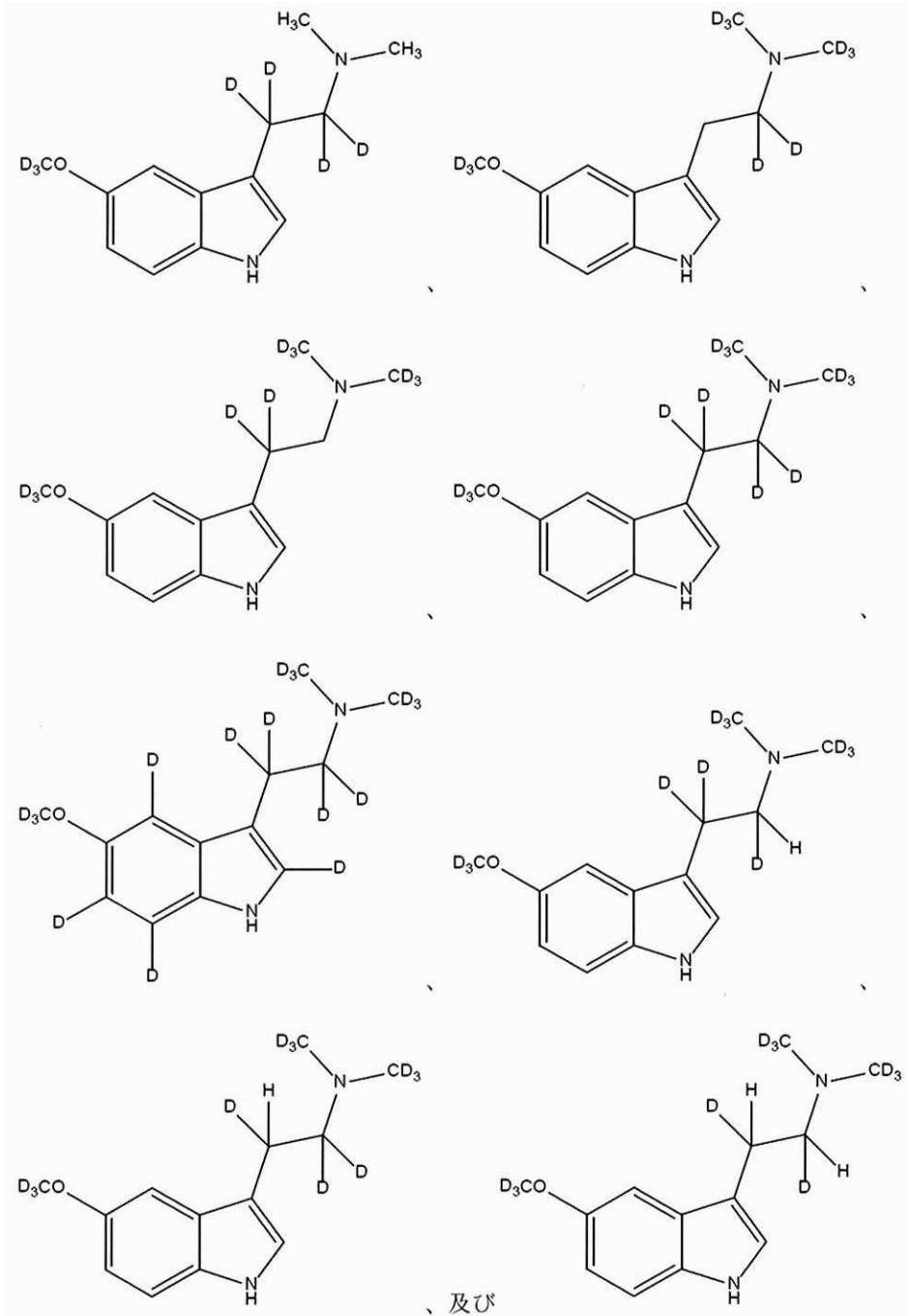
20

30

40

50

【化 4 3】



からなる群から選択される少なくとも1つの化合物の薬学的に許容可能な塩、又はその立体異性体、溶媒和物、若しくはプロドラッグである。

【0299】

一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、フマル酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、シュウ酸塩、グリコール酸塩、ヘミシュウ酸塩、又はヘミフマル酸塩である。上述のものなどの望ましい物理的及び薬学的特徴を提供する観点から、好ましい薬学的に許容可能な塩は、本明細書に開示される化合物のフマル酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、及びコハク酸塩であり、例えば、フマル酸塩、安息香酸塩、及びサリチル酸塩を含む5-HT_{2A}受容体作動薬である。

【0300】

一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、N,N-ジメチルトリプタミン(DMT)のフマル酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、シュウ酸塩、グリコール酸塩、ヘミシュウ酸塩、又はヘミフマル酸塩である。一部の実施形態では、薬学的に許容可

能な塩は、5-ヒドロキシ-N, N-ジメチルトリプタミン (5-OH-DMT) のフマル酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、シュウ酸塩、グリコール酸塩、ヘミシュウ酸塩、又はヘミフマル酸塩である。一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、5-メトキシ-N, N-ジメチルトリプタミン (5-MeO-DMT) のフマル酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、シュウ酸塩、グリコール酸塩、ヘミシュウ酸塩、又はヘミフマル酸塩である。一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄ (DMT-d₁₀) のフマル酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、シュウ酸塩、グリコール酸塩、ヘミシュウ酸塩、又はヘミフマル酸塩である。一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1-d₂ (DMT-d₈) のフマル酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、シュウ酸塩、グリコール酸塩、ヘミシュウ酸塩、又はヘミフマル酸塩である。一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄ (5-MeO-DMT-d₁₀) のフマル酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、シュウ酸塩、グリコール酸塩、ヘミシュウ酸塩、又はヘミフマル酸塩である。一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジメチルエタン-1-アミン-1, 1-d₂ (5-MeO-DMT-d₅) のフマル酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、シュウ酸塩、グリコール酸塩、ヘミシュウ酸塩、又はヘミフマル酸塩である。一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄ (5-MeO-DMT-d₁₃) のフマル酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、シュウ酸塩、グリコール酸塩、ヘミシュウ酸塩、又はヘミフマル酸塩である。

10

20

30

40

50

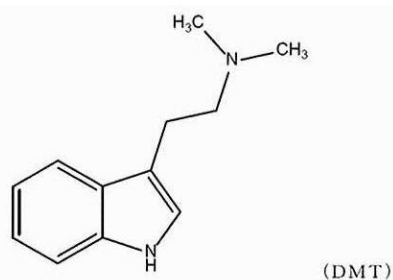
【0301】

一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、DMT又は重水素化DMTの薬学的に許容可能な塩であり、PCT/EP2023/050702に開示される結晶性固体である。当該文献は、参照によりその全体で本明細書に組み込まれる。

【0302】

一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ジメチルエタン-1-アミン (DMT、以下に記載) のフマル酸塩である。一部の実施形態では、DMTのフマル酸塩は、CuK α 放射線源を使用するXRPDによって決定されたとき、7.8°、10.3°、10.9°、13.6°、15.8°、16.1°、17.0°、18.4°、19.7°、19.9°、20.6°、21.3°、21.7°、22.5°、23.9°、24.1°、25.1°、26.2°、33.6°、及び34.9°から選択される回折角(2 θ ±0.2°)で少なくとも3つの特徴的なピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる結晶性固体の形態である。

【化44】



【0303】

一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、DMTの安息香酸塩である。一部の実施形態では、DMTの安息香酸塩は、CuK α 放射線源を使用するXRPDによって決定

されたとき、 9.6° 、 11.1° 、 12.6° 、 13.5° 、 15.8° 、 16.1° 、 17.1° 、 17.9° 、 19.8° 、 20.1° 、 20.8° 、 21.2° 、 22.7° 、 23.8° 、 24.6° 、 26.9° 、 29.2° 、 32.3° 、 35.1° 、及び 36.1° から選択される回折角 ($2\theta \pm 0.2^{\circ}$) で少なくとも3つの特徴的なピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる結晶性固体の形態である。

【0304】

一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、DMTのサリチル酸塩である。一部の実施形態では、DMTのサリチル酸塩は、CuK α 放射線源を使用するXRPDによって決定されたとき、 9.6° 、 10.5° 、 14.9° 、 17.1° 、 18.1° 、 19.1° 、 20.1° 、 20.7° 、 21.0° 、 21.3° 、 24.6° 、 25.6° 、 28.5° 、 28.8° 、 29.4° 、 30.3° 、 31.3° 、 32.1° 、 33.5° 、及び 34.4° から選択される回折角 ($2\theta \pm 0.2^{\circ}$) で少なくとも3つの特徴的なピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる結晶性固体の形態である。

10

【0305】

一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、DMTのコハク酸塩である。一部の実施形態では、DMTのコハク酸塩は、CuK α 放射線源を使用するXRPDによって決定されたとき、 9.8° 、 11.7° 、 14.3° 、 14.7° 、 17.0° 、 17.4° 、 19.6° 、 20.6° 、 22.3° 、 22.6° 、 22.9° 、 23.1° 、 23.4° 、 24.9° 、 25.2° 、 26.3° 、 26.8° 、 27.3° 、 27.7° 、 28.8° 、 29.1° 、 30.9° 、 31.5° 、 33.8° 、 34.5° 、 36.5° 、及び 39.2° から選択される回折角 ($2\theta \pm 0.2^{\circ}$) で少なくとも3つの特徴的なピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる結晶性固体の形態である。

20

【0306】

一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、DMTのシュウ酸塩である。一部の実施形態では、DMTのシュウ酸塩は、CuK α 放射線源を使用するXRPDによって決定されたとき、 11.3° 、 12.3° 、 15.6° 、 17.7° 、 19.5° 、 20.0° 、 20.8° 、 21.4° 、 22.3° 、 22.7° 、 24.8° 、 25.7° 、 26.7° 、 27.9° 、 28.7° 、 29.5° 、 31.4° 、 33.0° 、 35.4° 、 36.5° 、及び 38.6° から選択される回折角 ($2\theta \pm 0.2^{\circ}$) で少なくとも3つの特徴的なピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる結晶性固体の形態である。

30

【0307】

一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、DMTのグリコール酸塩である。一部の実施形態では、DMTのグリコール酸塩は、CuK α 放射線源を使用するXRPDによって決定されたとき、 8.2° 、 12.2° 、 12.9° 、 15.8° 、 16.3° 、 17.8° 、 19.2° 、 20.1° 、 21.7° 、 23.6° 、 24.4° 、 24.6° 、 24.9° 、 26.0° 、 26.6° 、 27.8° 、 29.6° 、 30.2° 、 32.0° 、 32.3° 、 33.0° 、 33.9° 、及び 34.6° から選択される回折角 ($2\theta \pm 0.2^{\circ}$) で少なくとも3つの特徴的なピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる結晶性固体の形態である。

40

【0308】

一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、DMTのヘミシュウ酸塩である。一部の実施形態では、DMTのヘミシュウ酸塩は、CuK α 放射線源を使用するXRPDによって決定されたとき、 8.7° 、 11.5° 、 13.6° 、 14.2° 、 15.2° 、 17.4° 、 17.6° 、 18.0° 、 19.3° 、 19.6° 、 20.1° 、 20.6° 、 21.9° 、 22.1° 、 22.9° 、 23.2° 、 23.5° 、 24.5° 、 25.0° 、 25.5° 、 26.1° 、 26.4° 、 27.1° 、 28.4° 、 28.7° 、 29.8° 、 30.4° 、 30.7° 、 31.4° 、 31.8° 、 33.4° 、及び 33.9° から選択される回折角 ($2\theta \pm 0.2^{\circ}$) で少なくとも3つの特徴的なピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる結晶性固体の形態である。

50

【0309】

一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、DMTのヘミフマル酸塩である。一部の実施形態では、DMTのヘミフマル酸塩は、CuK α 放射線源を使用するXRPDによって決定されたとき、 8.1° 、 11.3° 、 12.2° 、 13.3° 、 14.2° 、 16.2° 、 17.6° 、 18.3° 、 18.6° 、 19.5° 、 19.8° 、 20.0° 、 20.2° 、 20.9° 、 21.4° 、 21.9° 、 22.3° 、 22.7° 、 22.9° 、 23.8° 、 24.5° 、 25.0° 、 25.2° 、 26.1° 、 26.4° 、 26.9° 、 28.4° 、 28.8° 、 29.5° 、 29.8° 、 30.9° 、及び 32.7° から選択される回折角($2\theta \pm 0.2^{\circ}$)で少なくとも3つの特徴的なピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる結晶性固体の形態である。

10

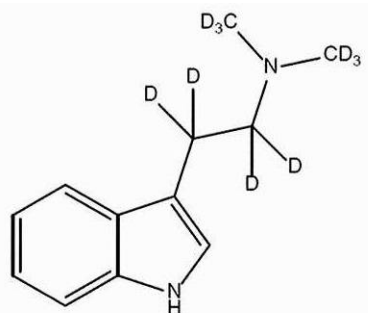
【0310】

一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、2-(1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル- d_3)エタン-1-アミン-1,1,2,2- d_4 (DMT- d_{10} 、以下に記載)のフマル酸塩である。一部の実施形態では、DMT- d_{10} のフマル酸塩は、CuK α 放射線源を使用するXRPDによって決定されたとき、 7.8° 、 10.3° 、 10.9° 、 12.5° 、 13.6° 、 14.6° 、 15.2° 、 15.5° 、 15.8° 、 16.1° 、 16.6° 、 17.0° 、 18.4° 、 19.0° 、 19.7° 、 19.9° 、 20.6° 、 21.3° 、 21.8° 、 22.5° 、 23.3° 、 23.8° 、 24.1° 、 25.1° 、 26.2° 、 26.8° 、 27.3° 、 27.9° 、 28.3° 、 28.9° 、 29.3° 、 29.6° 、 29.9° 、 30.6° 、 31.0° 、 31.3° 、 32.4° 、 32.9° 、 33.3° 、 33.6° 、 34.3° 、 34.9° 、 35.7° 、 36.1° 、 37.4° 、 38.0° 、及び 38.5° から選択される回折角($2\theta \pm 0.2^{\circ}$)に少なくとも3つの特徴的なピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる結晶性固体の形態である。一部の実施形態では、DMT- d_{10} のフマル酸塩は、CuK α 放射線源を使用するXRPDによって決定されたとき、 7.8° 、 10.3° 、 10.9° 、 13.6° 、 15.8° 、 16.1° 、 17.0° 、 18.4° 、 19.7° 、 19.9° 、 20.6° 、 21.3° 、 21.8° 、 22.5° 、 23.8° 、 24.1° 、 25.1° 、 26.2° 、 33.6° 、及び 34.9° から選択される回折角($2\theta \pm 0.2^{\circ}$)で少なくとも3つの特徴的なピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる結晶性固体の形態である。一部の実施形態では、DMT- d_{10} のフマル酸塩は、CuK α 放射線源を使用するXRPDによって決定されたとき、 10.9° 、 13.6° 、 15.8° 、 16.1° 、 17.0° 、 18.4° 、 19.7° 、 19.9° 、 20.6° 、 23.8° 、 24.1° 、及び 25.1° から選択される回折角($2\theta \pm 0.2^{\circ}$)で少なくとも3つの特徴的なピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる結晶性固体の形態である。

20

30

【化45】

(DMT- d_{10})

40

【0311】

一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、DMT- d_{10} の安息香酸塩である。一部の実施形態では、DMT- d_{10} の安息香酸塩は、CuK α 放射線源を使用するXRPDによって決定されたとき、 9.6° 、 11.1° 、 12.7° 、 13.5° 、 $15.$

50

8°、16.1°、17.2°、17.9°、19.8°、20.1°、20.8°、21.2°、22.8°、23.8°、24.3°、24.6°、25.1°、25.3°、25.5°、26.9°、28.3°、28.9°、29.3°、31.4°、31.6°、32.0°、32.3°、32.8°、35.1°、及び36.1°から選択される回折角(2θ±0.2°)で少なくとも3つの特徴的なピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる結晶性固体の形態である。一部の実施形態では、DMT-d₁₀の安息香酸塩は、CuKα放射線源を使用するXRPDによって決定されたとき、9.6°、11.1°、12.7°、13.5°、15.8°、16.1°、17.2°、17.9°、19.8°、20.1°、20.8°、21.2°、22.8°、23.8°、24.6°、26.9°、29.3°、32.3°、35.1°、及び36.1°から選択される回折角(2θ±0.2°)で少なくとも3つの特徴的なピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる結晶性固体の形態である。一部の実施形態では、DMT-d₁₀の安息香酸塩は、CuKα放射線源を使用するXRPDによって決定されたとき、12.7°、13.5°、15.8°、16.1°、17.2°、17.9°、19.8°、20.1°、20.8°、23.8°、24.6°、26.9°、29.3°、及び35.1°から選択される回折角(2θ±0.2°)で少なくとも3つの特徴的なピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる結晶性固体の形態である。

【0312】

一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、DMT-d₁₀のサリチル酸塩である。一部の実施形態では、DMT-d₁₀のサリチル酸塩は、CuKα放射線源を使用するXRPDによって決定される、9.6°、10.5°、11.4°、12.3°、13.4°、14.2°、14.9°、15.6°、16.1°、17.1°、18.1°、18.7°、19.1°、20.1°、20.8°、21.1°、21.3°、22.2°、22.6°、23.7°、24.6°、25.2°、25.6°、26.1°、26.4°、27.4°、27.5°、27.8°、28.5°、28.8°、29.4°、29.7°、30.3°、31.0°、31.3°、32.1°、32.7°、33.1°、33.5°、34.4°、及び35.0°から選択される回折角(2θ±0.2°)に少なくとも3つの特徴的なピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる結晶性固体形態である。一部の実施形態では、DMT-d₁₀のサリチル酸塩は、CuKα放射線源を使用するXRPDによって決定されたとき、9.6°、10.5°、14.9°、17.1°、18.1°、19.1°、20.1°、20.8°、21.1°、21.3°、24.6°、25.6°、28.5°、28.8°、29.4°、30.3°、31.3°、32.1°、33.5°、及び34.4°から選択される回折角(2θ±0.2°)で少なくとも3つの特徴的なピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる結晶性固体の形態である。一部の実施形態では、DMT-d₁₀のサリチル酸塩は、CuKα放射線源を使用するXRPDによって決定されたとき、9.6°、14.9°、17.1°、18.1°、19.1°、20.1°、20.8°、21.3°、24.6°、25.6°、28.5°、及び32.1°から選択される回折角(2θ±0.2°)で少なくとも3つの特徴的なピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる結晶性固体の形態である。

【0313】

また、5-HT_{2A}受容体作動薬の薬学的に許容可能な塩を調製する方法も本明細書に開示される。付加塩形成のための様々な方法及び手順は、当業者に既知であり、それらのいずれかが本開示で利用され得る。一部の実施形態では、方法は、

(a) 溶媒又は溶媒の混合物中に、5-HT_{2A}受容体作動薬の遊離塩基を懸濁することと、

(b) 酸を5-HT_{2A}受容体作動薬と接触させて、混合物を提供することと、

(c) 任意に混合物を加熱することと、

(d) 任意に混合物を冷却することと、

(e) 塩を単離することと、を含む。

【0314】

開示された方法では、1つ以上のプロトン性溶媒、1つ以上の非プロトン性溶媒、又はそれらの混合物を含む様々な溶媒を使用することができる。一部の実施形態では、塩を調製する方法で使用される溶媒は、プロトン性溶媒である。一部の実施形態では、塩を調製する方法で使用される溶媒は、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、2-ブタノール、アセトン、ブタノン、ジオキサン（1, 4-ジオキサン）、水、テトラヒドロフラン（THF）、アセトニトリル（MeCN）、エーテル溶媒（例えば、セブチルメチルエーテル（TBME））、ヘキサン、ヘプタン、及びオクタン、並びにそれらの組み合わせからなる群から選択される。一部の実施形態では、溶媒は、エタノールである。

10

【0315】

薬学的に許容可能な酸付加塩の調製に使用するのに好適な酸には、これまでに記載された酸が含まれ得る。酸は、無機酸又は有機酸であってもよく、有機酸が好ましい。一部の実施形態では、酸は、フマル酸、安息香酸、サリチル酸、コハク酸、シュウ酸、及びグリコール酸からなる群から選択される有機酸である。一部の実施形態では、酸は、フマル酸、安息香酸、サリチル酸、及びコハク酸からなる群から選択される有機酸であり、フマル酸、安息香酸、及びサリチル酸が好ましい。

【0316】

一部の実施形態では、化学量論的（又は超化学量論的）量の酸を5-HT_{2A}受容体作動薬と接触させる。一部の実施形態では、準化学量論的（例えば、0.5モル当量）な量の酸を5-HT_{2A}受容体作動薬と接触させる。例えば、酸が少なくとも2つの酸性プロトン（例えば、2つ以上のカルボン酸基）を含有し、標的塩がヘミ酸塩である場合、酸の準化学量論量の使用が望ましい場合がある。

20

【0317】

一部の実施形態では、混合物は、冷却前に加熱される、例えば、還流される。

【0318】

一部の実施形態では、混合物を冷却し、塩を溶液から沈殿させる。一部の実施形態では、塩は、溶液から結晶性形態で沈殿する。一部の実施形態では、塩は、溶液から非晶質性形態で沈殿する。

【0319】

塩の単離は、濾過、デカンテーションなどの様々な周知の単離技術によって行うことができる。一部の実施形態では、単離ステップは、混合物を濾過することを含む。

30

【0320】

単離後、追加の結晶化及び／又は再結晶化ステップも、例えば、純度、結晶化度などを増加させるために、所望により任意に行われてもよい。

【0321】

一部の実施形態では、本開示の5-HT_{2A}受容体作動薬、又はその任意の薬学的に許容可能な塩、立体異性体、若しくはプロドラッグは、溶媒和物の形態である。溶媒和物形態の例には、水和物、メタノール酸塩、エタノール酸塩、イソプロパノール酸塩などが含まれるが、これらに限定されず、水和物及びエタノール酸塩が好ましい。溶媒和物は、化学量論的又は非化学量論的な量の溶媒分子から形成され得る。1つの非限定的な実施例では、水和物として、5-HT_{2A}受容体作動薬は、一水和物、二水和物などであってもよい。本明細書の化合物の溶媒和物はまた、溶液相形態を含む。したがって、一部の実施形態では、本開示は、溶媒和形態、好ましくは完全な溶媒和形態である、本開示の5-HT_{2A}受容体作動薬の溶液相組成物、又はその任意の薬学的に許容可能な塩、立体異性体、若しくはプロドラッグを提供する。例えば、5-HT_{2A}受容体作動薬の薬学的に許容可能な塩形態は、溶液相で調製することができ、それによって塩は固体として予め形成され、次いで溶媒（例えば、水）中に溶解される。あるいは、5-HT_{2A}受容体作動薬の薬学的に許容可能な塩形態は、5-HT_{2A}受容体作動薬（遊離塩基）を溶媒（例えば、水）中の適切な酸と混合し、それによって、溶媒和塩形態を原位置で形成することによって

40

50

、溶液相で調製することができる。望ましい場合、これらの調製物は、溶液から油が出るなどの、顕著な分解又は物理的变化なしに、水溶液、有機溶媒溶液、又は混合有機溶媒水溶液の形態などの溶液として長期間保存することができる。溶液相組成物を形成するために使用され得る溶媒は、本明細書に記載されるいずれか1つ以上の溶媒、例えば、水、エタノールなどであってもよい。一部の実施形態では、溶液相組成物は、5-HT_{2A}受容体作動薬を含む水溶液相組成物、又は水で溶媒和されたその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、若しくはプロドラッグである。

【0322】

5-HT_{2A}受容体作動薬は、立体中心を含有してもよい。このような場合、化学式／名は、立体化学を参照することなく描かれる／書かれるが、化合物は異なる立体異性体形態として存在し得る。したがって、本開示は、全ての可能性のある立体異性体を含み、ラセミ化合物だけでなく、個々のエナンチオマー（エナンチオマー的に純粋な化合物）、個々のジアステレオマー（ジアステレオマー的に純粋な化合物）、及びそれらの非ラセミ混合物も含む。化合物が単一のエナンチオマーとして所望される場合、それらは、当該技術分野で既知である、立体特異的合成によって、最終生成物若しくは任意の便利な中間体の分解によって、又はキラルクロマトグラフィー方法によって得られ得る。最終製品、中間体、又は出発材料の分解は、当該技術分野で既知の任意の好適な方法によって行われてもよい。

【0323】

一部の実施形態では、本明細書に記載の化合物、例えば、5-HT_{2A}受容体作動薬は、非立体性である。一部の実施形態では、本明細書に記載の化合物、例えば、5-HT_{2A}受容体作動薬は、ラセミである。一部の実施形態では、本明細書に記載の化合物、例えば、5-HT_{2A}受容体作動薬は、エナンチオマー的に純粋であることを含んで、エナンチオマー的に強化されている（1つのエナンチオマーがより高い割合で存在する）。一部の実施形態では、本明細書に記載の化合物、例えば、5-HT_{2A}受容体作動薬は、単一のジアステレオマーとして提供される。一部の実施形態では、本明細書に記載の化合物、例えば、5-HT_{2A}受容体作動薬は、ジアステレオマーの混合物として提供される。ジアステレオマーの混合物として提供される場合、混合物には、等しい混合物、又は特定のジアステレオマーで富化されている混合物（1つのジアステレオマーが別のものより高いパーセンテージで存在する）が含まれ得る。

【0324】

一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、化学的に純粋であり、例えば、UPLC又はHPLCにより、90%、92%、94%、96%、97%、98%、又は99%を超える化学的純度を有する。一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、UPLC又はHPLCにより測定された場合、1%を超える、0.5%を超える、0.4%を超える、0.3%を超える、又は0.2%を超える、単一不純物を有しない。一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、UPLC又はHPLCにより、97面積%を超える、98面積%を超える、又は99面積%を超える、化学的純度を有する。一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、UPLC又はHPLCにより測定された場合、1面積%を超える、0.5面積%を超える、0.4面積%を超える、0.3面積%を超える、又は0.2面積%を超える、単一不純物を有しない。

【0325】

NMDA受容体拮抗薬

本明細書で使用される場合、「NMDA受容体拮抗薬」は、N-メチル-D-アスパラテート（NMDA）受容体の作用を低減又は阻害する化合物を指す。本開示での使用に好適なNMDA受容体拮抗薬の非限定的な例としては、これらに限定されないが、ケタミン、亜酸化窒素、メマンチン、アマンタジン、デキストロメトルファン（DXM）、フェンシクリジン（PCP）、メトキセタミン（MXE）、ジゾシルピン（MK-801）、エースメタゾン、キセノン（Xe）及びアルゴン（Ar）などのNMDA受容体活性を有する貴ガス、又はそれらの組み合わせが挙げられ、それらには、薬学的に許容可能な塩、立

体異性体、溶媒和物、若しくはプロドラッグが含まれる。一部の実施形態では、併用薬物療法の NMDA 受容体拮抗薬は、ケタミン、亜酸化窒素、メマンチン、デキストロメトर्फアン、キセノン、アルゴンからなる群から選択される少なくとも 1 つ、又はその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、若しくはプロドラッグである。

【0326】

一部の実施形態では、NMDA 受容体拮抗薬は、ケタミン、又はその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、若しくはプロドラッグ（例えば、(S)-ケタミン）である。

【0327】

NMDA 受容体拮抗薬の薬学的に許容可能な塩が、本明細書で企図される。薬学的に許容可能な塩を形成するために使用される好適な酸は、本明細書に記載されるものである。

10

【0328】

一部の実施形態では、本開示の NMDA 受容体拮抗薬、又はその任意の薬学的に許容可能な塩、立体異性体、若しくはプロドラッグは、溶媒和物の形態である。溶媒和物形態の例には、水和物、メタノール酸塩、エタノール酸塩、イソプロパノール酸塩などが含まれるが、これらに限定されず、水和物及びエタノール酸塩が好ましい。溶媒和物は、化学量論的又は非化学量論的な量の溶媒分子から形成され得る。1 つの非限定的な実施例では、水和物として、NMDA 受容体拮抗薬は、一水和物、二水和物などであってもよい。本明細書の化合物の溶媒和物はまた、溶液相形態を含む。したがって、一部の実施形態では、本開示は、溶媒和形態、好ましくは完全な溶媒和形態である、本開示の NMDA 受容体拮抗薬の溶液相組成物、又はその任意の薬学的に許容可能な塩、立体異性体、若しくはプロドラッグを提供する。例えば、NMDA 受容体拮抗薬は、溶媒（例えば、水）への溶解を通して溶液相で調製することができる。溶液相組成物を形成するために使用され得る溶媒は、本明細書に記載されるいずれか 1 つ以上の溶媒、例えば、水、エタノールなどであってもよい。一部の実施形態では、溶液相組成物は、NMDA 受容体拮抗薬を含む水溶液相組成物、又は水で溶媒和された、その任意の塩、立体異性体、若しくはプロドラッグである。

20

【0329】

NMDA 受容体拮抗薬は、例えばケタミンの場合のように、立体中心を含んでもよい。このような場合、化学式／名は、立体化学を参照することなく描かれる／書かれるが、化合物は異なる立体異性体形態として存在し得る。したがって、本開示は、全ての可能性のある立体異性体を含み、ラセミ化合物だけでなく、個々のエナンチオマー（エナンチオマー的に純粋な化合物）、個々のジアステレオマー（ジアステレオマー的に純粋な化合物）、及びそれらの非ラセミ混合物も含む。化合物が単一のエナンチオマーとして所望される場合、それらは、当該技術分野で既知である、立体特異的合成によって、最終生成物若しくは任意の便利な中間体の分解によって、又はキラルクロマトグラフィー方法によって得られ得る。最終製品、中間体、又は出発材料の分解は、当該技術分野で既知の任意の好適な方法によって行われてもよい。

30

【0330】

一部の実施形態では、NMDA 受容体拮抗薬は、非立体性である。一部の実施形態では、NMDA 受容体拮抗薬は、ラセミである。一部の実施形態では、NMDA 受容体拮抗薬は、エナンチオマー的に純粋であることを含んで、エナンチオマー的に強化される（1 つのエナンチオマーが、より高い割合で存在する）。一部の実施形態では、NMDA 受容体拮抗薬は、単一のジアステレオマーとして提供される。一部の実施形態では、NMDA 受容体拮抗薬は、ジアステレオマーの混合物として提供される。ジアステレオマーの混合物として提供される場合、混合物には、等しい混合物、又は特定のジアステレオマーで強化されている混合物（1 つのジアステレオマーが別のものより高いパーセンテージで存在する）が含まれ得る。

40

【0331】

一部の実施形態では、NMDA 受容体拮抗薬は、亜酸化窒素及び／又はメマンチン、好

50

ましくは亜酸化窒素である。一部の実施形態では、NMDA受容体拮抗薬は、亜酸化窒素である。

【0332】

笑気ガスとして一般的に知られる亜酸化窒素は、多くの医療用途及び歯科用途で利用されるNMDA受容体拮抗薬であり、主に外科的処置中の疼痛低減に使用される。亜酸化窒素は、即効性を有する急速かつ効果的な鎮痛ガスとして使用される。亜酸化窒素はまた、陶酔の感覚の増加、疼痛閾値の上昇、及び不随意の笑いを引き起こすことが知られている解離性吸入剤である。更に、ケタミンとは異なり、亜酸化窒素は、依存的ではない。これらの理由から、NMDA受容体拮抗薬としての亜酸化窒素の使用が好ましい。一部の実施形態では、キセノン及び／又はアルゴンなどの貴ガスは、NMDA受容体拮抗薬として使用される。一部の実施形態では、貴ガス（例えば、キセノン及び／又はアルゴン）は、亜酸化窒素と一緒に、又は亜酸化窒素の代替として使用される。したがって、本明細書で亜酸化窒素を用いて記載される任意の実施形態は、キセノン、アルゴン、又はその両方などの貴ガスと置き換えられ得る。

10

20

30

【0333】

一部の実施形態では、併用薬物療法は、5-HT_{2A}受容体作動薬及びNMDA受容体拮抗薬を、患者への投与のための単一剤形として提供することを伴う（例えば、各々が組み合わされて、患者によって吸入される単一のエアロゾルを提供するか、又は各々が、単一の経皮パッチに組み合わされて、経皮的に又は皮下に患者に送達される）。例えば、NMDA受容体拮抗薬が亜酸化窒素、キセノン、及び／又はアルゴンである場合、5-HT_{2A}受容体作動薬は、エアロゾルの液相に存在してもよく、一方で、亜酸化窒素、キセノン、及び／又はアルゴンは、エアロゾルの気相に存在してもよい。亜酸化窒素、キセノン、及び／又はアルゴン（又は亜酸化窒素を含む治療用ガス混合物）は、エアロゾルの発生に使用されてもよく、又は発生したエアロゾルを患者に送達するために使用される担体ガスとして使用されてもよい。発生したエアロゾルが担体ガスと組み合わせられると、担体ガスはエアロゾルの気相の一部となり、すなわち、エアロゾルの液相は担体ガスにより同伴／希釈される。あるいは、亜酸化窒素、キセノン、及び／又はアルゴンは、例えば、5-HT_{2A}受容体作動薬及び亜酸化窒素、キセノン、及び／又はアルゴンの両方を含む水溶液をエアロゾル化することによって（溶解ガスとして）、5-HT_{2A}受容体作動薬と一緒にエアロゾルの液相中の溶解ガスとして提供されてもよい。一部の実施形態では、併用薬物療法は、別個の剤形として5-HT_{2A}受容体作動薬及びNMDA受容体拮抗薬を提供することを伴う。例えば、5-HT_{2A}受容体作動薬は、エアロゾル、好ましくはミストとして提供されてもよく、一方でNMDA受容体拮抗薬は、治療用ガス混合物として別々に提供される。あるいは、5-HT_{2A}受容体作動薬は、ボーラス、注入／灌流などとして送達のために注射用（例えば、静脈内、皮下、筋肉内など）として提供されてもよく、一方でNMDA受容体拮抗薬は、治療用ガス混合物などで吸入送達のために提供される。

40

50

【0334】

5-HT_{2A}受容体作動薬とNMDA受容体拮抗薬（例えば、亜酸化窒素、キセノン、アルゴン、ケタミンなど）との共作用は、複数の利益を提供し得る。例えば、NMDA受容体拮抗薬は、5-HT_{2R}の活性化効果を制御及び／又は低減し、それによって、過剰刺激のリスク及び急性幻覚クライシスなどの精神有害作用の発生を低減し得る。更に、NMDA受容体拮抗薬の投与は、5-HT_{2A}受容体作動薬の低減された治療用量の使用を可能にし、それによって、負の患者体験又は用量依存性副作用の可能性を低減し得る。同様に、5-HT_{2A}受容体作動薬の投与は、治療効果に必要なNMDA受容体拮抗薬の量を低減する場合があり、これは、亜酸化窒素などのNMDA受容体拮抗薬の場合、誘発された不随意の笑い及びそれに関連する一般的な不安の感覚などの特定の副作用を軽減し得る。したがって、より少ない幻覚剤が投与されるか、又はNMDA受容体拮抗薬（例えば、亜酸化窒素、キセノン、アルゴン、ケタミンなど）が、幻覚剤をより効率的に機能することを可能にするかのいずれかにより、同時投与は、幻覚剤投与からの負の体験の可能性

を低減すると考えられる。同様に、かかる同時投与は、治療効果に必要な NMDA 受容体拮抗薬（例えば、亜酸化窒素、亜酸化窒素、キセノン、アルゴン、ケタミンなど）の時間又は量を減少させる。特に、キセノンは高価なガスであり、治療効果を達成するために必要なキセノンの量の低減は、かなりの費用削減をもたらす。

【0335】

NMDA 受容体拮抗薬（例えば、亜酸化窒素、キセノン、及び／又はアルゴン）及び 5-HT_{2A} 受容体作動薬は、異なる薬理学的経路を介して機能する。しかしながら、両方の経路は、最終的に mTOR（ラパマイシンの哺乳類標的、又はラパマイシンの機構的標的）でのカスケードに収束するよう見える。したがって、NMDA 受容体拮抗薬と 5-HT_{2A} 受容体作動薬との間に共通の作用機序が存在するようである。具体的には、mTOR のシグナル伝達経路は、5-HT_{2A} 受容体活性化及び NMDA 拮抗によって調節され得る。理論に束縛されるものではないが、mTOR 経路のこのような調節は、両方の薬剤の併用投与の即時かつ長期的な治療的及び相乗的利益を裏付け得る。したがって、一部の実施形態では、幻覚的又は亜幻覚的な用量での両方の薬剤の投与は、急性幻覚クライシスなどの精神的な有害作用を伴わない、又は最小限に抑えた増強された治療有効性を可能にする。

【0336】

更に、前頭前野皮質（PFC）におけるニューロンの萎縮は、うつ病及び関連する障害、神経学的及び神経変性障害、抑制された神経新生又は不適応性神経可塑性に関連するものなどの神経可塑的变化に関連する本明細書に開示される他の疾患又は障害の病態生理学において重要な役割を果たしていることが見出された。PFC における構造的及び機能的可塑性の両方を促進する能力は、解離性麻酔薬ケタミンの即効性抗うつ特性だけでなく、単回投与後の長期にわたる効果の基礎となっていると仮定されている。本明細書に開示される併用薬物療法は、樹状突起棘の密度の増加を含む神経突起形成及び棘形成を相乗的に増加させることによって機能し、それによって長期的な治療利益を提供するか、又はこれに寄与し得る。実際に、NMDA 受容体拮抗作用（例えば、亜酸化窒素投与によりもたらされるような）及び 5-HT_{2A} 受容体作動薬投与の両方が、薬剤、NMDA 受容体拮抗薬、又は 5-HT_{2A} 受容体作動薬単独のいずれかの投与によって達成され得るよりも大きな程度まで神経可塑性を活性化し、それは有意な治療増強に変換し得る。

【0337】

したがって、本明細書に開示される併用薬物療法は、有益な臨床効果の根底にある、例えば、前頭皮質において、転写変化を誘導し得る。一部の実施形態では、本明細書に開示される 5-HT_{2A} 受容体作動薬及び N-メチル-D-アスパルテート（NMDA）受容体拮抗薬の併用療法は、Fos がん原遺伝子、AP-1 転写因子サブユニット（C-FOS）、早期成長応答タンパク質 2（EGF2）、B 細胞阻害剤におけるカップ光ポリペプチド遺伝子エンハンサーの核因子、アルファ（IKBA）、血清／グルココルチコイド調節キナーゼ 1（SGK1）、及び線維芽細胞成長因子 2（FGF2）を含む、対象の脳、例えば、前頭皮質における 1 つ以上の遺伝子（逆転写定量ポリメラーゼ連鎖反応（RT-qPCR）を使用して mRNA レベルによって測定される）の発現の相乗的増加をもたらす、相乗作用は、個別に（他方なしで）投与される 5-HT_{2A} 受容体作動薬及び N-メチル-D-アスパルテート（NMDA）受容体拮抗薬からの発現レベルの合計よりも大きな、併用薬物療法後の発現レベルとして定義され、ベースライン（治療前）からの変化の観点から表される。例示の目的で、5-HT_{2A} 受容体作動薬の投与が、治療前と比較して遺伝子 X の発現の 10% の増加をもたらす場合、治療前と比較して遺伝子 X の発現の 20% 超の増加後に、併用薬物療法からの遺伝子 X の発現の相乗的増加が提供されるであろう。更に、相乗作用の程度は、5-HT_{2A} 受容体作動薬及び NMDA 受容体拮抗薬の投与によって提供される個々の遺伝子発現変化の合計に対する増加パーセントとして記載され得る。上記の実施例では、治療前と比較して遺伝子 X の発現の 23% の増加を達成する（本明細書では相乗的と定義される）併用薬物療法は、5-HT_{2A} 受容体作動薬及

びNMDA受容体拮抗薬の個別の投与によって提供される治療前からの遺伝子発現変化%の合計に対して遺伝子Xの発現レベル(23%対20%)の15%の増加を提供する。

【0338】

一部の実施形態では、本明細書に開示される併用薬物療法は、対象の脳、例えば、前頭皮質におけるC-FOSの発現を相乗的に増加させる。C-FOSは、ニューロンの活性及び神経新生に関連する即時早期遺伝子であり(Velazquez FN, et al. c-Fos importance for brain development. Aging (Albany NY). 2015 Dec; 7(12):1028-9)、したがって、一部の実施形態では、本開示の治療方法は、C-FOSのレベルを増加させ、ニューロンの発火、学習、記憶、及び認知プロセスの増加をもたらす。一部の実施形態では、併用薬物療法は、対象の前頭皮質におけるC-FOS(RTqPCRを使用してmRNAレベルによって測定される)の発現を、5-HT_{2A}受容体作動薬及びNMDA受容体拮抗薬の個別の投与によって提供される治療前からのC-FOS発現変化%の合計に対して、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、及び最大100%、最大95%、最大90%、最大85%、最大80%増加させる。

10

【0339】

一部の実施形態では、本明細書に開示される併用薬物療法は、対象の脳、例えば、前頭皮質におけるEGR2の発現を相乗的に増加させる。EGR2は、ニューロン可塑性に関連する長期増強及び認知機能の安定化及び維持を媒介することが示されている成長因子であり(Mengozzi M, et al. Erythropoietin-induced changes in brain gene expression reveal induction of synaptic plasticity genes in experimental stroke. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012 Jun 12; 109(24):9617-22)は、5-HT_{2A}受容体の幻覚活性化のマーカーであることが提案されており(Gonzalez-Maeso et al., Transcriptome fingerprints distinguish hallucinogenic and nonhallucinogenic 5-hydroxytryptamine 2A receptor agonist effects in mouse somatosensory cortex. J Neurosci. 2003; 23(26), 8836-43)、したがって一部の実施形態では、本開示の治療方法は、EGR2のレベルを増加させ、神経可塑的及び神経保護アウトカムをもたらす。一部の実施形態では、併用薬物療法は、対象の前頭皮質におけるEGR2(RTqPCRを使用してmRNAレベルによって測定される)の発現を、5-HT_{2A}受容体作動薬及びNMDA受容体拮抗薬の個別の投与によって提供される治療前からのEGR2発現変化%の合計に対して、少なくとも10%、少なくとも12%、少なくとも14%、少なくとも16%、少なくとも18%、少なくとも20%、及び最大60%、最大50%、最大40%、最大30%、最大25%増加させる。

20

30

【0340】

一部の実施形態では、本明細書に開示される併用薬物療法は、対象の脳、例えば、前頭皮質におけるIKBAの発現を相乗的に増加させる。IKBAは、炎症応答メディエーターであり、シナプス可塑性の転写調節因子であることが知られており、したがって、一部の実施形態では、本開示の治療方法は、IKBAのレベルを増加させ、神経可塑的及び神経炎症調節をもたらす。一部の実施形態では、併用薬物療法は、対象の前頭皮質におけるIKBA(RTqPCRを使用してmRNAレベルによって測定される)の発現を、5-HT_{2A}受容体作動薬及びNMDA受容体拮抗薬の個別の投与によって提供される治療前からのIKBA発現変化%の合計に対して、少なくとも1%、少なくとも1.5%、少なくとも2%、及び最大20%、最大15%、最大10%、最大5%、最大3%増加させる。

40

50

【0341】

一部の実施形態では、本明細書に開示される併用薬物療法は、対象の脳、例えば、前頭皮質におけるSGK1の発現を相乗的に増加させる。SGK1はニューロンストレス応答メディエーターであり、CNSのニューロンにおけるSGK1の発現の上昇は、学習及び記憶形成の活性依存性促進、長期記憶の固定化、海馬ニューロンにおける長期増強の発現促進、並びにシナプス可塑性の調節における役割を指す(Arteaga, M. et al. A brain-specific SGK1 splice isoform regulates expression of ASIC1 in neurons, 2008, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 105, 4459-64)。一部の実施形態では、併用薬物療法は、対象の前頭皮質におけるSGK1(RTqPCRを使用してmRNAレベルによって測定される)の発現を、5-HT_{2A}受容体作動薬及びNMDA受容体拮抗薬の個別の投与によって提供される治療前からのSGK1発現変化%の合計に対して、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、及び最大60%、最大55%、最大50%、最大45%、最大40%、最大35%増加させる。

10

【0342】

一部の実施形態では、本明細書に開示される併用薬物療法は、対象の脳、例えば、前頭皮質におけるFGF2の発現を相乗的に増加させる。FGF2は、ニューロン細胞及びグリア細胞の両方で発現される栄養因子であり、成人脳の損傷、並びに出生後の神経新生、樹状可塑性、及び長期増強などの神経可塑性事象への応答において大きな役割を果たす。より最近では、FGF2は、齧歯類モデル及びヒト研究の両方において、不安及びうつ病行動にも関与している。ヒトでは、FGF2及びFGF受容体レベルは、気分障害の既往を有した個体の死後組織において下方制御される。一部の実施形態では、併用薬物療法は、対象の前頭皮質におけるFGF2(RTqPCRを使用してmRNAレベルによって測定される)の発現を、5-HT_{2A}受容体作動薬及びNMDA受容体拮抗薬の個別の投与によって提供される治療前からのFGF2発現変化%の合計に対して、少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、少なくとも4%、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、少なくとも10%、及び最大30%、最大25%、最大20%、最大15%、増加させる。

20

30

【0343】

併用薬物療法で投与される5-HT_{2A}受容体作動薬とNMDA受容体拮抗薬との比は、患者(すなわち、対象)、組み合わせの活性成分選択、剤形、及び治療される特定の疾患又は状態に応じて変化し得る。任意の特定の患者に対する組み合わせの特定の比率は、5-HT_{2A}受容体作動薬及びNMDA受容体拮抗薬に用いられる特定の化合物の活性、患者の年齢、性別、全身健康状態、投与時間、排出速度、並びに治療される特定の疾患又は状態の重症度などの様々な因子に依存することが理解されるべきである。一部の実施形態では、患者に投与される5-HT_{2A}受容体作動薬とNMDA受容体拮抗薬との重量比は、約1:100~約100:1の範囲であり得、又はその間の任意の範囲、例えば、約1:75から、約1:50から、約1:40から、約1:30から、約1:20から、約1:10から、約1:8から、約1:6から、約1:5から、約1:4から、約1:3から、約1:2から、約2:3から、約1:1から、及び最大約100:1まで、最大約75:1まで、最大約50:1まで、最大約40:1まで、最大約30:1まで、最大約20:1まで、最大約10:1まで、最大約8:1まで、最大約6:1まで、最大約5:1まで、最大約4:1まで、最大約3:1まで、最大約2:1まで、であり得る。ある特定の状況では、この範囲外の比率も用いられ得る。

40

【0344】

併用薬物療法は、5-HT_{2A}受容体作動薬及びNMDA受容体拮抗薬(例えば、亜酸化窒素、キセノン、及び/又はアルゴン)の連続的な投与を包含することが意図されており、すなわち、各活性成分は、異なる時点で投与され、並びにこれらの活性成分、又は活

50

性成分のうちの少なくとも2つの投与を同時に行う。同時投与は、例えば、各活性成分の固定比を有する単一剤形、又は活性成分の各々について単一剤形を複数、対象に投与することによって達成され得る。5-HT_{2A}受容体作動薬及びNMDA受容体拮抗薬（例えば、亜酸化窒素、キセノン、及び／又はアルゴン）の投与は、単一剤形又は別個の剤形であるかにかかわらず、本明細書に記載される任意の投与経路によって独立して実施される。一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬及びNMDA受容体拮抗薬の両方は、吸入を介して、好ましくはエアロゾル（例えば、ミスト）形態で投与される。一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、静脈内（IV）投与され、NMDA受容体拮抗薬は、吸入を介して投与される。一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、ボラスに続いて注入／灌流として静脈内（IV）投与され、NMDA受容体拮抗薬は、吸入を介して投与される。一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、皮下投与され、NMDA受容体拮抗薬は、吸入を介して投与される。一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、筋肉内投与され、NMDA受容体拮抗薬は、吸入を介して投与される。一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、鼻腔内投与され、NMDA受容体拮抗薬は、吸入を介して投与される。一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、経口投与され、NMDA受容体拮抗薬は、吸入を介して投与される。一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬及びNMDA受容体拮抗薬の両方は、経皮、皮下、筋肉内、又は静脈内投与される。単一又は別個の剤形のための薬学的に許容可能な賦形剤などの吸入のための組成物が、本明細書に記載される。

【0345】

本開示は、本明細書に開示されるNMDA受容体拮抗薬のうちのいずれか1つ以上と組み合わせ、本明細書に開示される5-HT_{2A}受容体作動薬のうちのいずれか1つ以上を利用する併用薬物療法を提供する。併用薬物療法の例としては、これらに限定されないが、組み合わせの任意の化合物の薬学的に許容可能な塩、立体異性体、又は溶媒和物を含む、式（I）の化合物及び亜酸化窒素、式（II）の化合物及び亜酸化窒素、式（II-a）の化合物及び亜酸化窒素、式（II-b）の化合物及び亜酸化窒素、式（II-c）の化合物及び亜酸化窒素、式（II-d）の化合物及び亜酸化窒素、式（III）の化合物及び亜酸化窒素、式（III-a）の化合物及び亜酸化窒素、式（IV）の化合物及び亜酸化窒素、式（IV-a）の化合物及び亜酸化窒素、式（IV-b）の化合物及び亜酸化窒素、式（V）の化合物及び亜酸化窒素、式（V-a）の化合物及び亜酸化窒素、式（V-b）の化合物及び亜酸化窒素、式（VI）の化合物及び亜酸化窒素、式（VI-a）の化合物及び亜酸化窒素、式（VI-b）の化合物及び亜酸化窒素、式（I）の化合物及びケタミン、式（II）の化合物及びケタミン、式（II-a）の化合物及びケタミン、式（II-b）の化合物及びケタミン、式（II-c）の化合物及びケタミン、式（II-d）の化合物及びケタミン、式（III）の化合物及びケタミン、式（III-a）の化合物及びケタミン、式（IV）の化合物及びケタミン、式（IV-a）の化合物及びケタミン、式（IV-b）の化合物及びケタミン、式（V）の化合物及びケタミン、式（V-a）の化合物及びケタミン、式（V-b）の化合物及びケタミン、式（VI）の化合物及びケタミン、式（VI-a）の化合物及びケタミン、式（VI-b）の化合物及びケタミン、を含み得る。記載される組み合わせのいずれかは、キセノンを追加的に含んでもよい、又は記載される組み合わせのいずれかは、酸化ニトロウスをキセノンで置き換えてもよい。

【0346】

併用薬物療法の具体的な例には、これらに限定されないが、プシロシビン及び亜酸化窒素、プシロシン及び亜酸化窒素、N,N-ジメチルトリプタミン（DMT）及び亜酸化窒素、5-メトキシ-N,N-ジメチルトリプタミン（5-MeO-DMT）及び亜酸化窒素、2-（1H-インドール-3-イル）-N,N-ビス（メチル-d₃）エタン-1-アミン-1,1,2,2-d₄（DMT-d₁₀）及び亜酸化窒素、2-（1H-インドール-3-イル）-N,N-ビス（メチル-d₃）エタン-1-アミン-1,1-d₂（DMT-d₈）及び亜酸化窒素、2-（5-メトキシ-1H-インドール-3-イル）-

N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄(5-MeO-DMT-d₁₀)及び亜酸化窒素、2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジメチルエタン-1-アミン-1, 1-d₂(5-MeO-DMT-d₅)及び亜酸化窒素、2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄(5-MeO-DMT-d₁₃)及び亜酸化窒素、3-(2-(ビス(メチル-d₃)アミノ)エチル-1, 1, 2, 2-d₄)-1H-インドール-4-オール及び亜酸化窒素、プシロシビン及びケタミン、プシロシン及びケタミン、N, N-ジメチルトリプタミン(DMT)及びケタミン、5-メトキシ-N, N-ジメチルトリプタミン(5-MeO-DMT)及びケタミン、2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄(DMT-d₁₀)及びケタミン、2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1-d₂(DMT-d₈)及びケタミン、2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄(5-MeO-DMT-d₁₀)及びケタミン、2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジメチルエタン-1-アミン-1, 1-d₂(5-MeO-DMT-d₅)及びケタミン、2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄(5-MeO-DMT-d₁₃)及びケタミン、3-(2-(ビス(メチル-d₃)アミノ)エチル-1, 1, 2, 2-d₄)-1H-インドール-4-オール及びケタミンが挙げられ得、組み合わせにおける任意の化合物の薬学的に許容可能な塩、立体異性体、又は溶媒和物を含む。記載される組み合わせのうちのいずれかは、キセノンを追加的に含んでもよい、又は記載される組み合わせのうちのいずれかは、酸化ニトロウスをキセノンで置き換えてもよい。

10

20

【0347】

本明細書に開示される併用薬物療法では、5-HT_{2A}受容体作動薬及びNMDA受容体拮抗薬は、単一分子内で組み合わせられ得る。好ましくは、5-HT_{2A}受容体作動薬及びNMDA受容体拮抗薬は、少なくとも1つの連結剤を介して組み合わせられる。こうした単一分子を使用した治療中、分子の5-HT_{2A}受容体作動薬部分が、5-HT_{2A}受容体に結合するか、若しくは分子のNMDA受容体拮抗薬部分が、NMDA受容体に結合するか、又は両方が結合し、治療をもたらす。

30

【0348】

一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬及びNMDA受容体拮抗薬は、薬学的に許容可能なプロドラッグとして組み合わせられる。本明細書で使用される場合、「薬学的に許容可能なプロドラッグ」は、本開示の併用薬物療法を形成するために宿主内で代謝、例えば加水分解又は酸化される化合物を指す。プロドラッグの典型的な例としては、活性化合物(例えば、5-HT_{2A}受容体作動薬及びNMDA受容体拮抗薬)の機能的部分上に生物学的に不安定な保護基を有する化合物が挙げられる。プロドラッグとしては、酸化、還元、アミノ化、脱アミノ化、ヒドロキシル化、脱ヒドロキシル化、加水分解、脱加水分解、アルキル化、脱アルキル化、アシル化、脱アシル化、リン酸化、脱リン酸化されて活性化合物を生成することができる化合物が挙げられる。プロドラッグの一例は、限定されないが、エステル、リン酸、アミド、カルバメート、又は尿素などの化学結合を介して組み合わせられた5-HT_{2A}受容体作動薬及びNMDA受容体拮抗薬を含有する化合物又は製剤であろう。

40

【0349】

医薬組成物

また、医薬組成物が本明細書に開示される。医薬組成物は、併用薬物療法で使用され得る。医薬組成物は、5-HT_{2A}受容体作動薬及びNMDA受容体拮抗薬の両方を単一剤形で含有してもよく、又は5-HT_{2A}受容体作動薬及びNMDA受容体拮抗薬は、別個の医薬組成物で提供されてもよい。典型的には、医薬組成物はまた、薬学的に許容可能な

50

賦形剤とともに製剤化される。

【0350】

「医薬組成物」は、活性成分と、薬学的に許容可能な賦形剤などの他の化学成分との混合物を指す。組成物の1つの目的は、その実施形態のいずれかにおける本明細書に開示される活性成分の、併用薬物療法を必要とする対象への投与を容易にすることである。一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬及び／又はNMDA受容体拮抗薬は、医薬組成物中に存在する唯一の活性成分である。

【0351】

本明細書で使用される場合、用語「活性成分」は、生物学的に活性である医薬組成物の成分、例えば、5-HT_{2A}受容体作動薬として上記に記載される化合物のうちの1つ以上、NMDA受容体拮抗薬として上記に記載される化合物のうちの1つ以上、及びそれらの任意の混合物を指す。5-HT_{2A}受容体作動薬及びNMDA受容体拮抗薬は、それ自体、又は医薬的に許容可能な賦形剤と組み合わせた活性成分を含有する医薬組成物として投与することができる。医薬組成物は、医薬組成物の総重量に対して、少なくとも0.0001重量%、少なくとも0.001重量%、少なくとも0.01重量%、少なくとも0.05重量%、少なくとも0.1重量%、少なくとも0.5重量%、少なくとも5重量%、少なくとも10重量%、少なくとも15重量%、少なくとも20重量%、少なくとも25重量%、少なくとも30重量%、少なくとも35重量%、少なくとも40重量%、少なくとも45重量%、少なくとも50重量%、少なくとも55重量%、少なくとも60重量%、少なくとも65重量%、少なくとも70重量%、少なくとも75重量%、少なくとも80重量%、少なくとも85重量%、少なくとも90重量%、少なくとも95重量%、少なくとも99重量%、又は少なくとも99.9重量%の本明細書に開示される5-HT_{2A}受容体作動薬及び／又はNMDA受容体拮抗薬を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、医薬組成物の総重量に対して、最大99重量%、最大98重量%、最大97重量%、最大95重量%、最大90重量%、最大85重量%、最大80重量%、最大75重量%、最大70重量%、最大65重量%、最大60重量%、最大55重量%、最大50重量%、最大45重量%、最大40重量%、最大35重量%、最大30重量%、最大25重量%、最大20重量%、最大15重量%、最大10重量%、最大5重量%の本明細書に開示される5-HT_{2A}受容体作動薬及び／又はNMDA受容体拮抗薬を含む。

【0352】

固定用量に関して、単位用量調製物中の5-HT_{2A}受容体作動薬及び／又はNMDA受容体拮抗薬の量は、例えば、（活性基準で）0.001mg～1000mg、又は0.001mgから、0.01mgから、0.1mgから、1mgから、3mgから、5mgから、10mgから、15mgから、20mgから、25mgから、及び最大500mg、最大400mg、最大300mg、最大200mg、最大100mg、95mgまで、90mgまで、85mgまで、80mgまで、75mgまで、70mgまで、65mgまで、60mgまで、55mgまで、50mgまで、45mgまで、40mgまで、35mgまで、30mgまでの5-HT_{2A}受容体作動薬及び／若しくはNMDA受容体拮抗薬、又はその間の任意の範囲を提供するように、又はそうでなければ特定の用途、投与経路、剤形、活性成分の効力などに従って、健全な医学的判断を用いて適切であるとみなされるように、変更又は調整される。組成物は、所望される場合、他の適合性のある活性成分も含むことができる。

【0353】

医薬組成物が重水素化5-HT_{2A}受容体作動薬、例えば、少なくとも1つの重水素原子を含む、式(I)、式(II)、式(II-a)、式(II-b)、式(II-c)、式(II-d)、式(III)、式(III-a)、式(IV)、式(IV-a)、式(IV-b)、式(V)、式(V-a)、式(V-b)、式(VI)、式(VI-a)、又は式(VI-b)の化合物で製剤化される実施形態では、医薬組成物は、化合物の単一のアイソトポログ若しくはアイソトポログ混合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、若しくは立体異性体を含んでもよい。一部の実施形態では、式(I)、式(II)、

式 (I I - a)、式 (I I - b)、式 (I I - c)、式 (I I - d)、式 (I I I)、式 (I I I - a)、式 (I V)、式 (I V - a)、式 (I V - b)、式 (V)、式 (V - a)、式 (V - b)、式 (V I)、式 (V I - a)、又は式 (V I - b) の対象化合物は、医薬組成物中に存在する式 (I)、式 (I I)、式 (I I - a)、式 (I I - b)、式 (I I - c)、式 (I I - d)、式 (I I I)、式 (I I I - a)、式 (I V)、式 (I V - a)、式 (I V - b)、式 (V)、式 (V - a)、式 (V - b)、式 (V I)、式 (V I - a)、又は式 (V I - b) の化合物のアイソトポログの総重量に基づいて、少なくとも 50 重量%、少なくとも 60 重量%、少なくとも 70 重量%、少なくとも 80 重量%、少なくとも 90 重量%、少なくとも 95 重量%、少なくとも 99 重量% の純度で医薬組成物中に存在してもよい。例えば、対象化合物として DMT-d₁₀ で製剤化された医薬組成物は、遊離塩基若しくは塩形態、立体異性体、溶媒和物、又はそれらの混合物として、例えば、DMT-d₉、DMT-d₈ などの対象化合物のアイソトポログを追加的に含有してもよい。一部の実施形態では、組成物は、遊離塩基又は塩形態のいずれかの化合物の他のアイソトポログを実質的に含まず、例えば、組成物は、化合物の他のアイソトポログの 20、15、10、9、8、7、6、5、4、3、2、又は 1 又は 0.5 モルパーセント未満を有する。

10

【0354】

一部の実施形態では、化合物中で重水素を有すると指定される任意の位置は、水素中に天然に存在する割合 (約 0.016 原子% の重水素の天然存在度) よりも多い最小重水素結合を有する。一部の実施形態では、化合物中で重水素を有すると指定される任意の位置は、重水素化部位で少なくとも 10 原子%、少なくとも 20 原子%、少なくとも 25 原子%、少なくとも 30 原子%、少なくとも 40 原子%、少なくとも 45 原子%、少なくとも 50 原子%、少なくとも 60 原子%、少なくとも 70 原子%、少なくとも 80 原子%、少なくとも 90 原子%、少なくとも 95 原子%、少なくとも 99 原子% の最小重水素組み込みを有する。

20

【0355】

一部の実施形態では、医薬組成物は、薬学的に許容可能な賦形剤と、少なくとも 2 つの 5-HT_{2A} 受容体作動薬 (本明細書では「活性作動薬混合物」と称される) とを含む。そのような医薬組成物は、同じ剤形で併用薬物療法を投与することが望ましい場合、任意に 1 つ以上の NMDA 受容体拮抗薬を更に含み得る。

30

【0356】

一部の実施形態では、医薬組成物は、(i) DMT-d₁₀、すなわち、2-(1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1,1,2,2-d₄ 又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグ、(ii) DMT-d₉、すなわち、2-(1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1,1,2,2-d₃ 及び 2-(1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1,1,2-d₃ のうちの 1 つ以上、又はその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、若しくはプロドラッグ、並びに任意に、(iii) DMT-d₈、すなわち、2-(1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1,1-d₂、2-(1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-2,2-d₂、及び 2-(1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1,2-d₂ のうちの 1 つ以上、又はその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、若しくはプロドラッグを含む活性作動薬混合物を含む。一部の実施形態では、活性作動薬混合物は、活性作動薬混合物の総重量に基づき、60 重量%~99 重量%、60 重量%~98 重量%、65 重量%~97 重量%、70 重量%~96 重量%、75 重量%~95 重量%、80 重量%~94 重量%、85 重量%~93 重量%、90 重量%~92 重量%、又はその間の任意の範囲の (i) DMT-d₁₀、すなわち、2-(1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1,1,2,2-d₄、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを含む。

40

50

一部の実施形態では、活性作動薬混合物は、活性作動薬混合物の総重量に基づき、合計で1重量%～40重量%、2重量%～40重量%、3重量%～35重量%、4重量%～30重量%、5重量%～25重量%、6重量%～20重量%、7重量%～15重量%、8重量%～10重量%、又はその間の任意の範囲の(i i) DMT-d₉、すなわち、2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 2, 2-d₃及び2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2-d₃のうちの1つ以上、又はそれらの薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、若しくはプロドラッグを含む。一部の実施形態では、活性作動薬混合物は、活性作動薬混合物の総重量に基づき、合計で、0重量%～10重量%未満、5重量%未満、3重量%未満、2重量%未満、1重量%未満、0.5重量%未満、0.25重量%未満、又はそれらの間の任意の範囲の(i i i) DMT-d₈、すなわち、2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1-d₂、2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-2, 2-d₂、及び2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 2-d₂のうちの1つ以上、又はそれらの薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、若しくはプロドラッグを含む。一部の実施形態では、活性作動薬混合物は、(i) DMT-d₁₀、すなわち、2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグ、並びに(i i) DMT-d₉、すなわち、2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 2, 2-d₃及び2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2-d₃のうちの1つ以上、又はその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、若しくはプロドラッグからなるか、又はそれから本質的になる。

10

20

30

40

50

【0357】

一部の実施形態では、医薬組成物は、(i) 5-MeO-DMT-d₁₀、すなわち、2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグ、(i i) 5-MeO-DMT-d₉、すなわち、2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 2, 2-d₃及び2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2-d₃のうちの1つ以上、又はその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、若しくはプロドラッグ、並びに任意に、(i i i) 5-MeO-DMT-d₈、すなわち、2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1-d₂、2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-2, 2-d₂、及び2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 2-d₂のうちの1つ以上、又はその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、若しくはプロドラッグを含む活性作動薬混合物を含む。一部の実施形態では、活性作動薬混合物は、活性作動薬混合物の総重量に基づき、60重量%～99重量%、60重量%～98重量%、65重量%～97重量%、70重量%～96重量%、75重量%～95重量%、80重量%～94重量%、85重量%～93重量%、90重量%～92重量%、又はその間の任意の範囲の(i) 5-MeO-DMT-d₁₀、すなわち、2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを含む。一部の実施形態では、活性作動薬混合物は、活性作動薬混合物の総重量に基づき、合計で1重量%～40重量%、2重量%～40重量%、3重量%～35重量%、4重量%～30重量%、5重量%～25重量%、6重量%～20重量%、7重量%～15重量%、8重量%～10重量%、又はその間の任意の範囲の(i i) 5-MeO-DMT-d₉、すなわち、2-(5

-メトキシ-1 H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1
 -アミン-1, 2, 2-d₃ 及び 2-(5-メトキシ-1 H-インドール-3-イル)-
 N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2-d₃ のうちの1つ以上
 、又は薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又はそのプロドラッグを含む。一部の実施形態
 では、活性作動薬混合物は、活性作動薬混合物の総重量に基づき、合計で、0重量%~1
 0重量%未満、5重量%未満、3重量%未満、2重量%未満、1重量%未満、0.5重量
 %未満、0.25重量%未満、又はそれらの間の任意の範囲の(iii) 5-MeO-D
 MT-d₈、すなわち、2-(5-メトキシ-1 H-インドール-3-イル)-N, N-
 ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1-d₂、2-(5-メトキシ-1 H-
 インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-2, 2-
 d₂、及び 2-(5-メトキシ-1 H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-
 d₃)エタン-1-アミン-1, 2-d₂ のうちの1つ以上、又はそれらの薬学的に許
 容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、若しくはプロドラッグを含む。一部の実施形態では
 、活性作動薬混合物は、(i) 5-MeO-DMT-d₁₀、すなわち、2-(5-メト
 キシ-1 H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミ
 ン-1, 1, 2, 2-d₄、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、若しくはプロド
 ラッグ、並びに(iii) 5-MeO-DMT-d₉、すなわち、2-(5-メトキシ-1
 H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1,
 2, 2-d₃ 及び 2-(5-メトキシ-1 H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(
 メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2-d₃ のうちの1つ以上、又はその薬学
 的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、若しくはプロドラッグからなるか、又はそれ
 から本質的になる。

10

20

【0358】

一部の実施形態では、医薬組成物は、(i) 5-MeO-DMT-d₁₃、すなわち、
 2-(5-(メトキシ-d₃)-1 H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-
 d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄、又はその薬学的に許容可能な塩、
 溶媒和物、若しくはプロドラッグ、(iii) 5-MeO-DMT-d₁₂、すなわち、2-
 (5-(メトキシ-d₃)-1 H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-
 d₃)エタン-1-アミン-1, 2, 2-d₃ 及び 2-(5-(メトキシ-d₃)-1 H-
 インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1,
 2-d₃ のうちの1つ以上、又はその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、
 若しくはプロドラッグ、並びに任意に、(iii) 5-MeO-DMT-d₁₁、すなわ
 ち、2-(5-(メトキシ-d₃)-1 H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メ
 チル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1-d₂、2-(5-(メトキシ-d₃)-1 H-
 インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-2,
 2-d₂、及び 2-(5-(メトキシ-d₃)-1 H-インドール-3-イル)-N, N-
 ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 2-d₂ のうちの1つ以上、又はその
 薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、若しくはプロドラッグを含む活性作動薬
 混合物を含む。一部の実施形態では、活性作動薬混合物は、活性作動薬混合物の総重量に
 基づき、60重量%~99重量%、60重量%~98重量%、65重量%~97重量%、
 70重量%~96重量%、75重量%~95重量%、80重量%~94重量%、85重量
 %~93重量%、90重量%~92重量%、又はその間の任意の範囲の(i) 5-MeO
 -DMT-d₁₃、すなわち、2-(5-(メトキシ-d₃)-1 H-インドール-3-
 イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄、又
 はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを含む。一部の実施形態で
 は、活性作動薬混合物は、活性作動薬混合物の総重量に基づき、合計で1重量%~40重
 量%、2重量%~40重量%、3重量%~35重量%、4重量%~30重量%、5重量%
 ~25重量%、6重量%~20重量%、7重量%~15重量%、8重量%~10重量%、
 又はその間の任意の範囲の(iii) 5-MeO-DMT-d₁₂、すなわち、2-(5-
 (メトキシ-d₃)-1 H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エ

30

40

50

タン-1-アミン-1, 2, 2-d₃及び2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2-d₃のうちの1つ以上、又は薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又はそのプロドラッグを含む。一部の実施形態では、活性作動薬混合物は、活性作動薬混合物の総重量に基づき、合計で、0重量%~10重量%未満、5重量%未満、3重量%未満、2重量%未満、1重量%未満、0.5重量%未満、0.25重量%未満、又はそれらの間の任意の範囲の(i i) 5-MeO-DMT-d₁₁、すなわち、2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1-d₂、2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-2, 2-d₂、及び2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 2-d₂のうちの1つ以上、又はそれらの薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、若しくはプロドラッグを含む。一部の実施形態では、活性作動薬混合物は、(i) 5-MeO-DMT-d₁₃、すなわち、2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグ、並びに(i i) 5-MeO-DMT-d₁₂、すなわち、2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 2, 2-d₃及び2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2-d₃のうちの1つ以上、又はその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、若しくはプロドラッグからなるか、又はそれから本質的になる。

10

20

【0359】

一部の実施形態では、医薬組成物は、(i) 5-MeO-DMT-d₅、すなわち、2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジメチルエタン-1-アミン-1, 1-d₂及び2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジメチルエタン-1-アミン-2, 2-d₂のうちの1つ以上、又はそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグ、(i i) 5-MeO-DMT-d₄、すなわち、2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジメチルエタン-1-アミン-1-d及び2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジメチルエタン-1-アミン-2-dのうちの1つ以上、又はその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、若しくはプロドラッグ、並びに任意に、(i i i) 5-MeO-DMT-d₃、すなわち、2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジメチルエタン-1-アミン、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物若しくはプロドラッグを含む活性作動薬混合物を含む。一部の実施形態では、活性作動薬混合物は、活性作動薬混合物の総重量に基づき、合計で60重量%~99重量%、60重量%~98重量%、65重量%~97重量%、70重量%~96重量%、75重量%~95重量%、80重量%~94重量%、85重量%~93重量%、90重量%~92重量%、又はその間の任意の範囲の(i) 5-MeO-DMT-d₅、すなわち、2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジメチルエタン-1-アミン-1, 1-d₂及び2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジメチルエタン-1-アミン-2, 2-d₂のうちの1つ以上、又は薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又はそのプロドラッグを含む。一部の実施形態では、活性作動薬混合物は、活性作動薬混合物の総重量に基づき、合計で1重量%~40重量%、2重量%~40重量%、3重量%~35重量%、4重量%~30重量%、5重量%~25重量%、6重量%~20重量%、7重量%~15重量%、8重量%~10重量%、又はその間の任意の範囲の(i i) 5-MeO-DMT-d₄、すなわち、2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジメチルエタン-1-アミン-1-d及び2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジメチルエタン-1-アミン-2-dのうちの1つ以上、

30

40

50

又はそれらの薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、若しくはプロドラッグを含む。一部の実施形態では、活性作動薬混合物は、活性作動薬混合物の総重量に基づき、0重量%～10重量%未満、5重量%未満、3重量%未満、2重量%未満、1重量%未満、0.5重量%未満、0.25重量%未満、又はそれら間の任意の範囲の(iii) 5-MeO-DMT-d₃、すなわち、2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグを含む。一部の実施形態では、活性作動薬混合物は、(i) 5-MeO-DMT-d₅、すなわち、2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン-1,1-d₂及び2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン-2,2-d₂のうちの1つ以上、又はそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグ、並びに(ii) 5-MeO-DMT-d₄、すなわち、2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン-1-d及び2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン-2-dのうちの1つ以上、又はその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、若しくはプロドラッグからなるか、又はそれから本質的になる。

10

【0360】

一部の実施形態では、活性作動薬混合物を構成する2つ以上の5-HT_{2A}受容体作動薬の各々は、薬学的に許容可能な塩の形態である。一部の実施形態では、活性作動薬混合物を構成する2つ以上の5-HT_{2A}受容体作動薬の各々は、フマル酸塩の形態である。一部の実施形態では、活性作動薬混合物を構成する2つ以上の5-HT_{2A}受容体作動薬の各々は、安息香酸塩の形態である。一部の実施形態では、活性作動薬混合物を構成する2つ以上の5-HT_{2A}受容体作動薬の各々は、サリチル酸塩の形態である。一部の実施形態では、活性作動薬混合物を構成する2つ以上の5-HT_{2A}受容体作動薬の各々は、コハク酸塩の形態である。

20

【0361】

5-HT_{2A}受容体作動薬、及び同様にNMDA受容体拮抗薬は、エナンチオマー的に純粋な形態で、又はラセミ混合物として医薬組成物中に存在し得る。本明細書に記載されるように、ラセミ活性成分は、異性体の1つのモル比(約48～約52モル%、又は約1:1比)に基づいて、R-及びS-立体異性体の約50%を含有し得る。一部の実施形態では、医薬組成物は、別々に産生されたR-及びS-立体異性体の化合物をほぼ等しいモル比(例えば、約48～52%)で組み合わせるから形成されてもよい。一部の実施形態では、医薬組成物は、R-及びS-立体異性体の別個の化合物の混合物を異なる比率で含み得る。一部の実施形態では、医薬組成物は、過剰(50%を超える)のR-エナンチオマーを含む。R/Sの好適なモル比は、約1.5:1、2:1、3:1、4:1、5:1、10:1、又はそれ以上であり得る。一部の実施形態では、医薬組成物は、R/Sについて提供される比が逆転した、過剰のS-エナンチオマーを含有することができる。他の好適な量のR/Sを選択することもできる。例えば、R-エナンチオマーは、濃縮され得、例えば、少なくとも約55%～100%、又は少なくとも65%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、約95%、約98%、又は100%の量で存在し得る。一部の実施形態では、S-エナンチオマーは、例えば、少なくとも約55%～100%、又は少なくとも65%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、約95%、約98%、又は100%の量で濃縮され得る。これら全ての例示的な実施形態間の比、並びにそれらよりも大きい比及び小さい比は、依然として本開示の範囲内に含まれる。

30

40

【0362】

医薬組成物は、1つ以上の結晶性多形を含む、5-HT_{2A}受容体作動薬の1つ以上の結晶性形態で製剤化されてもよい。一部の実施形態では、医薬組成物は、結晶性多形体の混合物を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、単結晶の多形体を含む。医薬組成物

50

は、1つ以上の非晶質多形を含む、5-HT_{2A}受容体作動薬の1つ以上の非晶質形態で製剤化されてもよい。一部の実施形態では、医薬組成物は、非結晶性多形体の混合物を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、単一の非結晶性多形体を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、結晶性及び非結晶性多形体の混合物を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、5-HT_{2A}受容体作動薬の高純度の結晶性形態を含む。例えば、医薬組成物は、5-HT_{2A}受容体作動薬を含んでもよく、医薬組成物中に存在する5-HT_{2A}受容体作動薬の少なくとも90重量%、少なくとも95重量%、少なくとも99重量%、又は少なくとも99.5重量%は、例えば、X線粉末回折及び／又はDSCによって決定される結晶性形態である。

【0363】

5-HT_{2A}受容体作動薬及びNMDA受容体拮抗薬は、単一の医薬組成物中で組み合わされてもよい。一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬及びNMDA受容体拮抗薬（例えば、亜酸化窒素、キセノン、及び／又はアルゴン）の両方は、吸入に適合する単一の医薬組成物中で、好ましくはエアロゾル（例えば、ミスト）形態で、一緒に投与される。一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬及びNMDA受容体拮抗薬（例えば、亜酸化窒素、キセノン、及び／又はアルゴン）の両方が溶液中で製剤化され、次いで、これがエアロゾル化され、投与される。1つの非限定的な例では、5-HT_{2A}受容体作動薬及び亜酸化窒素は、水溶液中で製剤化されてもよく、亜酸化窒素は溶解ガスとして存在する。次いで、溶液中に溶解された5-HT_{2A}受容体作動薬及び亜酸化窒素の液滴を含有するエアロゾル、好ましくはミストを発生させてもよく、液滴は、酸素又は空気などの気相中に分散される。次いで、液相中で5-HT_{2A}受容体作動薬及びNMDA受容体拮抗薬の両方を組み合わせたエアロゾルを、吸入を介して患者に投与してもよい。一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬及びNMDA受容体拮抗薬（例えば、ケタミン）の両方は、経皮又は皮下投与に適合する単一の医薬組成物、例えば、経皮パッチで、一緒に投与される。

【0364】

一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬及びNMDA受容体拮抗薬は、別個の医薬組成物として投与される。別個の医薬組成物中にある場合、併用薬物療法は、キット内に一緒に提供／パッケージングされてもよい。5-HT_{2A}受容体作動薬は、第1の医薬組成物を形成するために第1の薬学的に許容可能な賦形剤とともに製剤化されてもよく、NMDA受容体拮抗薬は、第2の薬学的に許容可能な賦形剤とともに製剤化されて、第2の医薬組成物を形成してもよい。5-HT_{2A}受容体作動薬を含む第1の組成物及びNMDA受容体拮抗薬を含む第2の組成物は、同時又は連続的に投与されてもよい。一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬（例えば、DMT、5-MeO-DMT、DMT-d₁₀、5-MeO-DMT-d₁₀など）を含有する第1の医薬組成物は、静脈内投与、筋肉内投与、又は皮下投与などの非経口送達に適合され、NMDA受容体拮抗薬（例えば、亜酸化窒素、キセノン、及び／又はアルゴン）を含有する第2の医薬組成物は、治療用ガス混合物などの吸入投与に適合される。

【0365】

一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬及びNMDA受容体拮抗薬は、別個に製剤化されるが、投与直前に単一の医薬組成物に組み合わされる。1つの非限定的な例では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、溶液として製剤化されてもよく、一方でNMDA受容体拮抗薬（例えば、亜酸化窒素、キセノン、及び／又はアルゴン）は、治療用ガス混合物中で製剤化されてもよい。次いで、溶液中に溶解された5-HT_{2A}受容体作動薬の液滴を含有するエアロゾル、好ましくはミストを発生させてもよく、液滴は、NMDA受容体拮抗薬を含有する治療用ガス混合物の気相中に分散される。次いで、5-HT_{2A}受容体作動薬及びNMDA受容体拮抗薬の両方を組み合わせたエアロゾルを、吸入を介して患者に投与してもよい。別の非限定的な例では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、溶液として製剤化されてもよく、一方でNMDA受容体拮抗薬（例えば、亜酸化窒素、キセノン、及び／又はアルゴン）は、治療用ガス混合物中で製剤化されてもよい。次いで、溶液中に溶解

された5-HT_{2A}受容体作動薬の液滴を含有するエアロゾル、好ましくはミストを発生させてもよく、液滴は、加熱されたヘリオックス混合物などの気相中に分散される。次いで、加熱されたヘリオックス混合物の気相中に分散された5-HT_{2A}受容体作動薬を含有するエアロゾルを、NMDA受容体拮抗薬を含有する治療用ガス混合物と組み合わせて、吸入を介して患者に投与してもよい。

【0366】

「薬学的に許容可能な賦形剤」は、連邦若しくは州政府の規制機関によって承認されたか、又はヒトなどの哺乳動物における使用のために米国薬局方若しくは他の一般的に認められた薬局方に記載されている賦形剤であり得る。本明細書の用語「賦形剤」は、本開示の5-HT_{2A}受容体作動薬及び／又はNMDA受容体拮抗薬が哺乳動物への投与用に製剤化されるビヒクル、希釈剤、アジュバント、担体、又は任意の他の補助成分若しくは支持成分を指す。そのような薬学的に許容可能な賦形剤は、石油、動物、植物、又はピーナツ油、ダイズ油、鉱油、ゴマ油などの合成起源のものを含む、水及び油などの液体であってもよい。薬学的に許容可能な賦形剤は、水、生理食塩水、ジュース（例えば、フルーツジュース）、アカシアゴム、ゼラチン、デンプンペースト、タルク、ケラチン、コロイダルシリカ、尿素などであり得る。薬学的に許容可能な賦形剤としては、例えば、吸入を介した投与用の担体として機能するように、一種以上のガスを含んでもよい。更に、補助剤、安定化剤、増粘剤、潤滑剤、味覚マスキング剤、着色剤、及び他の薬学的添加剤が、例えば本明細書において以下に明記されるものなどの開示された組成物に含まれ得る。一部の実施形態では、薬学的に許容可能な賦形剤は、吸入を介した投与に有用な担体である。一部の実施形態では、薬学的に許容可能な賦形剤は、以下で更に詳細に説明されるエアロゾル担体である。一部の実施形態では、薬学的に許容可能な賦形剤は、静脈内投与、筋肉内投与、又は皮下投与を介した非経口投与に有用である。一部の実施形態では、薬学的に許容可能な賦形剤は、経皮投与に有用である。

【0367】

一部の実施形態では、医薬組成物は、医薬組成物の総重量に対して、0.1～99.9999重量%、好ましくは1～99.9999重量%、好ましくは5～99.99重量%、好ましくは10～99.9重量%、好ましくは15～99重量%、好ましくは20～90重量%、好ましくは30～85重量%、好ましくは40～80重量%、好ましくは50～75重量%、好ましくは60～70重量%の薬学的に許容可能な賦形剤を含有する。

【0368】

医薬組成物は、カプセル、錠剤、ピル、ペレット、のどあめ、粉末、顆粒、シロップ、エリキシル剤、溶液、懸濁液、乳剤、座薬、又はそれらの徐放性製剤、又は哺乳動物への投与に好適な任意の他の形態の形態を取ることができる。一部の例では、医薬組成物は、ヒトへの経口投与、静脈内投与、皮下投与、筋肉内投与、皮内投与、経皮投与、又は吸入投与、又は本明細書に記載の他の投与経路に適合した医薬組成物として、日常的な手順に従い、投与用に製剤化される。好適な薬学的に許容可能な賦形剤の例及びその製剤方法は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Alfonso R. Gennaro ed., Mack Publishing Co. Easton, Pa., 19th ed., 1995, Chapters 86, 87, 88, 91, and 92に記述があり、これは参照により本明細書に組み込まれる。賦形剤の選択は、特定の活性成分によって、並びに組成物を投与するために使用される特定の方法によって、部分的に決定される。したがって、医薬組成物の多種多様な好適な製剤がある。液体形態の調製物には、溶液及びエマルジョンが含まれ、例えば、水、水／プロピレングリコール溶液、粘性のある水溶液／懸濁液、又は有機溶媒である。哺乳動物に投与されるとき、本開示の化合物及び組成物、並びに薬学的に許容可能な賦形剤は、滅菌されていてもよい。一部の例では、例えば、対象化合物が、非経口的に（例えば、静脈内に）又は吸入を介して投与されるとき、例えば、水、生理食塩水、粘性のある水溶液／懸濁液、及び水性デキストロース及びグリセロール溶液などの水性媒体が、ビヒクルとして用いられる。

【0369】

以下に記載されるように、本開示の医薬組成物は、以下のために適合されたものを含む、固体、半固体、又は液体形態での投与のために特別に製剤化され得る：

A．経口投与、例えば、ドレンチ（水溶液又は非水溶液又は懸濁液）、錠剤、フィルム、又はカプセル、例えば、口腔、舌下、及び全身吸収を標的とするもの、ポーラス、粉末、顆粒、シロップ、舌への適用のためのペーストなど；

B．非経口投与、例えば、粘性のある水溶液／懸濁液又はデポ効果を生じる他を含む、滅菌溶液又は懸濁液、又は徐放性製剤としての、例えば、皮下、皮内、筋肉内、静脈内、又は硬膜外注射など；

C．局所適用／経皮投与、例えば、クリーム、軟膏、若しくは皮膚に適用される制御放出パッチ若しくはスプレーとして、又は例えば、水性若しくは非水溶液、懸濁液、リポソーム分散、エマルジョン、マイクロエマルジョン、若しくはゾル－ゲルなどの開口部及び／若しくは鼻腔内などの粘膜表面への適用、例えば、ペッサリー、クリーム、若しくはフォームとしての膣内若しくは直腸内への；

D．遅延された、延長された、長期化した、持続化した、脈動した、制御された、加速された、高速な、標的化された、プログラムされた放出を含む放出調節剤形、及び胃内保持剤形、これらの放出調節剤形は、当業者に既知の従来の方及び技術に従って調製することができる（Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra; Modified-Release Drug Delivery Technology, Rathbone et al., eds., Drugs and the Pharmaceutical Science, Marcel Dekker, Inc.: New York, N.Y., 2002; Vol. 126を参照されたい）；並びに、

E．吸入投与、例えばエアロゾル、好ましくはミスト。

【0370】

任意の開示された医薬組成物のタンパー耐性剤形／パッケージが企図される。

【0371】

A．経口投与

本明細書に開示される医薬組成物は、腸／胃送達経路並びに頬側、舌側、及び舌下投与などの口腔内経路の両方を含む、経口投与用の固体、半固体、又は液体剤形で提供され得る。好適な経口剤形としては、錠剤、カプセル、ピル、トローチ（troche）、トローチ（lozenge）、トローチ（pastille）、カシェ、ペレット、薬用チューインガム、顆粒、原末、発泡性若しくは非発泡性の粉末又は顆粒、溶液、エマルジョン、懸濁液、溶液、オブラート、スプリングル、エリキシル剤、及びシロップが含まれるが、これらに限定されない。本開示の経口剤形は、脱アミノ化／酸化プロセスなどのモノアミンオキシダーゼ（MAO）酵素によって媒介される酵素分解を最小化することによって、本明細書に開示される化合物、例えば、5-HT_{2A}受容体作動薬の経口生物学的利用能を改善するために、モノアミンオキシダーゼA型（RIMA）の可逆的阻害剤を含むMAO阻害剤で任意に製剤化され得る。活性成分及び任意のMAO阻害剤に加えて、医薬組成物は、結合剤、充填剤、希釈剤、崩壊剤、湿潤剤、滑沢剤、流動促進剤、着色剤、色素移行阻害剤、甘味剤、防腐剤、酸化防止剤、溶解保護剤、安定化剤、可溶化剤、錯化剤、及び香味剤を含むがこれらに限定されない、1つ以上の薬学的に許容可能なビヒクルを含有し得る。

【0372】

結合剤又は造粒剤は、錠剤に凝集性を付与し、圧縮後に錠剤が無傷のままであることを保証する。好適な結合剤又は造粒剤としては、デンプン、例えば、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、及びアルファ化デンプン（例えば、STARCH 1500）；ゼラチン；糖類、例えば、スクロース、グルコース、デキストロース、モラセス、及びラクトース；天然及び合成ゴム、例えば、アカシア、アルギン酸、アルギネート、アイリッシュモスの抽出物、Panwarゴム、ガッティゴム、イサゴールハスクの粘液、カルボ

キシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン（PVP）、ビーゴム、カラマツアラボガラクトン（larch arabogalactan）、粉末トラガカント、及びグアーゴム；セルロース、例えば、エチルセルロース、酢酸セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）；微結晶性セルロース、例えば、AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105（FMC Corp.、Marcus Hook, Pa.）；並びにそれらの混合物が含まれるが、これらに限定されない。

【0373】

10

好適な充填剤としては、タルク、炭酸カルシウム、微結晶性セルロース、粉末セルロース、デキストレート、カオリン、マンニトール、ケイ酸、ソルビトール、デンプン、アルファ化デンプン、及びそれらの混合物が含まれるが、これらに限定されない。結合剤又は充填剤は、本明細書に開示される医薬組成物中に約50～約99%重量で存在し得る。

【0374】

好適な希釈剤としては、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、ラクトース、ソルビトール、スクロース、イノシトール、セルロース、カオリン、マンニトール、塩化ナトリウム、乾燥デンプン、及び粉糖が含まれるが、これらに限定されない。マンニトール、ラクトース、ソルビトール、スクロース、及びイノシトールなどの特定の希釈剤は、十分な量で存在すると、一部の圧縮錠剤に咀嚼により口の中で崩壊できる特性を付与することができる。このような圧縮錠剤は、咀嚼錠として使用することができる。

20

【0375】

好適な崩壊剤としては、寒天；ベントナイト；セルロース、例えば、メチルセルロース及びカルボキシメチルセルロース；木製品；天然スポンジ；カチオン交換樹脂；アルギン酸；ゴム、例えば、グアーゴム及びビーゴムHV；柑橘類の果肉；架橋セルロース、例えば、クロスカルメロース；架橋ポリマー、例えば、クロスポビドン；架橋デンプン；炭酸カルシウム；微結晶性セルロース、例えば、デンプングリコール酸ナトリウム；ポラクリリンカリウム；デンプン、例えば、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、タピオカデンプン、及びアルファ化デンプン；粘土；アライン；並びにそれらの混合物が含まれるが、これらに限定されない。本明細書に開示される医薬組成物中の崩壊剤の量は、製剤の種類に応じて異なり、当業者に容易に認識される。本明細書に開示される医薬組成物は、例えば、約0.5～約15重量%、又は約1～約5重量%の崩壊剤を含み得る。

30

【0376】

好適な滑沢剤としては、ステアリン酸カルシウム；ステアリン酸マグネシウム；鉱油；軽鉱油；グリセリン；ソルビトール；マンニトール；グリコール、例えば、グリセロールベヘネート及びポリエチレングリコール（PEG）；ステアリン酸；ラウリル硫酸ナトリウム；タルク；ピーナッツ油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、及び大豆油を含む、水素添加植物油；ステアリン酸亜鉛；オレイン酸エチル；ラウリン酸エチル；寒天；デンプン；リコポジウム；シリカ又はシリカゲル、例えば、AEROSIL（登録商標）200（W. R. Grace Co.、Baltimore, Md.）及びCAB-O-SIL（登録商標）（Cabot Co.、Boston, Mass.）；並びに、それらの混合物が含まれるが、これらに限定されない。本明細書に開示される医薬組成物は、例えば、約0.1～約5重量%の滑沢剤を含み得る。

40

【0377】

好適なグリダントには、コロイド状二酸化ケイ素、CAB-O-SIL（登録商標）（Cabot Co. of Boston, Mass.）、及びアスベストを含まないタルクが含まれる。

【0378】

着色剤には、承認済み、認証済み、水溶性のFD&C染料、及びアルミナ水和物に懸濁された不溶性FD&C染料、並びにそれらの着色レーキ及び混合物のいずれかが含まれる

50

。着色レーキは、水溶性色素の重金属水和酸化物への吸着による結合体であり、色素の不溶性形態をもたらす。

【0379】

香味剤には、果物などの植物から抽出された天然香料、並びに例えばペパーミント及びメチルサリチル酸などの好ましい味覚を生じる化合物の合成ブレンドが含まれる。

【0380】

甘味剤には、スクロース、ラクトース、マンニトール、シロップ、グリセリン、及び人工甘味剤、例えば、サッカリン及びアスパルテムが含まれる。

【0381】

好適な乳化剤としては、ゼラチン、アカシア、トラガカント、ベントナイト、及び界面活性剤、例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート（T W E E N（登録商標）20）、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート80（T W E E N（登録商標）80）、及びオレイン酸トリエタノールアミンが含まれる。

【0382】

懸濁剤及び分散剤としては、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ペクチン、トラガカント、ビーゴム、アカシア、カルボメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及びポリビニルピロリドンが含まれる。

【0383】

防腐剤には、グリセリン、メチル及びプロピルパラベン、安息香酸、安息香酸ナトリウム、並びにアルコールが含まれる。

【0384】

湿潤剤としては、モノステアリン酸プロピレングリコール、モノオレイン酸ソルビタン、モノラウリン酸ジエチレングリコール、及びポリオキシエチレンラウリルエーテルが含まれる。

【0385】

溶剤としては、グリセリン、ソルビトール、エチルアルコール、及びシロップが含まれる。乳剤に利用される非水性液体の例としては、鉱油及び綿実油が含まれる。有機酸には、クエン酸及び酒石酸が含まれる。二酸化炭素の供給源には、炭酸水素ナトリウム及び炭酸ナトリウムが含まれる。

【0386】

多くの賦形剤は、同じ製剤内であっても複数の機能を果たし得ることを理解されたい。

【0387】

本明細書に開示される医薬組成物は、圧縮錠剤、錠剤粉碎剤、咀嚼トローチ、急速溶解錠剤、多重圧縮錠剤、又は腸溶性コーティング錠、糖衣錠、又はフィルムコーティング錠として製剤化され得る。腸溶性コーティング錠は、胃酸の作用に抵抗するが、腸内で溶解又は崩壊する物質でコーティングされた圧縮錠剤であり、したがって活性成分を胃の酸性環境から保護する。腸溶性コーティングには、脂肪酸、脂肪、フェニルサリチレート、ワックス、シェラック、アンモニア化シェラック、及び酢酸フタル酸セルロースが含まれるが、これらに限定されない。糖衣錠は、糖衣で囲まれた圧縮錠剤であり、不快な味覚又は臭気を覆い、錠剤を酸化から保護するのに有益であり得る。フィルムコーティング錠は、水溶性材料の薄い層又はフィルムで覆われた圧縮錠剤である。フィルムコーティングには、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリエチレングリコール4000、及び酢酸フタル酸セルロースが含まれるが、これらに限定されない。フィルムコーティングは、糖衣と同じ一般特性を付与する。複数の圧縮錠剤は、2つ以上の圧縮サイクルで製造された圧縮錠剤であり、層状錠剤、及び圧縮コーティング又は乾燥コーティング錠剤が含まれる。

【0388】

錠剤剤形は、粉末、結晶性、又は顆粒形態の活性成分から、単独で、又は結合剤、崩壊剤、放出制御ポリマー、滑沢剤、希釈剤、及び／又は着色剤を含む、本明細書に記載の1つ以上の賦形剤と組み合わせて調製され得る。香味剤及び甘味剤は、咀嚼錠剤及びトロー

10

20

30

40

50

チの形成に特に有用である。

【0389】

本明細書に開示される医薬組成物は、ゼラチン、メチルセルロース、デンプン、又はアルギン酸カルシウムから作製され得る、軟性又は硬性カプセルとして製剤化され得る。乾燥充填カプセル（DFC）としても知られる硬性ゼラチンカプセルは、2つの仕切られた部分からなり、一方が他方を覆って滑り込むため、活性成分を完全に封入する。軟質弾性カプセル（SEC）は、グリセリン、ソルビトール、又は類似のポリオールの添加によって可塑化されるゼラチンシェルなどの軟質の球状シェルである。軟質ゼラチンシェルは、微生物の成長を防止するための防腐剤を含有してもよい。好適な防腐剤は、メチルパラベン及びプロピルパラベン、並びにソルビン酸を含む、本明細書に記載のものである。本明細書に開示される液体、半固体、及び固体剤形は、カプセル内に封入されてもよい。好適な液体及び半固体剤形には、プロピレンカーボネート、植物油、又はトリグリセリドの溶液及び懸濁液が含まれる。カプセルはまた、活性成分の溶解を改変又は維持するために、当業者によって既知であるようにコーティングされてもよい。

10

【0390】

一部の実施形態では、本開示の医薬組成物は、口腔内崩壊錠（ODT）（急速崩壊性錠剤、口腔内崩壊性錠剤、又は急速分散性錠剤とも呼ばれることもある）、又は口腔内分散性フィルム（ODF）（又はオブラート）を含む口腔内分散性剤形（ODx）であり得る。かかる剤形は、例えば、口腔の粘膜内層を通して口腔内／経粘膜投与される場合、例えば、頬側、舌側、及び舌下投与の場合、胃腸管を介した経口投与と比較して生物学的利用能が増加し、より迅速に発現し、活性成分の胃前吸収を可能にする。

20

【0391】

一部の実施形態では、口腔内分散性剤形は、舌下で崩壊／溶解する舌下剤形であり、それによって、内容物（例えば、本開示の化合物）は、舌の下の粘膜を通して吸収され、そこで静脈循環に入る。一部の実施形態では、舌下剤形は、舌の下で崩壊／溶解され、それによって、唾液と混合されると、溶液、シロップ又はペーストなどの液体剤形又は半固体剤形へと転換され、続いて嚥下される。一部の実施形態では、口腔内分散性剤形は、口腔で崩壊／溶解する口腔剤形であり、それによって、内容物（例えば、本開示の化合物）は、口腔粘膜を通して吸収され、そこで静脈循環に入る。一部の実施形態では、口腔剤形は、口腔で崩壊／溶解され、それによって、唾液と混合されると、溶液、シロップ又はペーストなどの液体剤形又は半固体剤形へと転換され、続いて嚥下される。

30

【0392】

口腔内崩壊錠は、凍結乾燥（凍結乾燥）、成型、噴霧乾燥、大量押出成形、又は圧縮などの異なる技術によって調製することができる。口腔内崩壊錠は、凍結乾燥によって調製されることが好ましい。一部の実施形態では、口腔内崩壊錠は、口腔内に受容された後、約90秒未満、約60秒未満、約30秒未満、約20秒未満、約10秒未満、約5秒未満、又は約2秒未満で崩壊する形態を指す。一部の実施形態では、口腔内崩壊錠は、口腔内に受容された後、約90秒未満、約60秒未満、又は約30秒未満で溶解する形態を指す。一部の実施形態では、口腔内崩壊錠は、口腔内に受容された後、約90秒未満、約60秒未満、約30秒未満、約20秒未満、約10秒未満、約5秒未満、又は約2秒未満で分散する形態を指す。一部の実施形態では、医薬組成物は、約30秒以下、約20秒以下、約10秒以下、約5秒以下、約2秒以下の米国薬局方（USP）崩壊試験<701>に従う崩壊時間を有する、口腔内崩壊錠（ODT）などの口腔内分散性剤形の形態である。米国薬局方（USP）崩壊試験<701>に従って、例えば、30分以内、20分以内、10分以内、5分以内、4分以内、3分以内、2分以内程度の持続放出に適合させた場合など、より長い崩壊時間を有する口腔内分散性剤形も企図される。

40

【0393】

一部の実施形態では、医薬組成物は、凍結乾燥ODTなどの凍結乾燥口腔内分散性剤形の形態である。一部の実施形態では、凍結乾燥口腔内分散性剤形（例えば、凍結乾燥ODT）は、マトリックス形成剤及び本明細書に記載されるような他の賦形剤、例えば、1つ

50

以上の凍結乾燥保護剤、防腐剤、酸化防止剤、安定化剤、可溶化剤、香味剤などを含有する薬剤の予め凍結された水性製剤からの水を昇華させることによって多孔質マトリックスを作製することによって作製される。一部の実施形態では、口腔内分散性剤形は、成功した製剤の開発を確実にするために協働する凍結乾燥マトリックス系の2つの成分フレームワークを含む。一部の実施形態では、第1の成分は、ゼラチン、デキストラン、アルギネート、及びマルトデキストリンなどの水溶性ポリマーである。この成分は、形状を維持し、剤形（結合剤）に機械的強度を提供する。一部の実施形態では、第2の成分は、スクロース、ラクトース、マンニトール、キシリトール、微結晶性セルロース、ニリン酸カルシウム、及び／又はデンプンなどのマトリックス支持／崩壊促進剤であり、これは、水溶性ポリマーによって提供される多孔質フレームワークを接着することによって作用し、口腔内分散性剤形の崩壊を促進する。一部の実施形態では、凍結乾燥口腔内分散性剤形（例えば、凍結乾燥ODT）は、ゼラチン及びマンニトールを含む。一部の実施形態では、凍結乾燥口腔内分散性剤形（例えば、凍結乾燥ODT）は、ゼラチン、マンニトールと、凍結保護剤、防腐剤、酸化防止剤、安定化剤、可溶化剤、香味剤などのうちの1つ以上とを含み、特にクエン酸について言及される。ODT製剤の非限定的な例は、Zydiss（登録商標）経口分散錠（Catalentから入手可能）である。一部の実施形態では、ODT製剤（例えば、Zydiss（登録商標）経口分散錠）は、1つ以上の水溶性ポリマー、例えば、ゼラチン、1つ以上のマトリックス材料、充填剤、又は希釈剤、例えば、マンニトール、活性成分、並びに任意に凍結保護剤、防腐剤、酸化防止剤、安定化剤、可溶化剤、及び／又は香味剤を含む。一部の実施形態では、ODT製剤（例えば、Zydiss（登録商標）経口分散錠）は、ゼラチン、マンニトール、活性成分、並びにクエン酸及び／又は酒石酸を含む。

10

20

【0394】

一部の実施形態では、医薬組成物は、凍結乾燥口腔内分散性フィルム（ODF）（又はオブラート）の形態である。一部の実施形態では、医薬組成物は、湿気、酸素、及び光を排除する特殊なパッケージによって長期保存のために保護された凍結乾燥ODFの形態である。一部の実施形態では、凍結乾燥ODFは、マトリックス形成剤及び本明細書に記載されるような他の溶媒、例えば、1つ以上の凍結保護剤、防腐剤、酸化防止剤、安定化剤、可溶化剤、香味剤などを含有する薬剤の予め凍結された水性製剤からの水を昇華させることによって多孔質マトリックスを作製することによって作製される。一部の実施形態では、凍結乾燥ODFは、薄い水溶性フィルムマトリックスを含む。一部の実施形態では、ODFは、成功した製剤の開発を確実にするために協働する凍結乾燥マトリックス系の2つの成分フレームワークを含む。一部の実施形態では、第1の成分は、ゼラチン、デキストラン、アルギネート、及びマルトデキストリンなどの水溶性ポリマーである。この成分は、形状を維持し、フィルム／オブラート（結合剤）に機械的強度を提供する。一部の実施形態では、第2の成分は、スクロース及びマンニトールなどのマトリックス支持／崩壊促進剤であり、これは、水溶性ポリマーによって提供される多孔質フレームワークを接着することによって作用し、オブラートの崩壊を促進する。一部の実施形態では、凍結乾燥ODFには、ゼラチン及びマンニトールが含まれる。一部の実施形態では、凍結乾燥ODFは、ゼラチン、マンニトールと、凍結保護剤、防腐剤、酸化防止剤、安定化剤、可溶化剤、香味剤などのうちの1つ以上とを含み、特にクエン酸について言及される。

30

40

【0395】

一部の実施形態では、ODF（又はオブラート）は、単層、二重層、又は三重層を含むことができる。一部の実施形態では、単層ODFは、活性成分及び1つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤を含む。一部の実施形態では、二重層ODFは、第1の層に可溶化剤などの1つ以上の賦形剤、及び第2の層に活性成分を含む。この構成により、活性成分を賦形剤とは別個に保存することができ、賦形剤及び活性成分が単層に含まれる場合と比較して、活性成分の安定性を増加させ、場合によっては組成物の保存寿命を増加させることができる。三重層ODFについては、層の各々は、異なってもよいし、上層及び下層など層のうちの2つが実質的に同じ組成を有していてもよい。一部の実施形態では、下層及び

50

上層は、活性成分を含むコア層を取り囲む。一部の実施形態では、下層及び上層は、可溶化剤などの1つ以上の賦形剤を含み得る。一部の実施形態では、下層及び上層は、同じ組成を有する。あるいは、下層及び上層は、異なる賦形剤又は異なる量の同じ賦形剤を含み得る。コア層は、典型的には、活性成分を含み、任意に1つ以上の賦形剤を含む。

【0396】

口腔内分散性剤形（ODx）に使用され得る薬学的に許容可能な賦形剤としては、限定されないが、凍結保護剤、防腐剤、抗酸化剤、安定化剤、可溶化剤、香味剤、シクロデキストリン、生体接着剤、透過剤／吸収促進剤、又は本明細書に列挙される他の薬学的に許容可能なビヒクルが挙げられる。

【0397】

薬学的に許容可能な凍結保護剤の例には、二糖類、例えば、スクロース及びトレハロース、アニオン性ポリマー、例えば、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリン（SBED）及びヒアルロン酸、並びにヒドロキシ化シクロデキストリンが含まれるが、これらに限定されない。

【0398】

薬学的に許容可能な防腐剤の例には、グリセリン、メチルパラベン、及びプロピルパラベン、安息香酸、安息香酸ナトリウム、及びアルコールが含まれるが、これらに限定されない。

【0399】

組成物の安定性を更に増強するために作用し得る薬学的に許容可能な抗酸化物質の例としては、（1）水溶性酸化防止剤、例えば、アスコルビン酸、システイン又はその塩（システイン塩酸塩）、重硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムなど、（2）油溶性抗酸化剤、例えば、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール（BHA）、ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）、レシチン、没食子酸プロピル、アルファートコフェロールなど、及び（3）金属キレート剤、例えば、クエン酸、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）、ソルビトール、酒石酸、リン酸など、が含まれる。

【0400】

薬学的に許容可能な安定化剤の例としては、脂肪酸、脂肪族アルコール、アルコール、長鎖脂肪酸エステル、長鎖エーテル、脂肪酸の親水性誘導体、ポリビニルピロリドン、ポリビニルエーテル、ポリビニルアルコール、炭化水素、疎水性ポリマー、吸湿性ポリマー、グリセリン、メチオニン、モノチオグリセリン、アスコルビン酸、クエン酸、ポリソルベート、アルギニン、シクロデキストリン、微結晶性セルロース、変性セルロース（例えば、カルボキシメチルセルロース、ナトリウム塩）、ソルビトール、及びセルロースゲルが含まれるが、これらに限定されない。

【0401】

薬学的に許容可能な可溶化剤（又は溶解補助剤）の例としては、クエン酸、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、フマル酸ステアリルナトリウム、メタクリル酸コポリマーLD、メチルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸ポリオキシシル40、精製シェラック、デヒドロ酢酸ナトリウム、フマル酸、DL-リンゴ酸、L-アスコルビルステアリン酸、L-アスパラギン酸、アジピン酸、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、アルギン酸プロピレングリコール、カゼイン、カゼインナトリウム、カルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルエチルセルロース、粉末寒天、グアーゴム、コハク酸、コポリビドン、酢酸フタル酸セルロース、酒石酸、ジオクチルスルホコハク酸ナトリウム、ゼイン、脱脂粉乳、トリオレイン酸ソルビタン、乳酸、乳酸アルミニウム、パルミチン酸アスコルビル、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース酢酸コハク酸塩、ポリオキシエチレン（105）ポリオキシプロピレン（5）グリコール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、ポリオキシシル35ヒマシ油、ポリ（4-スチレンスルホン酸ナトリウム）、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ポリビニルアルコール、マレイン酸、メタクリル酸コポリマーS、ラウロマクロゴール、硫酸、硫酸アルミニウム、リン酸、リン酸二水素カルシウム

10

20

30

40

50

、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム、ビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー、ラウロイルサルコシン酸ナトリウム、アセチルトリプトファン、メチル硫酸ナトリウム、エチル硫酸ナトリウム、ブチル硫酸ナトリウム、オクチル硫酸ナトリウム、デシル硫酸ナトリウム、テトラデシル硫酸ナトリウム、ヘキサデシル硫酸ナトリウム、及びオクタデシル硫酸ナトリウムが含まれるが、これらに限定されない。これらのうち、ODT製剤などの一部の実施形態では、クエン酸が好ましい。

【0402】

香味剤には、果物などの植物から抽出された天然香料、及び好ましい味覚及び味マスキング効果を生じる化合物の合成ブレンドが含まれる。香味剤の例としては、アスパルテーム、サッカリン（サッカリンのナトリウム、カリウム、又はカルシウムとして）、シクラメート（ナトリウム、カリウム、又はカルシウム塩として）、スクラロース、アセスルファムK、ソウマチン、ネオヒスペリジン、ジヒドロカルコン、アンモニア化グリチルリチン、ブドウ糖、マルトデキストリン、フルクトース、レブロース、スクロース、グルコース、ワイルドオレンジピール、クエン酸、酒石酸、ウィンターグリーン油、ペパーミント油、サリチル酸メチル、スピアミント油、サッサfras油、クローブ油、シナモン、アネトール、メントール、チモール、オイゲノール、ユーカリプトル、レモン、ライム、及びレモンライムが含まれるが、これらに限定されない。

【0403】

シクロデキストリン、例えば、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、 γ -シクロデキストリン、メチル- β -シクロデキストリン、ヒドロキシエチル β -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル γ -シクロデキストリン、硫酸化 β -シクロデキストリン、硫酸化 α -シクロデキストリン、スルホブチルエーテル β -シクロデキストリン、又は他の可溶化誘導体もまた、本明細書に記載の組成物の送達を増強するために有利に使用することができる。

【0404】

好適な生体接着剤の例としては、限定するものではないが、シクロデキストリン、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、メチルセルロース、エチルヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、修飾セルロースゴム、及びカルボキシメチルセルロースナトリウム（NaCMC）などのセルロース誘導体；中程度に架橋されたデンプン、修飾デンプン、及びグリコール酸ナトリウムデンプンなどのデンプン誘導体；カルボマー及びその誘導体（ポリカーボフィル、Carbopol（登録商標）など）などのアクリルポリマー；ポリビニルピロリドン（PVP）；ポリエチレンオキシド（PEO）；キトサン（ポリ-（D-グルコサミン））；ゼラチン、アルギン酸ナトリウム、ペクチンなどの天然ポリマー；スクレログルカン；キサンタンゴム；グアーゴム；ポリコー（メチルビニルエーテル／無水マレイン酸）；及びクロスカルメロース（例えば、クロスカルメロースナトリウム）が挙げられる。そのようなポリマーは、架橋されてもよい。2つ以上の生体接着剤の組み合わせも使用できる。

【0405】

透過剤／吸収促進剤の例としては、ドデシルメチルスルホキシド、オクチルメチルスルホキシド、ノニルメチルスルホキシド、デシルメチルスルホキシド、ウンデシルメチルスルホキシド、2-ヒドロキシデシルメチルスルホキシド、2-ヒドロキシ-ウンデシルメチルスルホキシド、2-ヒドロキシドデシルメチルスルホキシドなどのスルホキシド；メントール；ポロキサマー、CARBOPOL、及びPEMULENのうちの1つ以上を有する水相、パルミチン酸イソプロピル及びPPG-2ミリスチルエーテルプロピオン酸塩のうちの1つ以上から形成された油層、及びレシチンから形成される界面活性剤-レシチンオルガノゲル（PLO）；脂肪酸、エステル、及びオレイル酸及びオレイルアルコールなどのアルコール；レブリン酸などのケト酸；グリコール及びグリコールエーテル、例えばジエチレングリコールモノエチルエーテル；その混合物を含む、が挙げられるが、これらに限定されない。

【0406】

本明細書に開示されるのは、本明細書に開示される活性成分と、本明細書に記載される1つ以上の放出制御賦形剤又は担体と、を含む、放出調節剤形の医薬組成物である。好適な放出調節用量賦形剤としては、親水性又は疎水性マトリックス装置、水溶性分離層コーティング、腸溶性コーティング、浸透圧装置、多粒子装置、及びそれらの組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。医薬組成物はまた、非放出制御賦形剤又は担体を含んでもよい。

【0407】

更に本明細書には、本明細書に開示される化合物と、腸溶性コーティング剤形で使用するための1つ以上の放出制御賦形剤又は担体と、を含む、腸溶性コーティング剤形の医薬組成物が開示される。医薬組成物はまた、非放出制御賦形剤又は担体を含んでもよい。

10

【0408】

更に本明細書には、本明細書に開示される活性成分と、発泡性剤形で使用するための1つ以上の放出制御賦形剤又は担体と、を含む、発泡性剤形の医薬組成物が開示される。医薬組成物はまた、非放出制御賦形剤又は担体を含んでもよい。

【0409】

更に、即時放出成分及び少なくとも1つの遅延放出成分を有し、約0.1～最大約24時間（例えば、約0.1、0.5、1、2、4、6、8、10、12、14、16、18、10、22、又は24時間）で区切られた少なくとも2つの連続パルスの形態で活性成分を不連続に放出することができる、剤形の医薬組成物が開示される。医薬組成物は、本明細書に開示される5-HT_{2A}受容体作動薬及び／又はNMDA受容体拮抗薬と、破壊性半透膜及び膨潤性物質として好適な賦形剤又は担体などの1つ以上の放出制御及び非放出制御賦形剤又は担体と、を含む。

20

【0410】

対象に経口投与するための剤形の医薬組成物も本明細書に開示され、それは、本明細書に開示される5-HT_{2A}受容体作動薬及び／又はNMDA受容体拮抗薬、及びアルカリで部分的に中和され、カチオン交換能を有する胃液耐性ポリマー層材料、及び胃液耐性外層を含む中間反応層に封入された、1つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤を含む。

【0411】

一部の実施形態では、医薬組成物は、経口投与のための即時放出カプセルの形態であり、セルロース、酸化鉄、ラクトース、ステアリン酸マグネシウム、及びデンプングリコール酸ナトリウムを更に含み得る。

30

【0412】

一部の実施形態では、医薬組成物は、経口投与のための遅延放出カプセルの形態であり、セルロース、エチルセルロース、ゼラチン、ヒプロメロース、酸化鉄、及び二酸化チタンを更に含み得る。

【0413】

一部の実施形態では、医薬組成物は、経口投与のための腸溶性コーティング遅延放出錠剤の形態であり、カルナバワックス、クロスボドン、ジアセチル化モノグリセリド、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、フタル酸ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、水酸化ナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、タルク、二酸化チタン、及び黄色酸化第二鉄を更に含み得る。

40

【0414】

一部の実施形態では、医薬組成物は、経口投与のための腸溶性コーティング遅延放出錠剤の形態であり、ステアリン酸カルシウム、クロスボドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酸化鉄、マンニトール、メタクリル酸コポリマー、ポリソルベート80、ポビドン、プロピレングリコール、炭酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、二酸化チタン、及びクエン酸トリエチルを更に含み得る。

【0415】

本明細書に開示される医薬組成物は、エマルション、溶液、懸濁液、エリキシル剤、及

50

びシロップを含む、液体並びに半固体の剤形として製剤化され得る。

【0416】

一部の実施形態では、経口液体剤形は、使用前に、本明細書に開示される固体剤形（例えば、発泡性の剤形）を、水、ジュース、又は他の飲料可能な流体などの薬学的に許容可能な液体媒体（例えば、水性媒体）へと再構成することによって調製される。一部の実施形態では、経口液体剤形は、結晶性の形態の5-HT_{2A}受容体作動薬の薬学的に許容可能な塩を含む固体剤形を、薬学的に許容可能な水性媒体に再構成することによって調製される。一部の実施形態では、経口液体剤形は、非結晶性の形態の5-HT_{2A}受容体作動薬の薬学的に許容可能な塩を含む固体剤形を、薬学的に許容可能な水性媒体に再構成することによって調製される。

10

【0417】

乳剤は二相系であり、1つの液体が別の液体全体にわたって小さな小球の形態で分散しており、水中油型又は油中水型であり得る。エマルションには、薬学的に許容可能な非水性の液体又は溶媒、乳化剤、及び防腐剤が含まれ得る。懸濁液には、薬学的に許容可能な懸濁剤及び任意で防腐剤が含まれ得る。アルコール水溶液には、低級アルキルアルデヒドのジ（低級アルキル）アセタール（用語「低級」は、1～6個の炭素原子を有するアルキルを意味する）、例えば、アセトアルデヒドジエチルアセタールなどの薬学的に許容可能なアセタール、及び1つ以上の水酸基を有する水混和性溶媒、例えば、プロピレングリコール及びエタノール、が含まれ得る。エリキシル剤は、透明、甘味、及び水アルコール溶液である。シロップは、例えば、スクロースなどの糖の濃縮水溶液であり、防腐剤を含有してもよい。液体剤形の場合、例えば、ポリエチレングリコール中の溶液は、投与のために簡易的に測定できるように、十分な量の薬学的に許容可能な液体担体、例えば、水で希釈することができる。

20

【0418】

他の有用な液体及び半固体の剤形には、本明細書に開示される活性成分、及び1, 2-ジメトキシメタン、ジグリム、トリグリム、テトラグリム、ポリエチレングリコール-350-ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール-550-ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール-750-ジメチルエーテルを含むジアルキル化モノ-又はポリ-アルキレングリコールを含むものが含まれるが、これらに限定されず、350、550、及び750は、ポリエチレングリコールのおよその平均分子量を指す。これらの製剤は、1つ以上の抗酸化剤、例えば、ブチル化ヒドロキシルエン（BHT）、ブチル化ヒドロキシアニソール（BHA）、没食子酸プロピル、ビタミンE、ハイドロキノン、ヒドロキシクマリン、エタノールアミン、レシチン、セファリン、アスコルビン酸、リンゴ酸、ソルビトール、リン酸、亜硫酸水素塩、メタ重亜硫酸ナトリウム、チオジプロピオン酸及びそのエステル、並びにジチオカルバメートを含み得る。一部の実施形態では、薬学的に許容可能な抗酸化剤の例には以下が含まれる：（1）水溶性抗酸化剤、例えば、アスコルビン酸、システイン塩酸塩、重硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムなど；（2）油溶性抗酸化剤、例えば、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール（BHA）、ブチル化ヒドロキシルエン（BHT）、レシチン、没食子酸プロピル、アルファートコフェロールなど；及び（3）金属キレート剤、例えば、クエン酸、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）、ソルビトール、酒石酸、リン酸など、が含まれる。

30

40

【0419】

シクロデキストリン、例えば、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、 γ -シクロデキストリン、ヒドロキシエチル β -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル γ -シクロデキストリン、硫酸化 β -シクロデキストリン、硫酸化 α -シクロデキストリン、スルホブチルエーテル β -シクロデキストリン、又は他の可溶化誘導体もまた、本明細書に記載の組成物の送達を増強するために有利に使用することができる。経口投与のために本明細書に開示される医薬組成物は、リポソーム、ミセル、ミクロスフェア、又はナノシステムの形態でも開示され得る。

50

【0420】

本明細書に開示される医薬組成物は、液体剤形に再構成される非発泡性又は発泡性の顆粒及び粉末として開示され得る。非発泡顆粒又は粉末に使用される薬学的に許容可能な賦形剤には、希釈剤、甘味剤、及び湿潤剤が含まれ得る。発泡性顆粒又は粉末に使用される薬学的に許容可能な賦形剤には、有機酸及び二酸化炭素源が含まれ得る。

【0421】

着色剤及び香味剤は、上記の剤形の全てに使用することができる。

【0422】

本明細書に開示される医薬組成物は、所望の治療作用を損なわない他の活性成分、又は所望の作用を補足する物質と共製剤化され得る。一例は、脱アミノ化／酸化プロセスなどのモノアミノオキシダーゼ（MAO）酵素によって媒介される酵素分解を最小化することによって、活性成分（例えば、5-HT_{2A}受容体作動薬）の経口生物学的利用能を改善するために、モノアミノオキシダーゼA型（RIMA）の可逆的阻害剤を含むMAO阻害剤で製剤化されるある特定の剤形（例えば、経口剤形）である。

【0423】

B．非経口投与

本明細書に開示される医薬組成物は、局所投与又は全身投与のために、注射、注入／灌流、又は移植によって非経口的に投与され得る。本明細書で使用される場合、非経口投与には、静脈内、動脈内、腹腔内、くも膜下腔内、脳室内、尿道内、胸骨内、頭蓋内、筋肉内、滑膜内、及び皮下投与が含まれる。

【0424】

本明細書に開示される医薬組成物は、溶液、懸濁液、乳剤、ミセル、リポソーム、ミクロスフェア、ナノシステム、及び注射前の液体中の溶液又は懸濁液に好適な固体形態を含む、非経口投与に好適な任意の剤形で製剤化され得る。かかる剤形は、薬学の当業者に既知の従来的な方法に従って調製することができる（Remington: The Science and Practice of Pharmacy、上記を参照されたい）。

【0425】

一部の実施形態では、医薬組成物は、（例えば、静脈内、筋肉内、皮下などの投与のための）注射用（液体）剤形の形態である。一部の実施形態では、（例えば、静脈内、筋肉内、皮下などの投与のための）注射用（液体）剤形は、使用前に、本明細書に開示される固体剤形を、水、生理食塩水、粘性水溶液／懸濁液、水混和性ビヒクル（例えば、N-メチル-2-ピロリドンなどの有機溶媒）などの薬学的に許容可能な液体媒体に再構成することによって調製される。一部の実施形態では、注射用（液体）剤形は、結晶性の形態の5-HT_{2A}受容体作動薬及び／又はNMDA受容体拮抗薬の薬学的に許容可能な塩を含む固体剤形を、薬学的に許容可能な液体媒体に再構成することによって調製される。一部の実施形態では、注射用（液体）剤形は、非結晶性の形態の5-HT_{2A}受容体作動薬及び／又はNMDA受容体拮抗薬の薬学的に許容可能な塩を含む固体剤形を、薬学的に許容可能な液体媒体に再構成することによって調製される。

【0426】

非経口投与を意図する医薬組成物は、水性溶媒、水混和性溶媒、非水性溶媒、微生物の増殖に対する抗菌剤又は防腐剤、安定剤、溶解促進剤、等張剤、緩衝剤、酸化防止剤、局所麻酔剤、懸濁剤及び分散剤、湿潤剤又は乳化剤、錯化剤、封鎖剤又はキレート剤、凍結防止剤、凍結保護剤、増粘剤、pH調整剤、及び不活性ガスを含むがこれらに限定されない、1つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤が含まれ得る。

【0427】

好適な水性溶媒としては、水、食塩水、生理食塩水又はリン酸緩衝生理食塩水（PBS）、塩化ナトリウム注射液、リンガー注射液、等張ブドウ糖注射液、滅菌水注射液、ブドウ糖及び乳酸リンゲル液注射液が含まれるが、これらに限定されない。非水性溶媒には、植物由来の固定油、ヒマシ油、トウモロコシ油、綿実油、オリーブ油、ピーナッツ油、ペパーミント油、ベニバナ油、ゴマ油、大豆油、硬化植物油、硬化大豆油、ココナッツ油及

10

20

30

40

50

びパーム種子油の中鎖トリグリセリドが含まれるが、これらに限定されない。水混和性溶媒には、エタノール、1,3-ブタンジオール、液状ポリエチレングリコール（例えば、ポリエチレングリコール300、ポリエチレングリコール400）、プロピレングリコール、グリセリン、N-メチル-2-ピロリドン、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシドが含まれるが、これらに限定されない。

【0428】

好適な抗微生物剤又は防腐剤には、フェノール、クレゾール、水銀、ベンジルアルコール、クロロブタノール、メチル及びプロピルp-ヒドロキシ安息香酸、チメロサル、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、メチルパラベン及びプロピルパラベン、並びにソルビン酸が含まれるが、これらに限定されない。好適な等張剤には、塩化ナトリウム、グリセリン、及びブドウ糖が含まれるが、これらに限定されない。好適な緩衝剤には、リン酸及びクエン酸が含まれるが、これらに限定されない。好適な酸化防止剤は、重亜硫酸塩及びメタ重亜硫酸ナトリウムを含む、本明細書に記載のものである。好適な局所麻酔薬には、塩酸プロカインが含まれるが、これに限定されない。好適な懸濁剤及び分散剤は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及びポリビニルピロリドンを含む、本明細書に記載のものである。好適な乳化剤には、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート80、及びトリエタノールアミノオレイン酸を含む、本明細書に記載されるものが含まれる。好適な封鎖剤又はキレート剤には、EDTAが含まれるが、これに限定されない。好適なpH調整剤には、水酸化ナトリウム、塩酸、クエン酸、及び乳酸が含まれるが、これらに限定されない。好適な錯化剤には、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン、スルホブチルエーテル- β -シクロデキストリン、及びスルホブチルエーテル7-O-シクロデキストリン（CAPTISOL（登録商標）、CyDex、Lenexa, Kans.）を含む、シクロデキストリンが含まれるが、これらに限定されない。

【0429】

好適な増粘剤若しくは粘度構築剤には、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム）、ヒドロキシプロピルセルロース、コンドロイチン硫酸及びその塩、ヒアルロン酸及びその塩、上記のいずれかの架橋変形物、並びに上記の組み合わせが含まれる。

【0430】

一部の実施形態では、医薬組成物は、注射用（液体）剤形である。一部の実施形態では、注射用（液体）剤形は、5-HT_{2A}受容体作動薬の薬学的に許容可能な塩、水性ビヒクル（例えば、等張食塩水）、緩衝剤（例えば、クエン酸緩衝液）、任意でpH調整剤（例えば、水酸化ナトリウム）、及び任意で等張剤を含む。一部の実施形態では、注射用（液体）剤形は、遊離塩基としての5-HT_{2A}受容体作動薬、水性ビヒクル（例えば、等張食塩水）、緩衝剤（例えば、クエン酸緩衝液）、任意でpH調整剤（例えば、水酸化ナトリウム）、及び任意で等張剤を含む。一部の実施形態では、注射用（液体）剤形は、5-HT_{2A}受容体作動薬の薬学的に許容可能な塩、水性ビヒクル（例えば、等張食塩水）、及びpH調整剤（例えば、水酸化ナトリウム）を含み、注射用（液体）剤形は、緩衝剤（例えば、クエン酸緩衝液）なしで製剤化される。一部の実施形態では、注射用（液体）剤形は、結晶性の形態の5-HT_{2A}受容体作動薬の薬学的に許容可能な塩を含む固体剤形を、等張食塩水などの水性ビヒクルに再構成することによって調製される。結晶性の形態の5-HT_{2A}受容体作動薬の薬学的に許容可能な塩の再構成は、使用直前に実施され得る。注射用（液体）剤形の医薬組成物は、同様に好適なNMDA受容体拮抗薬で調製することができる。

【0431】

本明細書に開示される医薬組成物は、単回又は複数回の用量投与のために製剤化され得る。単回用量製剤は、アンプル、バイアル、又はシリンジにパッケージングされる。複数

10

20

30

40

50

回用量の非経口製剤は、静菌性濃度又は静真菌性濃度の抗微生物剤を含有する。全ての非経口製剤は、当該技術分野で既知であり、実践されているように、滅菌されていなければならない。

【0432】

一部の実施形態では、医薬組成物は、すぐに使用可能な滅菌溶液として開示される。一部の実施形態では、医薬組成物は、使用前にビヒクルで再構成される凍結乾燥粉末及び皮下注射用錠剤を含む、滅菌乾燥可溶性産物として開示される。一部の実施形態では、医薬組成物は、すぐに使用可能な滅菌懸濁液として開示される。一部の実施形態では、医薬組成物は、使用前にビヒクルで再構成される滅菌乾燥不溶性産物として開示される。一部の実施形態では、医薬組成物は、すぐに使用可能な滅菌エマルションとして開示される。

10

【0433】

医薬組成物は、移植デポ剤として投与するために、又はデポ様の効果を生むために、懸濁液、固体、半固体、又はチキソトロピック液体として製剤化され得る。一部の実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物は、体液に不溶性であるが、医薬組成物中の活性成分が拡散することを可能にする外側ポリマー膜によって囲まれた固体内部マトリックス中に分散される。

【0434】

好適な内部マトリックスには、ポリメチルメタクリレート、ポリブチルメタクリレート、可塑化又は非可塑化ポリ塩化ビニル、可塑化ナイロン、可塑化ポリエチレンテレフタレート、天然ゴム、ポリイソブレン、ポリイソブチレン、ポリブタジエン、ポリエチレン、エチレン酢酸ビニルコポリマー、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、シリコーンカーボネートコポリマー、親水性ポリマー、例えば、アクリル酸及びメタクリル酸のエステルのヒドロゲル、コラーゲン、架橋ポリビニルアルコール、並びに架橋部分加水分解ポリビニルアセテートなど、が含まれる。

20

【0435】

好適な外側ポリマー膜には、ポリエチレン、ポリプロピレン、エチレン／プロピレンコポリマー、エチレン／エチルアクリレートコポリマー、エチレン／酢酸ビニルコポリマー、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、ネオプレンゴム、塩素化ポリエチレン、ポリ塩化ビニル、塩化ビニルとの酢酸ビニルコポリマー、塩化ビニリデン、エチレン及びプロピレン、アイオノマーポリエチレンテレフタレート、ブチルゴム、エピクロルヒドリンゴム、エチレン／ビニルアルコールコポリマー、エチレン／酢酸ビニル／ビニルアルコールターポリマー、及びエチレン／ビニルオキシエタノールコポリマーなど、が含まれる。

30

【0436】

一部の実施形態では、医薬組成物は、緩徐／持続的な吸収又はデポ様効果を提供するために、注射用の粘性水溶液／懸濁液の形態である。ここで、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム）、ヒドロキシプロピルセルロース、コンドロイチン硫酸及びその塩、ヒアルロン酸及びその塩、並びに上記の組み合わせを含むが、それらに限定されない、増粘又は粘度構築剤などの粘度を造形する医薬賦形剤が使用され得る。一部の実施形態では、薬学的に許容可能な賦形剤は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒアルロン酸及びその塩、又はそれらの組み合わせを含む。一部の実施形態では、薬学的に許容可能な賦形剤は、ヒアルロン酸及びその塩を含む。こうした粘性水溶液／懸濁液剤形は、皮下注射又は筋肉内投与に特に好適であり得、活性成分は、注射部位からゆっくりと放出され、持続的な期間にわたって吸収され、デポ様放出効果を生成し得る。更に、前述のいずれかの架橋されたバージョンを利用してもよい。活性成分の放出速度は、本明細書に記載の増粘剤又は粘度構築剤のいずれかの架橋の程度を通して、又は前述のいずれかが用いられる架橋剤の使用、量、又はタイプを通して架橋される速度を制御することによって制御することができる。例えば、緩徐／持続的な吸収又はデポ様の効果は、注射部位での架橋ヒアルロン酸又は塩の使用又は形成によって達成することができる。一部の実施形態では、粘性水

40

50

溶液／懸濁液剤形の投与は、例えば、皮下注射又は筋肉内注射を介して、約 1 時間、約 2 時間、約 3 時間、約 4 時間、約 5 時間、約 6 時間、約 7 時間、約 8 時間、又はその間の任意の範囲、又はそれ以上の放出期間を提供する。

【0437】

一部の実施形態では、医薬組成物は、脂肪酸塩などの、水溶性が乏しい 5-HT_{2A} 受容体作動薬及び／又は NMDA 受容体拮抗薬の薬学的に許容可能な塩（例えば、22℃で 5 mg/mL 未満、4 mg/mL 未満、3 mg/mL 未満、2 mg/mL 未満、1 mg/mL 未満、0.5 mg/mL 未満、0.1 mg/mL 未満の水溶性）で、製剤化される。脂肪酸塩形態の例としては、5-HT_{2A} 受容体作動薬及び／又は NMDA 受容体拮抗薬を、アジピン（ヘキサン二）酸、ラウリン（ドデカン）酸、リノール酸、ミリスチン（テトラデカン）酸、カプリン（デカン）酸、ステアリン（オクタデカン）酸、オレイン酸、カプリル（オクタン）酸、パルミチン（ヘキサデカン）酸、セバシン酸、ウンデシレン酸、又はカプロン酸と接触させることによって形成されるものが挙げられるが、これらに限定されない。こうした医薬組成物は、皮下注射又は筋肉内投与に特に好適であり得、活性成分は、ゆっくりと溶解し、注射部位からゆっくりと放出され、持続的な期間にわたって吸収され、デポ様放出効果を生成し得る。これらの徐放性塩は、例えば、粘性水溶液／懸濁液製剤中で、増粘剤又は粘度構築剤で任意に製剤化されてもよい。一部の実施形態では、例えば、皮下注射又は筋肉内注射を介した、水溶性が乏しい 5-HT_{2A} 受容体作動薬及び／又は NMDA 受容体拮抗薬の薬学的に許容可能な塩で製剤化された医薬組成物の投与は、約 1 時間、約 2 時間、約 3 時間、約 4 時間、約 5 時間、約 6 時間、約 7 時間、約 8 時間、又はその間の任意の範囲、又はそれ以上の放出期間を提供する。

【0438】

C. 局所投与

本明細書に開示される医薬組成物は、皮膚、開口部、又は粘膜に局所的に投与され得る。本明細書に記載の局所投与には、結膜、角膜内、眼内、眼、耳、経皮、鼻（例えば、鼻腔内）、膣、尿道、呼吸器、及び直腸投与が含まれる。

【0439】

本明細書に開示される医薬組成物は、エマルション、溶液、懸濁液、クリーム、ゲル、ヒドロゲル、軟膏、散布剤、ドレッシング、エリキシル剤、ローション、懸濁液、チンキ剤、ペースト、発泡体、フィルム、エアロゾル、洗浄剤、スプレー、座薬、包帯、皮膚パッチを含む、局所的又は全身的效果のための局所投与に好適な任意の剤形で製剤化され得る。本明細書に開示される医薬組成物の局所製剤は、滅菌条件下で薬学的に許容可能な賦形剤と、及び必要とされ得る任意の防腐剤、緩衝剤、吸収促進剤、噴射剤と混合され得る活性成分を含有し得る。リポソーム、ミセル、マイクロスフェア、ナノシステム、及びそれらの混合物も使用され得る。局所（例えば、鼻腔内）投与される剤形は、任意で、脱アミノ化／酸化プロセスなどのモノアミノオキシダーゼ（MAO）酵素によって媒介される酵素分解を最小化することによって、活性成分の生物学的利用能を改善するために、モノアミノオキシダーゼ A 型（RIMA）の可逆的阻害剤を含む MAO 阻害剤で製剤化されてもよい。

【0440】

本明細書に開示される局所製剤での使用に好適な薬学的に許容可能な賦形剤には、水性溶媒、水混和性溶媒、非水性溶媒、微生物の増殖に対する抗菌剤又は防腐剤、安定剤、溶解促進剤、等張剤、緩衝剤、酸化防止剤、局所麻酔剤、懸濁剤及び分散剤、湿潤剤又は乳化剤、錯化剤、封鎖剤又はキレート剤、浸透促進剤、凍結防止剤、凍結保護剤、増粘剤又は粘度構築剤、及び不活性ガスが含まれるが、これらに限定されない。

【0441】

軟膏、ペースト、クリーム、及びゲルは、活性成分に加えて、動物性及び植物性脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコーン、ベントナイト、ケイ酸、タルク、及び酸化亜鉛、又はそれらの混合物などの賦形剤を含有してもよい。

【0442】

粉末及びスプレーは、活性成分に加えて、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウム、及びポリアミド粉末、又はこれらの物質の混合物などの賦形剤を含有することができる。噴霧は、クロロフルオロ炭化水素などの通例の噴射剤、並びにブタン及びプロパンなどの揮発性非置換炭化水素を追加的に含有することができる。

【0443】

経皮的送達装置（例えば、パッチ）は、体内への活性成分の制御送達を提供するという追加的な利点を有する。すなわち、本開示の5-HT_{2A}受容体作動薬及び／又はNMDA受容体拮抗薬は、定常状態濃度で経皮パッチを介して投与することができ、それによって、活性成分は経時的に徐々に投与され、それに関連する薬物スパイク及び有害事象／毒性を回避する。

10

【0444】

本明細書の経皮パッチ剤形は、治療される疾患／状態、用いられる活性成分、経皮送達装置の透過及びサイズ、放出期間などに応じて、様々な量の活性成分で製剤化されてもよい。例えば、5-HT_{2A}受容体作動薬で製剤化された場合、単位用量調製物は、例えば、5mgから、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、100mg、95mg、90mg、85mg、80mg、75mg、70mg、65mg、60mg、55mgから変更又は調整されてもよく、又はそうでなければ、特定の用途及び5-HT_{2A}受容体作動薬の効力に従って、健全な医学的判断を使用して適切であるとみなされ得る。別の例では、NMDA受容体拮抗薬（例えば、ケタミン）で製剤化された場合、単位用量調製物は、例えば、5mgから、10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、90mg、100mg、5,000mg、4,000mg、3,000mg、2,000mg、1,000mg、900mg、800mg、700mg、600mg、500mg、400mg、300mg、200mgから変更又は調整されてもよく、又はそうでなければ、特定の用途及びNMDA受容体拮抗薬の効力に従って、健全な医学的判断を使用して適切であるとみなされ得る。

20

【0445】

開示された5-HT_{2A}受容体作動薬及び／又はNMDA受容体拮抗薬で製剤化された経皮パッチは、低下した毒性を有する、持続的な治療的利益を達成するためのマイクロドージングに好適であり得る。一部の実施形態では、本開示の5-HT_{2A}受容体作動薬及び／又はNMDA受容体拮抗薬は、セロトニン性であるが、例えば、8、24、48、72、84、96、又は168時間の期間などの長期間にわたって、精神活性以下の濃度で経皮パッチを介して投与されてもよい。

30

【0446】

活性成分（すなわち、5-HT_{2A}受容体作動薬及び／又はNMDA受容体拮抗薬）及び随意的任意の薬学的に許容可能な賦形剤に加えて、経皮パッチはまた、当業者に既知の、感圧接着層、裏打ち、及び剥離ライナーのうちの1つ以上を含んでもよい。

【0447】

経皮パッチ剤形は、5-HT_{2A}受容体作動薬及び／又はNMDA受容体拮抗薬を適切な培地に溶解又は分散させることによって作製することができる。一部の実施形態では、本開示の5-HT_{2A}受容体作動薬及び／又はNMDA受容体拮抗薬は、感圧接着層を形成するポリマーマトリックスに直接溶解／分散され得る。こうした経皮パッチは、薬物接着（DIA）パッチと呼ばれる。好ましいDIAパッチ形態は、活性成分が感圧接着ポリマーマトリックス全体にわたって均一に分布される形態である。一部の実施形態では、活性成分は、感圧接着層とは別の活性成分及びポリマーマトリックスを含む層中に提供されてもよい。いずれの場合でも、本開示の5-HT_{2A}受容体作動薬及び／又はNMDA受容体拮抗薬は、担体、透過剤／吸収促進剤、保湿剤などの好適な賦形剤とともに、皮膚全体の流動を増加させるために、任意に製剤化されてもよい。

40

【0448】

50

担体剤の例としては、オレイン酸、ウンデカン酸、吉草酸、ヘプタン酸、ペラルゴン酸、カプリン酸、ラウリン酸、及びエイコサペンタエン酸などの C_8-C_{22} 脂肪酸；オクタノール、ノナノール、オレイルアルコール、デシルアルコール、及びラウリルアルコールなどの C_8-C_{22} 脂肪アルコール；オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、及びラウリン酸メチルなどの C_8-C_{22} 脂肪酸の低級アルキルエステル；アジピン酸ジイソプロピルなどの C_6-C_{22} 二酸のジ（低）アルキルエステル；モノラウリン酸グリセリルなどの C_8-C_{22} 脂肪酸のモノグリセリド；テトラヒドロフリルアルコールポリエチレングリコールエーテル；ポリエチレングリコール、プロピレングリコール；2-（2-エトキシエトキシ）エタノール；ジエチレングリコールモノメチルエーテル；ポリエチレンオキシドのアルキルアリアルエーテル；ポリエチレンオキシドモノメチルエーテル；ポリエチレンオキシドジメチルエーテル；グリセロール；酢酸エチル；アセト酢酸エステル；N-アルキルピロリドン； α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、 γ -シクロデキストリンなどのシクロデキストリン、又は2-ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンなどの誘導体；並びにリモネン、リナロール、ミルセン、 α -ピネンなどのピネン、カリオフィレン、シトラル、ユーコリプトールなどのテルペン／テルペノイド；その混合物を含む、が挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

30

40

50

【0449】

透過剤／吸収促進剤の例として、ドデシルメチルスルホキシド、オクチルメチルスルホキシド、ノニルメチルスルホキシド、デシルメチルスルホキシド、ウンデシルメチルスルホキシド、2-ヒドロキシデシルメチルスルホキシド、2-ヒドロキシウンデシルメチルスルホキシド、2-ヒドロキシドデシルメチルスルホキシドなどのスルホキシド；ポロキサマー、CARBOPOL、及びPEMULENのうちの1つ以上を有する水相、パルミチン酸イソプロピル及びPPG-2ミリスチルエーテルプロピオン酸塩のうちの1つ以上から形成された油層、及びレシチンから形成される界面活性剤-レシチンオルガノゲル（PLO）；脂肪酸、エステル、及びオレイル酸及びオレイルアルコールなどのアルコール；レブリン酸などのケト酸；グリコール及びグリコールエーテル、例えばジエチレングリコールモノエチルエーテル；その混合物を含む、が挙げられるが、これらに限定されない。

【0450】

保水剤／結晶化阻害剤の例としては、ポリビニルピロリドン-c-o-酢酸ビニル、ポリメタクリレート、及びそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【0451】

感圧接着層は、アクリル（アルキルアクリルを含むポリアクリレート）、ポリビニルアセテート、天然ゴム及び合成ゴム（例えば、ポリイソブチレン）、エチレンビニルアセテートコポリマー、ポリシロキサン、ポリウレタン、可塑化ポリエーテルブロックアミドコポリマー、可塑化スチレンブタジエンゴムブロックコポリマー、及びそれらの混合物を含むが、これらに限定されないポリマーから形成されてもよい。本開示の経皮パッチに使用される感圧接着層は、アクリルポリマー感圧接着剤、好ましくはアクリルコポリマー感圧接着剤から形成され得る。アクリルコポリマー感圧接着剤は、1つ以上のアルキル（メタ）アクリレート（例えば、2-エチルヘキシルアクリレート）；アリアル（メタ）アクリレート；アリアルアルキル（メタ）アクリレート；並びに（メタ）アクリレートと、官能基、例えば、ヒドロキシアルキル（メタ）アクリレート（例えば、ヒドロキシエチルアクリレート、2-ヒドロキシプロピルアクリレート、3-ヒドロキシプロピルアクリレート、4-ヒドロキシブチルアクリレート、2-ヒドロキシエチルメタクリレート、2-ヒドロキシプロピルメタクリレート、3-ヒドロキシプロピルメタクリレート、及び4-ヒドロキシブチルメタクリレート）、カルボン酸含有（メタ）アクリレート（例えば、アクリル酸）、及びアルコキシ（メタ）アクリレート（例えば、メトキシエチルアクリレート）との共重合によって得られてもよく、任意に、1つ以上の共重合性モノマー（例えば、ビニルピロリドン、酢酸ビニルなど）との共重合化によって得られてもよい。アクリル感圧接着剤の特定の例としては、DURO-TAK 87-900A、DURO-TAK 8

7-9301、DURO-TAK 87-4098、DURO-TAK 87-2074、DURO-TAK 87-235A、DURO-TAK 87-2510、DURO-TAK 87-2287、DURO-TAK 87-4287、DURO-TAK 87-2516、DURO-TAK 387-2052、及びDURO-TAK 87-2677などのDURO-TAK製品（Henkel）が挙げられ得るが、これらに限定されない。

【0452】

本開示の経皮パッチに使用される裏打ちは、フィルム、不織布、和紙、綿織物、編物、織物、及び不織布及びフィルムの積層複合体などの可撓性の裏打ちを含んでもよい。こうした裏打ちは、皮膚と密接に接触することができ、皮膚の動きに追従することができる軟質材料と、パッチの長期使用後に皮膚の発疹及び他の不快感を抑制することができる材料とで構成されることが好ましい。裏打ち材料の例には、これらに限定されないが、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエチレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレート、ポリエチレンナフタレート、ポリスチレン、ナイロン、綿、酢酸レーヨン、レーヨン、レーヨン／ポリエチレンテレフタレート複合体、ポリアクリロニトリル、ポリビニルアルコール、アクリルポリウレタン、エステルポリウレタン、エーテルポリウレタン、スチレン-イソブレン-スチレンコポリマー、スチレン-ブタジエン-スチレンコポリマー、スチレン-エチレン-プロピレン-スチレンコポリマー、スチレンブタジエンゴム、エチレンビニルアセテートコポリマー、又はセロハンなどが挙げられる。好ましい裏打ちは、活性成分を吸着又は放出しない。活性成分の吸着及び放出を抑制するために、活性成分の経皮吸収性を改善し、皮膚の発疹及び他の不快感を抑制するために、裏打ちは、上記の材料からなり、水蒸気透過性を有する1つ以上の層を含むことが好ましい。裏打ちの特定の例としては、3M COTRANエチレンビニルアセテート膜フィルム9702、3M COTRANエチレンビニルアセテート膜フィルム9716、3M COTRANポリエチレン膜フィルム9720、3M COTRANエチレンビニルアセテート膜フィルム9728などの3M COTRAN製品が挙げられ得るが、これらに限定されない。

【0453】

本開示の経皮パッチに使用される剥離ライナーは、剥離コーティングで処理された片側又は両側を有するポリエステルフィルム、剥離コーティングで処理されたポリエチレン積層された高品質紙、及び剥離コーティングで処理されたガラス紙を含み得るが、これらに限定されない。剥離コーティングは、フッ素ポリマー、シリコン、フルオロシリコン、又は当業者に既知の任意の他の剥離コーティングであってもよい。剥離ライナーは、パッケージから経皮パッチを簡単に取り出すために、不均一な表面を持ち得る。剥離ライナーの例としては、3M SCOTCHPAK 9744、3M SCOTCHPAK 9755、3M SCOTCHPAK 9709、及び3M SCOTCHPAK 1022などの3MからのSCOTCHPAK製品が挙げられ得るが、これらに限定されない。

【0454】

1つ以上の刺激剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、ポロキサマー、ソルビタンモノエステル、モノオレイン酸グリセリル、スパイスなど）で製剤化された乱用抑止層などの他の層も用いられ得る。

【0455】

経皮パッチ剤形を使用する本明細書に開示される方法は、例えば、2～96時間、又は4～72時間、又は8～24時間、又は10～18時間、又は12～14時間などの最大168時間の好ましくは長期間にわたる、少量の活性成分の全身送達を提供する。特に、本開示の5-HT_{2A}受容体作動薬及び／又はNMDA受容体拮抗薬は、有害又は望ましくない副作用を回避できるように、少量の、安定した、及び一貫した用量で送達することができる。一部の実施形態では、本開示の5-HT_{2A}受容体作動薬及び／又はNMDA受容体拮抗薬は、セロトン作動性であるが、精神活性以下の濃度で経皮的に投与される。

【0456】

したがって、中枢神経系（CNS）障害、心理的障害、又は自律神経系（ANS）など

10

20

30

40

50

のセロトニン 5-HT₂ 受容体に関連する疾患又は障害、又は N-メチル-D-アスパルテート (NMDA) 活性によって調節される疾患又は障害を治療する方法であって、経皮パッチを介して 5-HT_{2A} 受容体作動薬及び／又は NMDA 受容体拮抗薬を投与することを含む、方法が、本明細書に提供される。ここで、5-HT_{2A} 受容体作動薬及び／又は NMDA 受容体拮抗薬は、経皮パッチのマトリックスから（例えば、感圧接着層から）、対象の皮膚を通過して、対象の血流中に拡散することができる。

【0457】

例示的な薬物接着 (DIA) パッチ製剤は、5～30 重量%の NMDA 受容体拮抗薬（例えば、ケタミン）、5～30 重量%の 5-HT_{2A} 受容体作動薬（例えば、DMT、DMT-d₁₀ など）、30～70 重量%の感圧接着剤（例えば、DURO-TAK 387-2052、DURO-TAK 87-2677、及び DURO-TAK 87-4098）、1～10 重量%の透過剤／吸収促進剤（例えば、オレイルオレイン酸、オレイルアルコール、レプリン酸、ジエチレングリコールモノエチルエーテルなど）、並びに 5～25 重量%の結晶化阻害剤（例えば、ポリビニルピロリドンアセテート、ポリメタクリレートなど）を含んでもよく、各々、DIA パッチ製剤の総重量に基づくが、多くの変形例も本明細書の教示に照らして可能であることを理解されたい。

【0458】

自動注射装置は、本明細書に開示される組成物を患者に送達する方法を提供する。本明細書に開示される組成物は、いくつかの既知の装置を介して自動注射装置を使用して患者に投与されてもよく、その非限定的なリストは、経皮、皮下、及び筋肉内送達を含む。

【0459】

一部の経皮、皮下、又は筋肉内適用では、本明細書に開示される組成物は、皮膚を通して吸収される。受動的経皮パッチ装置は、皮膚の外層上に配置される吸収層又は膜を含むことが多い。膜は、典型的には、組成物を患者に送達するために皮膚を通して吸収されることが許容可能な物質の用量を含有する。典型的には、皮膚の外層を通して容易に吸収される物質のみが、こうした経皮パッチ装置で送達されてもよい。

【0460】

本明細書に開示される他の自動注射装置は、開示された組成物の送達を改善するために、皮膚透過性の増加を提供するように構成されている。皮膚への、皮膚を横切る、又は筋肉内への組成物の移動を改善するために浸透性を増加させるために使用される構造の非限定的な例には、1つ以上のマイクロニードルの使用が含まれ、一部の実施形態では、本明細書に開示される組成物でコーティングされ得る。代替的に、中空マイクロニードルを使用して、皮膚の外層の下に、開示された組成物を送達するための流体チャネルを提供し得る。本明細書に開示される他の装置としては、イオン導入、ソノフォリシス、逆イオン導入、又はそれらの組み合わせによる経皮送達、及び薬剤送達を容易にするための皮膚透過性を増加させるための当該技術分野で既知の他の技術が挙げられる。

【0461】

医薬組成物はまた、エレクトロポレーション、イオン泳動、フォノフォレシス、ソノフォリシス、及びマイクロ針又は無針注射、例えば、POWDERJECT（商標）（Chiron Corp.、Emeryville, Calif.）、及び BIOJECT（商標）（Bioject Medical Technologies Inc.、Tualatin, Oreg.）によって局所的に投与することもできる。

【0462】

本明細書に開示される医薬組成物は、軟膏、クリーム、及びゲルの形態で開示され得る。好適な軟膏賦形剤には、例えば、ラード、ベンゾ化ラード、オリーブ油、綿実油、及び他の油、白色ワセリンを含む油性又は炭化水素溶媒；乳化性又は吸収性溶媒、例えば、親水性ワセリン、ヒドロキシステアリン硫酸、及び無水ラノリン；水除去性溶媒、例えば、親水性軟膏；様々な分子量のポリエチレングリコールを含む水溶性軟膏溶媒；セチルアルコール、モノステアリン酸グリセリル、ラノリン、ステアリン酸を含む、乳剤溶媒、油中水型 (W/O) 乳剤又は水中油型 (O/W) 乳剤のいずれか (Remington: Th

e Science and Practice of Pharmacy、上記を参照されたい)が含まれる。これらの溶媒は軟化剤であるが、一般的に抗酸化物質及び防腐剤の添加を必要とする。

【0463】

好適なクリーム基剤は、水中油型又は油中水型であり得る。クリーム賦形剤は、水洗浄可能であり、油相、乳化剤、及び水相を含有する。油相は、一般に、ワセリン及びセチル又はステアリルアルコールなどの脂肪酸アルコールからなる「内部」相とも呼ばれる。水相は通常、必ずしもではないが、油相を超える体積であり、概して湿潤剤を含有する。クリーム製剤中の乳化剤は、非イオン性、アニオン性、カチオン性、又は両性界面活性剤であってもよい。

10

【0464】

ゲルは半固体の懸濁系である。単相ゲルは、液体担体全体にわたって実質的に均一に分散された有機高分子を含む。好適なゲル化剤には、架橋アクリル酸ポリマー、例えば、カルボマー、カルボキシポリアルキレン、Carbopol (登録商標)；親水性ポリマー、例えば、ポリエチレンオキシド、ポリオキシエチレンーポリオキシプロピレンコポリマー、及びポリビニルアルコール；セルロース系ポリマー、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メチルセルロース；ゴム、例えば、トラガカント及びキサンタンゴム；アルギン酸ナトリウム；並びにゼラチンが含まれる。均一なゲルを調製するために、アルコール又はグリセリンなどの分散剤を加えるか、又はゲル化剤を粉碎、機械的混合、及び／又は攪拌によって分散させることができる。

20

【0465】

本明細書に開示される医薬組成物は、座薬、ペッサリー、ブージー剤、湿布若しくはパップ剤、ペースト、粉末、ドレッシング剤、クリーム、硬膏剤、避妊薬、軟膏、溶液、乳濁液、乳剤、タンポン、ゲル、発泡体、スプレー、又は浣腸の形態で直腸、尿道、膣、あるいは膣周囲に投与され得る。これらの剤形は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy (上記)に記載される従来のプロセスを使用して製造することができる。

【0466】

直腸、尿道、及び膣の座薬は、体開口部に挿入するための固体であり、これは、通常温度では固体であるが、体温で融解又は軟化し、開口部内に活性成分を放出する。直腸及び膣の座薬に利用される薬学的に許容可能な賦形剤には、本明細書に開示される薬学的組成物を製剤化した場合に、体温付近の融点を生じる硬化剤などの基剤が含まれ、本明細書に記載の抗酸化剤には、重亜硫酸塩及びメタ重亜硫酸ナトリウムが含まれる。好適な賦形剤には、ココアバター (テオブロマ油)、グリセリンゼラチン、カーボワックス (ポリオキシエチレングリコール)、鯨ろう、パラフィン、白色及び黄色ワックス、並びに脂肪酸のモノグリセリド、ジグリセリド、及びトリグリセリドの適切な混合物、ヒドロゲル、例えば、ポリビニルアルコール、ヒドロキシエチルメタクリレート、ポリアクリル酸、グリセリンゼラチンが含まれるが、これらに限定されない 様々な賦形剤の組み合わせが使用され得る。直腸及び膣の座薬は、圧縮方法又は成形によって調製され得る。直腸及び膣の座薬の一般的な重量は、約2～約3 gである。

30

40

【0467】

本明細書に開示される医薬組成物は、溶液、懸濁液、軟膏、乳剤、ゲル形成溶液、溶液用粉末、ゲル、眼内挿入物、及びインプラントの形態で眼科的に投与され得る。

【0468】

本明細書に開示される医薬組成物は、鼻腔内投与され得る。用語「鼻」、「鼻腔内」などは、投与経路、又は投与経路に適合された剤形を指し、医薬剤形は、鼻 (例えば、鼻腔) に、又は鼻を通して摂取される。同様に、「経鼻送達装置」又は「鼻腔内送達装置」は、活性成分を鼻腔に投与する装置を意味することが意図される。一部の実施形態では、鼻腔内剤形は、水溶液又は非水溶液、懸濁液、リポソーム分散液、乳剤、マイクロエマルシ

50

ョン、又はゾル―ゲルの形態であってもよい。鼻腔内投与の非限定的な例としては、鼻腔スプレー若しくは滴下（直接滴下）の形態の溶液又は懸濁液の導入、又はゲル、乳剤、若しくは軟膏の鼻腔内適用が挙げられる。錠剤又はカプセルなどの経口剤形と比べて、鼻腔内送達は、迅速な吸収、治療作用のより迅速な開始、及び初回通過代謝の回避を提供する。吸収される活性成分の量は、多くの要因に依存する。これらの因子には、薬物濃度、薬物送達ビヒクル、粘膜接触時間、粘膜組織の静脈排出、薬物が吸収部位のpHでイオン化される程度、薬物分子のサイズ、及びその相対脂質溶解度が含まれるが、これらに限定されない。

【0469】

経鼻投与のための本開示の医薬組成物には、5-HT_{2A}受容体作動薬及び／又はNMDA受容体拮抗薬、並びに任意に、経鼻投与後の活性成分の経鼻吸収を促進する透過剤／吸収促進剤及び経鼻投与後の薬剤の脳浸透を改善する薬剤、希釈剤、結合剤、潤滑剤、流動促進剤、崩壊剤、減感剤、乳化剤、生体接着剤、可溶化剤、懸濁剤及び分散剤、増粘剤又は粘度構築剤、等張剤、pH調整剤、緩衝剤、担体、香味剤、甘味剤、及びそれらの混合物を含む薬学的に許容可能な賦形剤、を含む。一部の実施形態では、活性成分は、粒子形態で医薬組成物中に存在する。一部の実施形態では、活性成分の粒子サイズは、約60ミクロン以下であり、これは、粒子と他の成分との任意のブレンドの均一性を確実にするか、又は液体ビヒクル中に適切な分散を提供するのに役立ち得る。

【0470】

正常な粘膜表面（鼻粘膜など）にわたる活性成分の輸送は、任意に透過剤／吸収促進剤と組み合わせることによって強化され得る。これらの透過剤／吸収促進剤の例としては、カチオン性ポリマー、表面活性剤、キレート剤、粘液溶解剤、シクロデキストリン、高分子ヒドロゲル、それらの組み合わせ、及び当業者に既知の任意の他の類似の吸収促進剤が挙げられるが、これらに限定されない。透過剤／吸収促進剤の代表的な例には、これらに限定されないが、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルコリンなどのリン脂質、リゾホスファチジルエタノールアミン、リゾホスファチジルコリン、リゾホスファチジルグリセロール、リゾホスファチジルセリン、リゾホスファチジン酸などのリゾホスファチジル誘導体、グリセロール、プロピレングリコールなどのポリオール、脂肪酸エステルなどが挙げられるが、これらに限定されるものではない、リゾホスファチジルグリセロール、リゾホスファチジルセリン、又はリゾホスファチジン酸などのリゾホスファチジル誘導体、グリセロール又はプロピレングリコールなどのポリオール、グリセリド、アミノ酸、及びそれらのエステルなどの脂肪酸エステル、シクロデキストリン、又は本明細書に規定される他のものが挙げられる。ゲル化賦形剤又は粘度増加賦形剤も使用することができる。

【0471】

正常な粘膜表面にわたる活性成分の輸送はまた、製剤が粘膜表面に接着する時間を増加させることによって強化され得る。生体接着剤、例えば、ヒドロゲルを形成する薬剤は、粘膜接着及び制御された薬剤放出特性を示し、本明細書に記載される鼻腔内組成物に含まれ得る。鼻粘膜に結合することができる代表的な生体接着剤としては、これらに限定されないが、ポリカルボフィル、ポリリジン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ペクチン、カルボポール934P、ポリエチレンオキシド600K、プルロニック（登録商標）F127及び／又はプルロニック（登録商標）F-68などの1つ以上のポロキシマー、ポリイソブチレン（PIB）、ポリイソプレン（PIP）、ポリビニルピロリドン（PVP）、ポリビニルアルコール（PVA）、キサンタンゴム、グアーゴム、並びにローカストビーンゴムが挙げられる。他の経鼻送達組成物はキトサン系であり、粘膜表面上の活性成分の滞留時間を増加させるのに好適であり、その結果、その生物学的利用能が増加する。粘液膜のシステインが豊富なサブドメインと共有結合を形成するチオール化された高分子ビヒクルはまた、活性成分と膜との間の接触時間を延長する粘液付着を提供することができる。

10

20

30

40

50

【0472】

鼻腔内組成物はまた、1つ以上の防腐剤を含み得る。代表的な防腐剤としては、塩化ラウラルコニウム、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゾドデシニウム、塩化セチルピリジウム、セトリミド、臭化ドミフェンなどの四級アンモニウム塩；ベンジルアルコール、クロロブタノール、 α -クレゾール、フェニルエチルアルコールなどのアルコール；安息香酸、安息香酸ナトリウム、ソルビン酸カリウム、パラベンなどの有機酸若しくはその塩；又はEDTAなどの複雑な形成剤が挙げられる。

【0473】

鼻腔内剤形はまた、カルボン酸残基、カルボキシメチル基、スルホプロピル基、及びメチルスルホン酸基などの好適な陰イオン基を担持するイオン交換樹脂、例えば、マイクロスフェアを含み得る。イオン交換樹脂、例えば陽イオン交換樹脂も使用することができる。例えば、医薬組成物は、部分的に脱アセチル化されたキチンであるキトサン、又はポリ-N-アセチル-D-グルコサミン、又はその薬学的に許容可能な塩、例えば、塩酸塩、乳酸塩、グルタミン酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、ギ酸塩、プロピオン酸塩、リンゴ酸塩、マロン酸塩、アジピン酸塩、若しくはコハク酸塩などとともに製剤化されてもよい。使用され得る非イオン交換樹脂（例えば、マイクロスフェア）の例としては、デンプン、ゼラチン、コラーゲン、及びアルブミンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0474】

医薬組成物はまた、水酸化ナトリウム、塩酸、クエン酸、乳酸、グルタミン酸、マレイン酸、酢酸、ギ酸、プロピオン酸、リンゴ酸、マロン酸、アジピン酸、及びコハク酸を含むが、これらに限定されない、適切なpH調整剤を含み得る。

【0475】

希釈剤などの他の成分は、セルロース、微結晶性セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、ラクトース、ソルビトール、スクロース、イノシトール、カオリン、マンニトール、塩化ナトリウム、及び粉末糖などである。

【0476】

組成物の張性を調整するための等張剤が添加されてもよく、これには塩化ナトリウム、グルコース、デキストロース、マンニトール、ソルビトール、ラクトースなどが含まれるが、これらに限定されない。

【0477】

これらに限定されないが、リン酸緩衝剤、酢酸緩衝剤、及びクエン酸緩衝剤を含む酸性、中性、又は塩基性緩衝剤も、pHを制御するために、鼻腔内組成物に添加することができる。

【0478】

粘膜を通した活性成分の輸送を増加させる透過剤／吸収促進剤、及び粘膜に沿った活性成分の接触時間を延長する生体接着剤を使用することに加えて、活性成分の投与は、制御放出製剤を使用することによって制御され得る。活性成分を含み、それらを制御された様式で送達することができる、当業者に既知の多数の粒子状薬剤送達ビヒクルがある。例としては、粒子状の高分子薬剤送達ビヒクル、例えば生分解性ポリマー、及び非ポリマー成分で形成された粒子が挙げられる。これらの粒子状の薬剤送達ビヒクルは、粉末、微粒子、ナノ粒子、マイクロカプセル、リポソームなどの形態であり得る。典型的には、活性成分が、追加された成分を含まない粒子状形態である場合、その放出速度は、活性成分自体の放出に依存する。典型的には、吸収速度は、粒子が直径20ミクロン未満である微粒子形態で薬剤を提示することによって増強される。対照的に、活性成分が活性成分及びポリマーのブレンドとして粒子状形態である場合、活性成分の放出は、ポリマーの除去によって、典型的にはポリマーマトリックスからの溶解、生分解、又は拡散によって、少なくとも部分的に制御される。一部の実施形態では、医薬組成物は、緩徐／持続的な放出又は吸収を提供する鼻腔内投与のための粘性水溶液／懸濁液の形態である。ここで、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセル

10

20

30

40

50

ロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム）、ヒドロキシプロピルセルロース、コンドロイチン硫酸及びその塩、ヒアルロン酸及びその塩（上記のものの中のいずれかの架橋バリエーションを含む）、並びに上記の組み合わせを含むが、それらに限定されない、粘度を造形する薬学的賦形剤が使用され得る。一部の実施形態では、薬学的に許容可能な賦形剤は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒアルロン酸及びその塩、又はそれらの組み合わせを含む。こうした粘性水溶液／懸濁液剤形は、活性成分が投与部位からゆっくりと放出され、持続的な期間にわたって吸収され得るという点で、活性成分が比較的短時間作用性である、及び／又はより長時間作用性の製剤が望ましい、鼻腔内剤形に特に好適であり得る。

【0479】

一部の実施形態では、医薬組成物は、5-HT_{2A}受容体作動薬及び／又はNMDA受容体拮抗薬の脂肪酸塩などの、水溶性が乏しい5-HT_{2A}受容体作動薬及び／又はNMDA受容体拮抗薬の薬学的に許容可能な塩（例えば、22℃で5mg/mL未満、4mg/mL未満、3mg/mL未満、2mg/mL未満、1mg/mL未満、0.5mg/mL未満、0.1mg/mL未満の水溶性）で、製剤化される。脂肪酸塩形態の例としては、これらに限定されないが、式I）、式（II）、式（II-a）、式（II-b）、式（II-c）、式（II-d）、式（III）、式（III-a）、式（IV）、式（IV-a）、式（IV-b）、式（V）、式（V-a）、式（V-b）、式（VI）、式（VI-a）、又は式（VI-b）の化合物を、アジピン酸（ヘキサジカルボン酸）、ラウリン酸（ドデカン酸）、リノール酸、ミリスチン酸（テトラデカン酸）、カプリン酸（デカン酸）、ステアリン酸（オクタデカン酸）、オレイン酸、カプリル酸（オクタン酸）、パルミチン酸（ヘキサデカン酸）、セバシン酸、ウンデシレン酸、又はカプロン酸と接触させることによって形成されるものが挙げられる。こうした医薬組成物は、活性成分が投与部位からゆっくりと放出され、持続的な期間にわたって吸収され得るという点で、活性成分が比較的短時間作用性である、及び／又はより長時間作用性の製剤が望ましい、鼻腔内剤形に特に好適であり得る。

【0480】

本明細書で企図される他の鼻腔内剤形及び方法は、van Woensel M, et al. Formulations for Intranasal Delivery of Pharmacological Agents to Combat Brain Disease: A New Opportunity to Tackle GBM? Cancers (Basel). 2013 Aug 14; 5(3): 1020-48にて開示され、当該文献は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0481】

鼻腔内送達装置は当該技術分野で既知である。したがって、鼻粘膜への薬剤の送達に好適な任意の装置が使用され得る。液体剤形の投与に有用な装置の非限定的な例としては、ペーパー装置（例えば、蒸気吸入器）、ドロップ装置（例えば、カテーテル、単回投与ドロップ、複数回投与式ドロップ、及び単位用量ピペット）、機械式スプレーポンプ装置（例えば、ボトルの圧迫、複数回用量定量噴霧ポンプ、及び単回／複数回投与噴霧ポンプ）、双方向スプレーポンプ（例えば、呼吸作動型経鼻送達装置）、ガス駆動噴霧システム／噴霧器（例えば、単回投与若しくは複数回投与HFA又は窒素噴射剤駆動型定量吸入器、従来及び周速度吸入器を含む）、及び電動式ネブライザ／噴霧器（例えば、パルス膜ネブライザ、振動機械式ネブライザ、及び手持ち式機械式ネブライザ）、が挙げられる。粉末組成物（例えば、凍結乾燥又は別様に乾燥されてプールされた組成物）の投与に有用な装置の非限定的な例としては、以下に限定されないが、機械式粉末噴霧器（例えば、手動式カプセルベースの粉末噴霧装置及び手動式粉末噴霧装置、手動式ゲル送達装置）、呼吸作動型吸入器（例えば、単回用量又は複数回用量の鼻吸入器及びカプセルベースの単回用量又は複数回用量の鼻吸入器）、及び吸入器（例えば、呼吸作動型経鼻送達装置）、が挙げられる。

【0482】

鼻腔内送達のための計量された噴霧の使用は、噴霧として投与され得る好適な媒体中の溶液又は分散液中に活性成分を含めることによって達成され得る。このタイプの代表的な装置は、以下の特許、特許出願、及び刊行物：WO 2003/026559、WO 2002/011800、WO 2000/51672、WO 2002/068029、WO 2002/068030、WO 2002/068031、WO 2002/068032、WO 2003/000310、WO 2003/020350、WO 2003/082393、WO 2003/084591、WO 2003/090812、WO 2000/41755、及び医薬文献（例えば、Bell, A. Intranasal Delivery Devices, in Drug Delivery Devices Fundamentals and Applications, Tyle P. (ed), Dekker, New York, 1988を参照されたい）Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., 1975に開示されており、これらの全てはそれらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。

10

【0483】

一部の実施形態では、医薬組成物は、加圧容器、ポンプ、スプレー、電気流体力学を使用して細かいミストを生成する噴霧器などの噴霧器、又はネブライザを単独で、又はジクロロフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロメタン、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン（HFA 134A）若しくは1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロプロパン（HFA 227）などのヒドロフルオロアルカン、二酸化炭素、ペルフルブロンなどの過フッ素化された炭化水素、及び他の好適なガスなどの好適な噴射剤と組み合わせて、使用して、送達するためのエアロゾル又は溶液の形態であり得る。医薬組成物は、単独で、又はラクトース若しくはリン脂質などの不活性担体と組み合わせた、吸入用の乾燥粉末；及び点鼻剤として開示され得る。鼻腔内使用の場合、粉末は、キトサン又はシクロデキストリンを含む生体接着剤を含み得る。

20

【0484】

加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザ、若しくはネブライザで使用する溶液又は懸濁液は、エタノール、水性エタノール、又は本明細書に開示される活性成分の分散、可溶化、又は徐放化のための好適な代替剤、溶媒としての噴射剤；及び／又はソルビタントリオレート、オレイン酸、若しくはオリゴ乳酸などの界面活性剤を含有するように製剤化され得る。

30

【0485】

本明細書に開示される医薬組成物は、送達に好適なサイズ、例えば、約50マイクロメートル以下、又は約10マイクロメートル以下などに微粒子化され得る。このようなサイズの粒子は、スパイラルジェット粉砕、流動床ジェット粉砕、ナノ粒子を形成するための超臨界流体処理、高圧均質化、又は噴霧乾燥などの当業者に既知の粉砕方法を使用して調製され得る。

【0486】

吸入剤又は注入剤で使用するカプセル、プリスター、カートリッジは、本明細書に開示される医薬組成物の粉末混合物；ラクトース又はデンプンなどの好適な粉末基剤；及びシューロシン、マンニトール、又はステアリン酸マグネシウムなどの性能調整剤を含むように製剤化され得る。ラクトースは、無水であってもよく、又は一水和物の形態であってもよい。他の好適な賦形剤又は担体には、デキストラン、グルコース、マルトース、ソルビトール、キシリトール、フルクトース、スクロース、及びトレハロースが含まれる。吸入／鼻腔内投与のために本明細書に開示される医薬組成物は、メントール及びレボメントールなどの好適な香味剤、又はサッカリン若しくはサッカリンナトリウムなどの甘味剤を更

40

【0487】

前述に加えて、本開示の化合物はまた、当該技術分野で既知のように、灌注及び灌水の形態で鼻腔内に投与することができる。鼻灌注は、薬剤を含む溶液で鼻腔を定期的に浸漬

50

することを含む。鼻灌水器は、通常、鼻灌水器を薬剤を含む溶液で充填し、鼻灌水器からのノズルを一方の鼻孔に挿入し、口を開いて呼吸しながら、溶液を一方の鼻孔に流し、隔壁を回って、他方の鼻孔から排出することによって使用される。

【0488】

局所投与のために本明細書に開示される医薬組成物は、即時放出、又は遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的放出、及びプログラム放出を含む修飾放出となるように製剤化され得る。

【0489】

D. 放出調節剤形

本明細書に開示される医薬組成物は、放出調節剤形として製剤化され得る。本明細書で使用される場合、用語「放出調節」は、同じ経路で投与した場合の活性成分の放出速度又は放出場所が即時剤形とは異なる剤形を指す。放出調節剤形の医薬組成物は、マトリックス制御放出装置、浸透圧制御放出装置、多粒子制御放出装置、イオン交換樹脂、腸溶性コーティング、多層コーティング、ミクロスフェア、リポソーム、及びそれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない、当業者に既知の様々な調節放出装置及び方法を使用して調製することができる。活性成分の放出速度は、活性成分の粒子サイズ及び多形性を変化させることによって修飾され得る。

【0490】

本明細書で使用される場合、即時放出とは、実質的に投与時の活性成分の放出を指す。一部の実施形態では、即時放出は、投与後1～20分以内に活性成分の溶解がある場合に生じる。溶解は、活性成分の全て又は全て未満（例えば、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、約99.5%、99.9%、又は99.99%）であり得る。一部の実施形態では、即時放出は、投与後約1時間以内に完全又は完全未満の溶解をもたらす。溶解は、対象の胃及び／又は腸内であり得る。一部の実施形態では、即時放出は、胃に入った後1～20分以内に活性成分の溶解をもたらす。例えば、100%の活性成分の溶解は、所定の時間内に起こり得る。一部の実施形態では、即時放出は、吸入により行われ、溶解が対象の肺で起こる。

【0491】

一部の実施形態では、医薬組成物は、60、50、40、30、20、10、5分以下の治療作用の発現を有する。一部の実施形態では、医薬組成物は、120、110、100、90、80、70、60、50、40、30、20、10、5分以下の急性効果の持続時間を有する。

【0492】

一部の実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物は、放出制御組成物である。一部の実施形態では、放出制御は、胃に入った後20～180分以内に活性成分の溶解をもたらす。一部の実施形態では、放出制御は、嚥下されてから20～180分以内に活性成分の溶解がある場合に生じる。一部の実施形態では、放出制御は、腸に入った後20～180分以内に活性成分の溶解がある場合に生じる。一部の実施形態では、放出制御は、投与の1時間以上後に実質的に完全な溶解をもたらす、例えば、放出期間は、約4時間、8時間、12時間、16時間、又は20時間超であり得る。一部の実施形態では、放出制御は、経口投与の1時間以上後に実質的に完全な溶解をもたらす。

【0493】

1. マトリックス放出制御装置

放出調節剤形中の本明細書に開示される医薬組成物は、当業者に既知のマトリックス放出制御装置を使用して作製され得る（Takada et al. in "Encyclopedia of Controlled Drug Delivery," Vol. 2, Mathiowitz ed., Wiley, 1999を参照されたい）。

【0494】

一部の実施形態では、放出調節剤形の本明細書に開示される医薬組成物は、合成ポリマ

一、及び天然ポリマー及び誘導体、例えば、多糖類及びタンパク質を含む、水膨潤性、浸食性、又は可溶性ポリマーである、溶出性マトリックス装置を使用して製剤化される。

【0495】

溶出性マトリックスの形成に有用な材料には、キチン、キトサン、デキストラン、及びプルラン；寒天ゴム、アラビアゴム、カラヤゴム、ローカストビーンゴム、トラガカントゴム、カラギーナン、ガッティゴム、グアーゴム、キサンタンゴム、及びスクレログルカン；デンプン、例えば、デキストリン及びマルトデキストリン；親水性コロイド、例えば、ペクチン；リン脂質、例えば、レシチン；アルギネート；プロピレングリコールアルギネート；ゼラチン；コラーゲン；及びセルロース系、例えば、エチルセルロース（EC）、メチルエチルセルロース（MEC）、カルボキシメチルセルロース（CMC）、CMEC、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、セルロースアセテート（CA）、セルロースプロピオネート（CP）、セルロースブチレート（CB）、セルロースアセテートブチレート（CAB）、CAP、CAT、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、HPMCP、HPMCAS、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートトリメリテート（HPMCAT）、及びエチルヒドロキシエチルセルロース（EHEC）；ポリビニルピロリドン；ポリビニルアルコール；ポリ酢酸ビニル；グリセロール脂肪酸エステル；ポリアクリルアミド；ポリアクリル酸；エタクリル酸又はメタクリル酸のコポリマー（EUDRAGIT（登録商標）、Rohm America, Inc.、Piscataway, N. J.）；ポリ（2-ヒドロキシエチル-メタクリレート）；ポリラクチド；L-グルタミン酸及びエチル-L-グルタミン酸のコポリマー；分解性乳酸-グリコール酸コポリマー；ポリ-D-（-）-3-ヒドロキシ酪酸；並びに、他のアクリル酸誘導体、例えば、ブチルメタクリレート、メチルメタクリレート、エチルメタクリレート、エチルアクリレート、（2-ジメチルアミノエチル）メタクリレート、及び（トリメチルアミノエチル）メタクリレートクロリドのホモポリマー並びにコポリマーが含まれるが、これらに限定されない。

10

20

【0496】

一部の実施形態では、医薬組成物は、非溶出性マトリックス装置で製剤化される。活性成分は、不活性マトリックス中に溶解又は分散され、投与されたら、主に不活性マトリックスを通じた拡散によって放出される。非溶出性マトリックス装置としての使用に好適な材料には、不溶性プラスチック、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリイソブレン、ポリイソブチレン、ポリブタジエン、ポリメチルメタクリレート、ポリブチルメタクリレート、塩素化ポリエチレン、ポリ塩化ビニル、アクリル酸メチル-メタクリル酸メチルコポリマー、エチレン-酢酸ビニルコポリマー、エチレン/プロピレンコポリマー、エチレン/アクリル酸エチルコポリマー、酢酸ビニルとの塩化ビニルコポリマー、塩化ビニリデン、エチレン及びプロピレン、アイオノマーポリエチレンテレフタレート、ブチルゴムエピクロルヒドリンゴム、エチレン/ビニルアルコールコポリマー、エチレン/酢酸ビニル/ビニルアルコールターポリマー、エチレン/ビニルオキシエタノールコポリマー、ポリ塩化ビニル、可塑性ナイロン、可塑性ポリエチレンテレフタレート、天然ゴム、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、シリコーンカーボネートコポリマー；並びに親水性ポリマー、例えば、エチルセルロース、酢酸セルロース、クロスポビドン、架橋部分加水分解ポリ酢酸ビニル、脂肪族化合物、例えば、カルナバワックス、微結晶性ワックス、トリグリセリドが含まれるが、これらに限定されない。

30

40

【0497】

マトリックス制御放出システムでは、所望の放出動態は、例えば、用いられるポリマーの種類、ポリマー粘度、ポリマー及び/又は活性成分の粒子サイズ、活性成分対ポリマーの比、並びに組成物中の他の賦形剤又は担体を介して制御され得る。

【0498】

放出調節剤形での本明細書に開示される医薬組成物は、直接圧縮、乾式又は湿式造粒とその後の圧縮、融解造粒とその後の圧縮を含む、当業者に既知の方法によって調製され得る。

50

【0499】

2. 浸透圧制御放出装置

放出調節剤形中の本明細書に開示される医薬組成物は、1チャンバーシステム、2チャンバーシステム、非対称膜技術（AMT）、及び押出コアシステム（ECS）を含む浸透圧制御放出装置を使用して製造され得る。一般に、そのような装置は、少なくとも2つの構成要素：（a）活性成分を含むコア、及び（b）コアを封入する少なくとも1つの送達ポートを有する半透膜、を有する。半透膜は、送達ポートを通じた押出しによる薬剤放出を引き起こすように、使用時の水性環境からコアへの水の流入を制御する。

【0500】

活性成分に加えて、浸透圧装置のコアは、任意に使用環境から装置のコアへの水輸送のための駆動力を生成する浸透圧剤を含む。浸透圧剤の一種は、「オスモポリマー」及び「ヒドロゲル」とも呼ばれる水膨潤性親水性ポリマーであり、それには、親水性ビニル及びアクリルポリマー、多糖類、例えば、アルギン酸カルシウム、ポリエチレンオキシド（PEO）、ポリエチレングリコール（PEG）、ポリプロピレングリコール（PPG）、ポリ（2-ヒドロキシエチルメタクリレート）、ポリ（アクリル）酸、ポリ（メタクリル）酸、ポリビニルピロリドン（PVP）、架橋PVP、ポリビニルアルコール（PVA）、PVA/PVPコポリマー、疎水性モノマーとのPVA/PVPコポリマー、例えば、メタクリル酸メチル及び酢酸ビニル、大きなPEOブロックを含む親水性ポリウレタン、クロスカルメロースナトリウム、カラギーナン、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、カルボキシメチルセルロース（CMC）及びカルボキシエチルセルロース（CEC）、アルギン酸ナトリウム、ポリカルボフィル、ゼラチン、キサンタンガム、並びにデンプングリコール酸ナトリウムが含まれるが、これらに限定されない。

【0501】

浸透圧剤の他の種類はオスモゲンであり、これは、水を吸収して周囲のコーティングのバリアを横切る浸透圧勾配に影響を与えることができる。好適なオスモゲンには、無機塩、例えば、硫酸マグネシウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウム、塩化ナトリウム、塩化リチウム、硫酸カリウム、リン酸カリウム、炭酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、硫酸リチウム、塩化カリウム、及び硫酸ナトリウム；糖、例えば、ブドウ糖、フルクトース、グルコース、イノシトール、ラクトース、マルトース、マンニトール、ラフィノース、ソルビトール、スクロース、トレハロース、及びキシリトール、有機酸、例えば、アスコルビン酸、安息香酸、フマル酸、クエン酸、マレイン酸、セバシン酸、ソルビン酸、アジピン酸、エデト酸、グルタミン酸、p-トルエンスルホン酸、コハク酸、及び酒石酸；尿素；並びに、それらの混合物が含まれるが、これらに限定されない。

【0502】

異なる溶解速度の浸透圧剤を用いて、活性成分が剤形から最初に送達される速度に影響を与えることができる。例えば、Mannogeme EZ（SPI Pharma、Lewes、Del.）などの非結晶性糖を使用して、最初の数時間において迅速な送達を提供して、望ましい治療効果を即座に生成し、残りの量を徐々に継続的に放出して、長期間にわたって望ましいレベルの治療又は予防効果を維持することができる。この場合、活性成分は、代謝及び排泄される活性成分の量を置き換えるような速度で放出される。

【0503】

コアはまた、剤形の性能を増強するため、又は安定性若しくは処理を促進するために、本明細書に記載される多様な他の賦形剤及び担体を含んでもよい。

【0504】

半透過性膜の形成に有用な材料には、生理学的に関連のあるpHで、水透過性及び水不溶性である、又は架橋などの化学変化によって水不溶化されやすい、様々なグレードのアクリル、ビニル、エーテル、ポリアミド、ポリエステル、及びセルロース誘導体が含まれる。コーティングを形成するのに有用な好適なポリマーの例には、可塑化、非可塑化、及び強化酢酸セルロース（CA）、二酢酸セルロース、三酢酸セルロース、CAプロピオン

酸、硝酸セルロース、酢酸酪酸セルロース（CAB）、CAエチルカルバミン酸、CAP、CAメチルカルバミン酸、CAコハク酸、酢酸トリメリット酸セルロース（CAT）、CAジメチルアミノ酢酸、CA炭酸エチル、CAクロロ酢酸、CAシュウ酸エチル、CAメチルスルホン酸、CAブチルスルホン酸、CA p-トルエンスルホン酸、酢酸寒天、三酢酸アミロース、ベータグルカン酢酸、ベータグルカン三酢酸、アセトアルデヒドジメチルア酢酸、ローカストビーンガムの三酢酸、水酸化エチレン酢酸ビニル、EC、PEG、PPG、PEG/PPGコポリマー、PVP、HEC、HPC、CMC、CMC、HPMC、HPMCP、HPMCAS、HPMCAT、ポリ（アクリル）酸及びエステル、ポリ（メタクリル）酸及びエステル、並びにそれらのコポリマー、デンプン、デキストラン、デキストリン、キトサン、コラーゲン、ゼラチン、ポリアルケン、ポリエーテル、ポリスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリスチレン、ポリビニルハライド、ポリビニルエステル及びエーテル、天然ワックス、並びに合成ワックスが含まれる。

10

【0505】

半透膜はまた、米国特許第5,798,119号に開示されているように、細孔が実質的にガスで充填され、水性媒体によって湿らされないが、水蒸気は透過性である疎水性微多孔膜であり得る。こうした疎水性であるが水蒸気透過性の膜は、典型的には、疎水性ポリマー、例えば、ポリアルケン、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリテトラフルオロエチレン、ポリアクリル酸誘導体、ポリエーテル、ポリスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリスチレン、ポリハロゲン化ビニル、ポリフッ化ビニリデン、ポリビニルエステル及びエーテル、天然ワックス、並びに合成ワックスからなる。

20

【0506】

半透過性膜上の送達ポートは、機械的又はレーザードリルによってコーティング後に形成され得る。送達ポートは、水溶性材料のプラグの侵食によって、又はコアのくぼみ上の膜の薄い部分の破裂によって、インサイチュで形成され得る。更に、送達ポートは、米国特許第5,612,059号及び同第5,698,220号に開示されているタイプの非対称膜コーティングの事例のように、コーティング処理中に形成され得る。

【0507】

放出される活性成分の総量及び放出速度は、半透過性膜の厚さ及び多孔性、コアの組成、並びに送達ポートの数、サイズ、及び位置を介して実質的に調節され得る。

【0508】

浸透圧制御放出剤形の医薬組成物は、製剤の組成物の性能又は処理を促進するために、本明細書に記載される追加の従来的な賦形剤又は担体を更に含み得る。

30

【0509】

浸透圧制御放出剤形は、当業者に既知の従来的な方法及び技術に従って調製することができる（Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 上記、Santus and Baker, J. Controlled Release 1995, 35, 1-21、Verma et al., Drug Development and Industrial Pharmacy 2000, 26, 695-708、Verma et al., J. Controlled Release 2002, 79, 7-27を参照されたい）。

40

【0510】

一部の実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物は、活性成分及び他の薬学的に許容可能な賦形剤又は担体を含むコアをコーティングする非対称浸透膜を含む、AMT制御放出剤形として製剤化される。AMT制御放出剤形は、直接圧縮、乾式造粒、湿式造粒、及び浸漬コーティング法を含む、当業者に既知の従来的な方法及び技術に従って調製することができる。

【0511】

一部の実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物は、活性成分、ヒドロキシルエチルセルロース、及び他の薬学的に許容可能な賦形剤又は担体を含むコアをコーティングする浸透膜を含む、ESC制御放出剤形として製剤化される。

50

【0512】

3. 多粒子制御放出装置

放出調節剤形の本明細書に開示される医薬組成物は、約10 μ m～約3mm、約50m～約2.5mm、又は約100m～約1mmの直径の範囲の多数の粒子、顆粒、又はペレットを含む多粒子制御放出装置として製造され得る。このような多粒子は、湿式及び乾式造粒、押出／球形化、ローラー圧縮、融解凝固を含む当業者に既知のプロセスによって、及びシードコアをスプレーコーティングすることによって製造され得る。例えば、Multi-particulate Oral Drug Delivery; Marcel Dekker: 1994、及びPharmaceutical Pelletization Technology; Marcel Dekker: 1989を参照されたい。

10

【0513】

本明細書に記載される他の賦形剤は、多粒子の処理及び形成を支援するために医薬組成物とブレンドされてもよい。得られた粒子自体が多粒子装置を構成するか、又は腸溶性ポリマー、水膨潤性ポリマー、及び水溶性ポリマーなどの様々なフィルム形成材料によってコーティングされ得る。多粒子は、カプセル又は錠剤として更に処理することができる。

【0514】

4. 標的送達

本明細書に開示される医薬組成物はまた、リポソーム、再封入赤血球、及び抗体系送達システムを含む、治療される対象の体の特定の組織、受容体、又は他の領域を標的とするように製剤化することもできる。

20

【0515】

E. 吸入投与

本明細書に開示される医薬組成物は、吸入投与、例えば、肺吸収のために製剤化され得る。好適な調製物は、溶液及び乳剤であって、空気、酸素、ヘリウム及び酸素の混合物、又は治療用ガス混合物を含む他のガス及びガス混合物などのキャリアガスの有無にかかわらず、エアロゾル、好ましくはミストとして送達することができる、緩衝剤を任意に含む、例えば、水、水／プロピレングリコール溶液などの水／水混和性ビヒクル、又は有機溶媒である溶液及び乳剤などの上述の液体形態調製物を含んでもよい。医薬組成物は、単独の、又はラクトース若しくはリン脂質などの不活性担体と組み合わせた、吸入用の乾燥粉末として製剤化され得る。

30

【0516】

医薬組成物は、加圧容器、ポンプ、スプレー、電気流体力学を使用して細かいミストを生成する噴霧器などの噴霧器、又はネブライザを単独で、又はジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロメタン、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン (HFA 134A) 若しくは1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロプロパン (HFA 227) などのヒドロフルオロアルカン、二酸化炭素、ペルフルブロンなどの過フッ素化された炭化水素、及び他の好適なガスなどの好適な噴射剤と組み合わせて、使用して、送達するためのエアロゾル又は溶液の形態であり得る。こうした噴射剤は、単独で、又は亜酸化窒素、キセノン、及び／又はアルゴンに加えて使用されてもよい（使用される場合、活性成分及び噴射剤／駆動ガスとしての二重の役割を果たしてもよい）。エアロゾル中に存在する噴射剤に対する5-HT_{2A}受容体作動薬の重量比は、典型的には、0.01:100～0.1:100、0.025:75～0.1:75、又は例えば、0.05:75の範囲であるが、他の比も使用され得る。

40

【0517】

吸入使用に好適な水溶液は、活性成分を、任意に他の水性適合性賦形剤／共溶媒とともに水中に溶解することによって調製することができる。好適な安定剤及び増粘剤も添加され得る。吸入使用に好適な乳剤は、活性成分を水性媒体中に可溶化させ、任意に天然ガム又は合成ガム、樹脂、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、及び他の懸濁剤などの粘性材料を用いて、疎水性媒体中に可溶化形態を分散させることによって作製することができる。

50

【0518】

加圧容器、ポンプ、スプレー、噴霧器、若しくはネブライザで使用する溶液又は懸濁液は、界面活性剤若しくは他の好適な共溶媒、又は本明細書に開示される活性成分の分散、可溶化、若しくは徐放化のための好適な代替剤、及び任意に噴射剤を含有するように製剤化され得る。こうした界面活性剤又は共溶媒には、限定されるものではないが、ポリソルベート20、60、及び80；プルロニック（登録商標）F-68、F-84、及びP-103；シクロデキストリン；ポリオキシリル35ヒマシ油；ソルビタントリオレート、オレイン酸、又はオリゴ乳酸、が含まれ得る。界面活性剤及び共溶媒は、典型的には、医薬組成物の約0.01重量%～約2重量%の濃度で用いられる。単純水溶液の粘性よりも大きな粘性は、一部の 경우에는、製剤を分注する際の変動を低減して、製剤の乳剤の成分の物理的分離を低減し、及び／又は、それ以外では、製剤を改善するのに望ましい場合がある。このような粘性構築剤は、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、コンドロイチン硫酸及びその塩、ヒアルロン酸及びその塩、並びに上記物質の組み合わせを含む。このような薬剤は、望ましい場合には、典型的には、医薬組成物の約0.01重量%～約2重量%の濃度で用いられる。

10

【0519】

活性成分はまた、有機溶媒又は有機溶媒の水性混合物中に溶解され得る。有機溶媒は、例えば、アセトニトリル、クロロベンゼン、クロロホルム、シクロヘキサン、1,2-ジクロロメタン、ジクロロメタン、1,2-ジメトキシエタン、N、N-ジメチルアセトアミド、N、N-ジメチルホルムアミド、1,4-ジオキサン、2-エトキシエタノール、エチレングリコール、ホルムアミド、ヘキサン、メタノール、エタノール、2-メトキシエタノール、メチブチルケトン、メチルシクロヘキサン、N-メチルピロリドン、ニトロメタン、ピリジン、スルホラン、テトラリン、トルエン、1,1,2-トリクロロエチレン、又はキシレンなど、及びそれらの組み合わせであり得る。有機溶媒は、エステル溶媒、ケトン溶媒、アルコール溶媒、アミド溶媒、エーテル溶媒、炭化水素溶媒などの官能基カテゴリーに属し得、それぞれを使用することができる。

20

【0520】

医薬組成物はまた、例えば、乾燥粉末吸入器（DPI）を介した、吸入投与のための乾燥粉末として製剤化されてもよい。活性成分自体が粉末を形成することができ、又は粉末は、薬学的に許容可能な賦形剤若しくは担体から形成され得、活性成分は、吸入時に肺の中の水分が活性成分を表面から放出して薬剤を全身吸収に供されるように、担体粉末の表面に放出可能に結合される。キャリア粒子の例としては、これらに限定されないが、ラクトース又は他の糖で作製されたものが挙げられるが、 α -ラクトース-水和物への言及がある。

30

【0521】

吸入に適合された医薬組成物及び吸入投与のための方法に関する更なる説明が以下に提供される。

【0522】

治療用途及び方法

本開示はまた、疾患又は障害を有する対象を治療するための併用薬物療法及び方法を対象とし、対象に、治療有効量の5-HT_{2A}受容体作動薬及びNMDA受容体拮抗薬を投与することを含む。疾患又は障害は、5-HT_{2A}受容体、NMDA受容体、又は両方、例えば、神経精神疾患若しくは障害、中枢神経系（CNS）障害、及び／又は心理的障害と関連し得る。併用薬物療法は、例えば、一部の場合にわずかな陶酔を伴う、改善された治療有効性を提供し、それによって、急性幻覚クライシス（バッドトリップ）並びに幻覚剤からの解離効果（体外離脱体験）などの精神有害作用を低減又は排除することによって、このような疾患又は障害を治療する場合に、活性の強化及び改善された患者体験を示し得る。

40

50

【0523】

本明細書で治療される対象は、セロトニン5-HT₂受容体（例えば、5-HT_{2A}受容体）及び／又はNMDA受容体に関連する疾患又は障害を有し得る。

【0524】

一部の実施形態では、疾患又は障害は、神経精神疾患若しくは障害である。

【0525】

一部の実施形態では、疾患又は障害は、炎症性疾患若しくは障害である。

【0526】

一部の実施形態では、疾患又は障害は、心的外傷後ストレス障害（PTSD）、大うつ病性障害（MDD）、治療抵抗性うつ病（TRD）、自殺念慮、自殺行動、自殺念慮又は自殺行動を伴う大うつ病性障害、メランコリー型うつ病、非定型うつ病、気分変調症、非自殺的自傷障害（NSSID）、双極性障害及び関連障害（双極性障害Ⅰ型障害、双極性Ⅱ型障害、気分循環性障害を含むがこれらに限定されない）、強迫性障害（OCD）、強迫行動及び他の関連症状、全般性不安障害（GAD）、急性幻覚クライシス、社会不安障害、薬物使用障害（アルコール使用障害、オピオイド使用障害、アンフェタミン使用障害、ニコチン使用障害、コカイン使用障害、及び他の依存性障害を含むがこれらに限定されない）、アルツハイマー病、群発頭痛及び片頭痛、注意欠陥多動性障害（ADHD）、疼痛及び神経因性疼痛、アフアンタジア、小児期発症流暢障害、重度神経認知障害、軽度神経認知障害、慢性疲労症候群、ライム病、ギャンブル障害、摂食障害（神経性食欲不振症、神経性過食症、過食性障害などを含むがこれらに限定されない）、パラフィリア障害（小児性愛障害、露出障害、窃視障害、フェチシズム障害、性的マゾヒズム又はサディズム障害、及び異性装障害などを含むがこれらに限定されない）、性的機能不全（例えば、性欲の低下）、末梢神経障害、及び肥満を含むがこれらに限定されない、中枢神経系（CNS）障害及び／又は精神疾患／心理的障害である。

【0527】

一部の実施形態では、本明細書に提供される方法を使用して、うつ病性障害を有する対象が治療される。本明細書で使用される場合、用語「うつ病性障害」又は「うつ病」は、ある期間にわたって持続する、ヒトの考え、行動、感情、及び幸福感に影響を与え得る、気分の落ち込みを特徴とする障害群を指す。一部の実施形態では、うつ病性障害は、ヒトの身体的及び心理的な機能を破壊する。一部の実施形態では、うつ病性障害は、例えば、体重減少、痛み若しくは疼痛、頭痛、けいれん、又は消化不良などの身体的症状を引き起こす。一部の実施形態では、うつ病性障害は、例えば、持続的な悲しみ、絶望感及びいらだち、罪悪感、無気力又は無力感、趣味及び活動への関心又は喜びの喪失、集中困難、記憶困難、又は意思決定の困難など、心理的な症状を引き起こす。一部の実施形態では、うつ病性障害は、大うつ病性障害（MDD）、非定型うつ病、双極性障害、緊張性うつ病、身体的な病気を原因とするうつ病性障害、産後うつ病、月経前不快気分障害、季節性情動障害、又は治療抵抗性うつ病（TRD）である。

【0528】

一部の実施形態では、疾患又は障害は、大うつ病性障害（MDD）である。本明細書で使用される場合、用語「大うつ病性障害」は、ほとんどの状況で存在する落ち込んだ気分の期間を特徴とする状態を指す。大うつ病性障害は、多くの場合、自尊心の低下、通常は楽しい活動への関心の喪失、低エネルギー状態、及び明確な原因のない疼痛を伴う。いくつかの例では、大うつ病の規定は、少なくとも2週間続くうつ病の症状を特徴とする。いくつかの例では、個人は、数年おいてうつ病の期間を経験する。いくつかの例では、個人は、ほぼ常に、うつ病の症状を経験する。大うつ病性障害は、個人の私生活、仕事、又は学校生活、並びに睡眠、摂食習慣、及び一般健康状態に悪影響を及ぼす可能性がある。大うつ病性障害の成人のおよそ2～7%が自殺し、自殺する成人の最大で60%が、大うつ病性障害又は別の関連する気分障害を有していた。気分変調は、大うつ病性障害と同じ認知的及び身体的な問題からなる大うつ病性障害の亜型であり、重症度は低い、症状は長く続く。大うつ病性障害の症状の例としては限定されないが、悲しみ、恐怖、空虚又は絶

望の感覚、怒りの爆発、些細なことに対するいらだち又はフラストレーション、ほとんど、又は全ての通常の活動における関心若しくは喜びの喪失、不眠又は過眠を含む睡眠障害、疲労感及びエネルギー不足、食欲の低下、体重の減少又は増加、不安、動揺又は不穩、思考力、会話又は体の動きの減退、無気力感又は罪悪感、過去の失敗に固執する、又は自己非難、思考、集中、決断及び記憶の乱れ、死について頻繁に考える、自殺念慮、自殺未遂又は自殺、並びに例えば背部痛又は頭痛などの説明がつかない身体的な問題が挙げられる。

【0529】

本明細書で使用される場合、用語「非定型うつ病」は、個人が、気分反応性の兆候（すなわち、実際の又は潜在的にポジティブな事象に応答して気分が明るくなる）、著しい体重増加、食欲増加、過眠症、腕又は脚の重く不活発な感覚、及び／又は著しい社会的若しくは職業的な弊害をもたらす対人拒絶の感度に関する長期的なパターンを示す、状態を指す。非定型うつ病の例示的な症状としては、限定されないが、毎日の悲しみ又は憂鬱感、かつては楽しいものであった物事に対する喜びの喪失、体重又は食欲における大きな変化（増加又は減少）、ほぼ毎日の不眠又は過眠、他者が気が付くような身体的に落ち着かない状態又は疲れ果てた状態、毎日の疲労感又はエネルギー低下状態、ほぼ毎日の絶望感、無力感又は過剰な罪悪感、ほぼ毎日の集中又は意思決定の問題、死又は自殺の考えが繰り返される、自殺の企図、又は自殺未遂が挙げられる。

【0530】

本明細書で使用される場合、用語「双極性障害」は、個人が、気分、エネルギー、活動レベル、及び日々のタスクを行う能力における異様な変化を経験する状態を指す。双極性障害を有する個人は、異常な激情、睡眠パターン及び活動レベルの変化、並びに異常行動の期間を経験する。これらの別個の期間は、「気分エピソード」と呼ばれる。気分エピソードは、そのヒトにとって典型的な気分及び行動とは大きく異なっている。躁状態、行き過ぎた振る舞いの症状の例としては限定されないが、異常に陽気で急変する、又は神経過敏な振る舞い；活動性、エネルギー又は興奮性の増加、誇大な幸福及び自信の感覚、睡眠の必要性の減少、異常な多弁、競争思考、散漫性、及び意思決定の貧弱さ、例えば、継続的な散財、性的リスクを取る、又はばかげた投資を行うことなどが挙げられる。うつ病エピソード又は気分の落ち込みの例示的な症状としては限定されないが、憂鬱感、例えば、悲しみ、空虚、絶望、又は恐怖の感覚；全ての、若しくはほぼ全ての活動に対する関心の著しい喪失又は楽しくないという感覚、著しい体重減少若しくは体重増加、又は食欲の低下若しくは増加、不眠症若しくは過眠症（過剰な睡眠又は過剰な眠気）、不穩な行動若しくは緩慢な行動、疲労感若しくはエネルギー低下、無力感又は過剰若しくは不適切な罪悪感、思考能力の低下若しくは集中力の低下、又は決断力の欠如、及び自殺の企図又は試みに関する思考、が挙げられる。双極性障害には、双極Ⅰ型障害、双極Ⅱ型障害、及び気分循環性障害が含まれる。双極Ⅰ型障害は、少なくとも7日間続く躁病エピソードによって、又は入院を必要とする重度の躁病症状によって定義される。双極Ⅰ型障害を有する対象は、典型的には少なくとも2週間続くうつ病エピソードも経験する場合がある。特性が混合したうつ病のエピソード、すなわち、うつ病症状と躁病症状が同時であることも可能である。双極Ⅱ型障害は、うつ病エピソード及び軽躁エピソードのパターンを特徴とするが、双極Ⅰ型障害に典型的な重度の躁病エピソードは特徴としない。気分循環性障害（気分循環症とも呼称される）は、少なくとも2年間にわたり継続する、軽躁症状（気分高揚及び陶酔感）及びうつ病症状の持続期間を特徴とする。気分の変動は、数、重症度又は持続期間において、軽躁エピソード又はうつ病エピソードの完全な基準を満たすには十分ではない。

【0531】

本明細書で使用される場合、用語「緊張性うつ病」は、個人が長時間、無言及び不動となる状態を指す。緊張性うつ病の症状の例としては限定されないが、毎日起こり得る悲しみの感覚、ほとんどの活動における関心の喪失、突然の体重の増加又は喪失、食欲の変化、寝入ることが困難、起きることが困難、不穩の感覚、いらだち、無力感、罪悪感、疲労

10

20

30

40

50

感、集中困難、思考困難、意思決定困難、自殺又は死の念慮、及び／又は自殺未遂が挙げられる。

【0532】

本明細書で使用される場合、用語「身体的な病気を原因とするうつ病性障害」は、個人が、別の病気を原因としてうつ病症状を経験する状態を指す。うつ病性障害を引き起こすことが知られている身体的な病気の例としては、これらに限定されないが、H I V／A I D S、糖尿病、関節炎、脳卒中、例えば、パーキンソン病、ハンチントン病、多発性硬化症及びアルツハイマー病などの脳の障害、代謝疾患（例えば、ビタミンB 1 2欠損症）、自己免疫疾患（例えば、紅斑性狼瘡及び関節リウマチ）、ウイルス又は他の感染症（肝炎、単核球症、ヘルペス）、背部痛、及びがん（例えば、膵臓がん）が挙げられる。一部の

10

【0533】

本明細書で使用される場合、用語「産後うつ病」は、出産及びホルモン変化、親であることに対する心理的な調整、並びに／又は疲労の結果としての状態を指す。産後うつ病は多くの場合、女性に関連しているが、男性も同様に産後うつ病に罹患する可能性がある。産後うつ病の例示的な症状としては、これらに限定されないが、悲しみの感覚、絶望感、空虚感、又は重圧感；通常よりも頻繁に、又は明白な理由なく泣くこと；過度な不安感を憂慮し、又は感じる；不機嫌、いらだち、又は落ち着きのない感覚；過眠、又は乳児が睡眠している時でさえも眠ることができない；集中、詳細な記憶、及び意思決定が困難；怒り又は逆上を経験；通常は楽しい活動への関心を失う；頻繁な頭痛、胃の問題、及び筋肉痛を含む、身体的な痛み及び疼痛を患う；過食又は過度な小食；友人及び家族から離れた

20

【0534】

本明細書で使用される場合、用語「月経前不快気分障害」は、月経サイクルの月経前期の間に繰り返し発生する気分の不安定性、いらだち、抑うつ及び不安感の症状を個人が発現し、それらが月経の発現の頃に、又はその後すぐに寛解する状態を指す。月経前不快気分障害の例示的な症状としては限定されないが、不安定性（例えば、気分の変動）、いらだち又は怒り、憂鬱感、不安及び緊張、通常の活動に対する関心の低下、集中困難、不振状態及びエネルギー低下、食欲の変化（例えば、過食又は特定の食物を渴望する）、過眠又は不眠、重圧感又は制御不能な感覚、身体的症状（例えば、乳房の圧痛又は腫脹、関節通又は筋肉通、腹部「膨満」感及び体重増加）、自虐的な考え、緊張感又はピリピリした感覚、通常の活動（例えば、仕事、学校、友人、趣味）に対する関心の低下、自覚的な集中困難、及び易疲労感が挙げられる。

30

【0535】

本明細書で使用される場合、用語「季節性情動障害」は、個人が、年内の時期に基づいて気分が変化する状態を指す。一部の例では、個人は、秋及び／又は冬の季節の間に、気分の落ち込み、エネルギー低下、又は他のうつ病症状を経験する。一部の例では、個人は、春及び／又は夏の季節の間に、気分の落ち込み、エネルギー低下、又は他のうつ病症状を経験する。季節性情動障害の例示的な症状としては限定されないが、ほぼ終日、又はほぼ毎日精神的な落ち込みを感じる、かつては楽しかった活動に対する関心の喪失、低エネルギー状態、睡眠困難、食欲又は体重が変化する、怠惰な感覚又は興奮、集中困難、絶望感、無力感、又は罪悪感、及び死又は自殺について頻繁に考えることが挙げられる。

40

【0536】

一部の実施形態では、うつ病性障害は、D i a g n o s t i c a n d S t a t i s t i c a l M a n u a l o f M e n t a l D i s o r d e r s 第5版の基準及び分類に基づく医学的診断を含む。一部の実施形態では、うつ病性障害は、独立した医学的評価に基づく医学的診断を含む。

【0537】

50

一部の実施形態では、本明細書に記載の方法は、治療に耐性のあるうつ病を有する対象に提供される。一部の実施形態では、対象は、治療抵抗性うつ病（TRD）と診断されている。用語「治療抵抗性うつ病」は、適切な用量及び持続時間の少なくとも1回以上の治療の試みに対して応答しない、又は抵抗性である、ある種のうつ病を指す。一部の実施形態では、治療抵抗性うつ病の対象は、例えば従来の抗うつ剤を用いた1回の治療の試み、2回の治療の試み、3回の治療の試み、4回の治療の試み、5回の治療の試み、又はそれ以上に対して応答しなかった。一部の実施形態では、治療抵抗性うつ病の対象は、大うつ病性障害と診断されており、3回以上の治療の試みに対して応答しなかった。一部の実施形態では、治療抵抗性うつ病の対象は、双極性障害と診断されており、1回の治療の試みに対して応答しなかった。一部の実施形態では、治療抵抗性うつ病の対象は、双極性障害と診断されており、2回の治療の試みに対して応答しなかった。

10

【0538】

一部の実施形態では、本明細書に提供される方法は、うつ病性障害の少なくとも1つの兆候又は症状を低下させる。一部の実施形態では、本明細書に提供される方法は、治療前と比較して、うつ病性障害の少なくとも1つの兆候又は症状を、約5%～約100%、例えば、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、又は約100%、又はそれ以上低下させる。

【0539】

一部の実施形態では、疾患又は障害は、不安障害である。本明細書で使用される場合、用語「不安障害」は、事象及び／又は状況の予測から生じる心配、不確実性、及び／又は恐れの状態を指す。不安障害は、生理学的及び心理的な兆候又は症状を引き起こす。生理学的症状の非限定的な例としては、筋肉の緊張、心悸亢進、発汗、めまい、息切れ、頻脈、振戦、疲労、憂慮、いらだち、及び睡眠障害が挙げられる。心理的な症状の非限定的な例としては、死ぬことへの恐怖、恥ずかしさ又は屈辱への恐怖、事象発生への恐怖などが挙げられる。不安障害はまた、対象の認知、情報処理、ストレスレベル、及び免疫応答も損なう。一部の実施形態では、本明細書に開示される方法は、慢性的な不安障害を治療する。本明細書で使用される場合、「慢性的な」不安障害は再発する。不安障害の例としては限定されないが、全般性不安障害（GAD）、社会不安障害、パニック障害、パニック発作、恐怖症関連障害（例えば、飛行機、高所、蜘蛛／犬／蛇などの特定の動物、注射を受けること、血液などに関連する恐怖症、広場恐怖症）、分離不安障害、場面緘黙症、身体的な病気を原因とする不安、外傷後ストレス障害（PTSD）、強迫性障害（OCD）、物質誘発性不安障害などが挙げられる。

20

30

【0540】

一部の実施形態では、その必要のある対象は、疾患の影響を経験した後で、不安障害を発症する。疾患の影響としては、個人の当該疾患を有するという診断、個人の大切なヒトの当該疾患を有するという診断、当該疾患を原因とする社会的分離、当該疾患からの隔離、又は当該疾患の結果としての社会的距離が挙げられる。一部の実施形態では、個人は、疾患の拡散を防止するために隔離される。一部の実施形態では、疾患は、COVID-19、SARS、又はMERSである。一部の実施形態では、対象は、失職、家の喪失、又は職が見つからないことへの恐れの後には不安障害を発症する。

40

【0541】

一部の実施形態では、疾患又は障害は、全般性不安障害（GAD）である。全般性不安障害は、過度の不安及び憂慮、疲労、不穏、筋肉の痛み若しくは苦痛の増加、集中力の低下、いらだち、及び／又は睡眠困難を特徴とする。一部の実施形態では、全般性不安障害の対象は、関連するパニック発作を有しない。一部の実施形態では、本明細書の方法は、うつ病の症状も有する全般性不安障害を有する対象に提供される。一部の実施形態では、治療後、症状は、治療前と比較して、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、又は約100%低下する。

50

【0542】

一部の実施形態では、疾患又は障害は、社会不安障害である。本明細書で使用される場合、「社会不安障害」は、個人が他者による潜在的な凝視に晒される、1つ以上の社会的状況に対する著しい恐れ又は不安である。社会不安を誘発する状況の非限定的な例としては、社会的交流（例えば、会話、よく知らない人々と会う）、観察されること（例えば、飲食）、及び他者の前で行動すること（例えば、スピーチを行う）が挙げられる。一部の実施形態では、社会不安障害は、公の場で話す、又は活動することに限定される。一部の実施形態では、本開示の方法に従う治療によって、社会不安障害の症状が低下、又は改善する。一部の実施形態では、治療後、症状は、治療前と比較して、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、又は約100%低下する。

10

【0543】

一部の実施形態では、疾患又は障害は、強迫性の障害であり、例えば、強迫性障害（OCD）、身体集中反復行動症、ためこみ症、ギャンブル障害、強迫的買いもの、強迫的インターネット使用、強迫的テレビゲーム、強迫的な性行動、過食症、運動中毒、身体醜形障害、ためこみ症、自傷性皮膚症、抜毛癖、擦りむき、物質誘発性強迫性障害及び関連障害、又は別の身体的な病気に起因する強迫性障害、又はそれらの組み合わせなどである。一部の実施形態では、疾患又は障害は、強迫性障害（OCD）である。

【0544】

20

一部の実施形態では、不安障害の少なくとも1つの兆候又は症状は、本明細書に開示される治療の後に改善される。一部の実施形態では、不安障害の兆候又は症状は、日誌評価、医師若しくは介護人の評価、又は臨床的尺度に従い測定される。一部の実施形態では、治療は、以下のうちの1つ以上において確かな改善をもたらす：State-Trait Anxiety Inventory (STAI)、Beck Anxiety Inventory (BAI)、Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)、Generalized Anxiety Disorder questionnaire-IV (GADQ-IV)、Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS)、Leibowitz Social Anxiety Scale (LSAS)、Overall Anxiety Severity and Impairment Scale (OASIS)、Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)、Patient Health Questionnaire 4 (PHQ-4)、Social Phobia Inventory (SPIN)、Brief Trauma Questionnaire (BTQ)、Combat Exposure Scale (CES)、Mississippi Scale for Combat-Related PTSD (M-PTSD)、Posttraumatic Maladaptive Beliefs Scale (PMBS)、Perceived Threat Scale (DRRI-2 Section: G)、PTSD Symptom Scale-Interview for DSM-5 (PSS-I-5)、Structured Interview for PTSD (SI-PTSD)、Davidson Trauma Scale (DTS)、Impact of Event Scale-Revised (IES-R)、Posttraumatic Diagnostic Scale (PDS-5)、Potential Stressful Events Interview (PSEI)、Stressful Life Events Screening Questionnaire (SLESQ)、Spielberger's Trait and Anxiety, Generalized Anxiety Disorder 7-Item Scale、The Psychiatric Institute Trichotillomania Scale (PITS)、The MGH Hairpulling Scale (MGH-HPS)、The NI

30

40

50

MH Trichotillomania Severity Scale (NIMH-TSS)、The NIMH Trichotillomania Impairment Scale (NIMH-TIS)、The Clinical Global Impression (CGI)、the Brief Social Phobia Scale (BSPS)、The Panic Attack Questionnaire (PAQ)、Panic Disorder Severity Scale、Florida Obsessive-Compulsive Inventory (FOCI)、The Leyton Obsessional Inventory Survey Form、The Vancouver Obsessional Compulsive Inventory (VOCI)、The Schedule of Compulsions, Obsessions, and Pathological Impulses (SCOPI)、Padua Inventory-Revised (PI-R)、Quality of Life (QoL)、The Clinical Global Improvement (CGI) スケール、The Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS)、The Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale Second Edition (Y-BOCS-II)、The Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (DY-BOCS)、The National Institute of Mental Health-Global Obsessive-Compulsive Scale (NIMH-GOCS)、The Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale Self-Report (Y-BOCS-SR)、The Obsessive-Compulsive Inventory-Revised (OCI-R)、及び Dimensional Obsessive-Compulsive Scale (DOCS)、又はそれらの組み合わせ。一部の実施形態では、本開示の方法に従い治療することによって、治療前と比較して、本明細書に記載される、又は当該技術分野で既知の日誌評価、医師若しくは介護人による評価、又は臨床尺度のうちのいずれか1つに従い、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、又は約100%の不安障害の改善がもたらされる。

10

20

30

【0545】

一部の実施形態では、疾患又は障害は、注意力欠如障害 (ADD) である。ADDは、少なくとも6ヶ月間連続して6つ以上の不注意症状 (年長の10代の子供については5つ以上) を有するが、多動性／衝動性の兆候がない16歳未満の子供において最も一般的に診断される。不注意の症状には、注意を払にくいこと、宿題などの長時間の知的作業を避けること、作業を継続しにくいこと、混乱している又は忘れやすい、話しかけられた際に耳を傾けない、細部への注意を払わないことが含まれるが、これらに限定されない。物を頻繁に失い、不注意な間違いを犯し、指示に従うのに苦労する。一部の実施形態では、疾患又は障害は、注意欠陥多動性障害 (ADHD) である。ADHDは、注意及び／又は多動性－衝動性の継続的なパターンによって特徴付けられる。多動性－衝動性症状には、多くの場合、座っているときにそわそわしたり身をよじったりする、着席が期待される状況で席を離れる、不適切なタイミングで走ったり、ダッシュしたり、よじ登ったりする、趣味に静かに取り組むことができない、常に動いている、過度に話す、質問が完全に問われる前に答える、自分の順番を待つのが苦手、及び会話又は活動中に他者を中断又は邪魔すること、が含まれ得るが、これらに限定されない。

40

【0546】

一部の実施形態では、疾患又は障害は、頭痛障害である。本明細書で使用される場合、用語「頭痛障害」は、再発性の頭痛を特徴とする障害を指す。頭痛障害には、片頭痛、緊張性頭痛、群発頭痛、及び慢性日常頭痛症候群が含まれる。

【0547】

50

一部の実施形態では、群発頭痛を治療することを必要とする対象においてそれを行う方法が本明細書に開示される。一部の実施形態では、群発頭痛の少なくとも1つの兆候又は症状が、治療後に改善する。一部の実施形態では、群発頭痛の兆候又は症状は、日誌評価、臨床医による身体的又は心理的な評価、又は神経学的検査に従って測定される。群発頭痛は、原発性頭痛障害であり、三叉神経性で自律神経性の頭痛に属する。群発頭痛の定義は、頭痛に対して同側性の少なくとも1つの自立神経性症状を伴う片側性頭痛である。発作は、主に三叉神経の第1枝－第五脳神経における重度の片側性疼痛を特徴としており、それら神経の主な機能は、顔面への感覚及び運動の神経支配を提供することである。発作は、著しい片側性の頭部の自律神経症状とも関連しており、対象はしばしば発作中に興奮及び不穏を経験する。一部の実施形態では、群発頭痛の対象は、吐き気及び／又は嘔吐も経験する。一部の実施形態では、群発頭痛の対象は、片側性の疼痛、過剰な流涙、顔面紅潮、眼瞼下垂、縮瞳、眼の赤み、片眼若しくは両眼の下又は周囲の腫脹、光に対する過敏、吐き気、興奮及び不穏を経験する。

10

【0548】

一部の実施形態では、その必要のある対象において片頭痛を治療する方法が本明細書に開示される。片頭痛は、頭部の半側又は両側に発症する中程度～重度の頭痛であり、拍動を感じ、2～72時間持続する。片頭痛の症状には、頭痛、吐き気、光に対する過敏、音に対する過敏、臭いに対する過敏、めまい（*dizziness*）、発話困難、めまい（*vertigo*）、嘔吐、発作、視界の歪み、疲労、又は食欲低下が含まれる。一部の対象は、頭痛の数時間又は数日前に前発症状期、及び／又は頭痛が消失した後に後発症状期も経験する。前発症状及び後発症状には、自発運動の活発化、自発運動の低下、うつ、特定の食品への欲求、反復するあくび、疲労、並びに首の凝り及び／又は疼痛が含まれる。一部の実施形態では、片頭痛は、前兆を伴わない片頭痛、前兆を伴う片頭痛、慢性的な片頭痛、腹性片頭痛、脳底動脈片頭痛、月経性片頭痛、眼筋麻痺性片頭痛、眼性（*ocular*）片頭痛、眼性（*ophthalmic*）片頭痛、又は片麻痺性片頭痛である。一部の実施形態では、片頭痛は、前兆を伴わない片頭痛である。前兆を伴わない片頭痛は、頭痛を伴わない片頭痛性の頭痛が含まれる。一部の実施形態では、片頭痛は、前兆を伴う片頭痛である。前兆を伴う片頭痛は、通常は頭痛に先行する、又は時に頭痛と同時に発生する一過性の局所神経学的症状を主に特徴とする。あまり一般的ではないが、前兆は頭痛を伴わずに発生する場合もあり、又は片頭痛性ではない頭痛を伴い発生する場合がある。一部の実施形態では、片頭痛は、片麻痺性片頭痛である。片麻痺性片頭痛は、前兆を伴い、運動麻痺が付随する片頭痛である。一部の実施形態では、片麻痺性片頭痛は、家族性片麻痺性片頭痛又は散発性片麻痺性片頭痛である。一部の実施形態では、片頭痛は、脳底動脈片頭痛である。脳底動脈片頭痛の対象は、片頭痛性の頭痛及び前兆を有し、発話困難、目が回る（*world spinning*）、耳鳴り、又は運動麻痺を含まない多くの他の脳底関連症状が付随する。一部の実施形態では、片頭痛は、月経性片頭痛である。月経性片頭痛は、月経の直前及び月経中に発生する。一部の実施形態では、対象は、腹性片頭痛を有する。腹性片頭痛は、多くの場合、小児が経験する。腹性片頭痛は頭痛ではなく、胃痛である。一部の実施形態では、腹性片頭痛の対象は、片頭痛を発症する。一部の実施形態では、対象は、「眼性片頭痛（*ocular migraine*）」とも呼ばれる眼性片頭痛（*ophthalmic migraine*）を有する。眼性片頭痛を有する対象は、片頭痛性頭痛とともに、又は片頭痛性頭痛の後に、短時間、片眼に失明を経験する。一部の実施形態では、対象は、眼筋麻痺性片頭痛を有する。眼筋麻痺性片頭痛は、1つ以上の眼脳神経の不全麻痺に関連する片頭痛性頭痛の再発性の発作である。一部の実施形態では、治療を必要とする対象は、慢性片頭痛を経験する。本明細書で定義される場合、慢性片頭痛の対象は、月に15日を超える頭痛がある。一部の実施形態では、治療を必要とする対象は、一時的な片頭痛を経験する。本明細書で定義される場合、一時的な片頭痛の対象は、月に15日未満の頭痛がある。

20

30

40

【0549】

一部の実施形態では、その必要のある対象において、慢性日常性頭痛症候群（*CDHS*

50

：chronic daily headache syndrome）を治療する方法が本明細書に開示される。CDHSの対象は、月に15日を超えて、4時間を超えて頭痛がある。一部の対象は、6ヶ月以上にわたり、これらの頭痛を経験する。CHDSは、一般的な集団の4%が罹患する。慢性片頭痛、慢性緊張型頭痛、新規発症持続性連日性頭痛、及び薬物乱用頭痛が、慢性日常性頭痛の大部分を占める。

【0550】

一部の実施形態では、本開示の方法に従い治療した後、頭痛及び／又は関連する症状の頻度は、当該治療の前と比較して、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、又は約100%低下する。

10

【0551】

一部の実施形態では、本開示の方法に従い治療した後、頭痛発作の長さは、当該治療の前と比較して、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、又は約100%低下する。

【0552】

一部の実施形態では、頭痛障害の少なくとも1つの兆候又は症状は、本明細書に開示される化合物の投与の後に改善される。一部の実施形態では、頭痛障害の兆候又は症状は、日誌評価、医師若しくは介護人の評価、又は臨床的尺度に従い測定される。一部の実施形態では、本開示の治療は、以下のうちの1つ以上において、確かな改善をもたらす：Visual Analog Scale、Numeric Rating Scale、Short Form Health Survey、Profile of Mood States、Pittsburgh Sleep Quality Index、Major Depression Inventory、Perceived Stress Scale、5-Level EuroQoL-5D、Headache Impact Test、ID-migraine、3-item screener、Minnesota Multiphasic Personality Inventory、Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)、50 Beck Depression Inventory (BDI；オリジナルBDI 151及び第2版BDI-1152の両方)、9-item Patient Health Questionnaire (PHQ-9)、Migraine Disability Assessment Questionnaire (MI-DAS)、Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire version 2.1 (MSQ v2.1)、European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D)、Short-form 36 (SF-36)、又はそれらの組み合わせ。一部の実施形態では、本開示の方法に従い治療することによって、治療前と比較して、本明細書に記載される、又は当該技術分野で既知の日誌評価、医師若しくは介護人による評価、又は臨床尺度のうちのいずれか1つに従い、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、又は約100%の頭痛障害の改善がもたらされる。一部の実施形態では、頭痛障害の兆候又は症状は、日誌評価、医師による身体的又は心理的な評価、画像検査、脳波図、血液検査、神経学的検査、又はそれらの組み合わせに従って測定される。一部の実施形態では、血液検査は、血液化学及び／又はビタミンを評価する。

20

30

40

【0553】

一部の実施形態では、疾患又は障害は、物質使用障害である。本明細書の方法を使用して治療することができる物質嗜癖には、快楽を得るための麻薬及び中毒性薬物などの中毒性の物質／剤に対する嗜癖が含まれる。中毒性の物質／剤の例としては、これらに限定さ

50

れないが、エチルアルコールなどのアルコール、ガンマヒドロキシ酪酸塩（GHB）、カフェイン、ニコチン、大麻（マリファナ）及び大麻誘導体、アヘン剤及びヘロインなどの他のモルヒネ様オピオイド作動薬、フェンシクリジン及びフェンシクリジン様化合物、ベンゾジアゼピンなどの催眠鎮静薬、メタカロン、メクロカロン、エタカロン及びバルビツール酸塩、並びにコカインなどの精神刺激剤、アンフェタミン及びアンフェタミン関連薬物、例えば、デキストロアンフェタミン及びメチルアンフェタミンが挙げられる。中毒性の医薬品の例としては、例えば、ベンゾジアゼピン、バルビツール酸塩、並びにアルフェンタニル、ア ril プロジン、アルファプロジン、アニレリジンベンジルモルヒネ、ベジトラミド、ブプレノルフィン、ブトルファノール、クロニタゼン、コデイン、シクラゾシン、デソモルヒネ、デキストロモラミド、デゾシン、ジアンプロミド、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルヒネ、ジメノキサドール、ジメフェブタノール、ジメチルチアンブテン、ジオキサフェチル酪酸塩、ジピパノン、エブタゾシン、エトフェブタジン、エチルメチルチアンブテン、エチルモルヒネ、エトニタゼンフェンタニル、ヘロイン、ヒドロコドン、ヒドロモルフォン、ヒドロキシペチジン、イソメタドン、ケトベミドン、レバロルファン、レボルファノール、レボフェナシルモルファン、ロフェニタニル、メペリジン、メブタジノール、メタゾシン、メタドン、メトポン、モルヒネ、ミロフィン、ナルブフィン、ナルセイン、ニコモルヒネ、ノルレボルファノール、ノルメタドン、ナロルフィン、ノルモルフィン、ノルピパノン、オピウム、オキシコドン、OXYCONTIN（登録商標）、オキシモルフォン、パパベレタム、ペンタゾシン、フェナドキソン、フェノモルファン、フェナゾシン、フェノペリジン、ピミノジン、ピリトラミド、プロフェブタジン、プロメドール、プロペリジン、プロピラム、プロボキシフェンスフェンタニル、トラマドール及びチリジンを含む鎮痛薬が挙げられる。一部の実施形態では、疾患又は障害は、アルコール使用障害（AUD）である。一部の実施形態では、疾患又は障害は、ニコチン使用（例えば、喫煙）障害であり、療法は、例えば、禁煙に使用される。

10

20

30

40

50

【0554】

一部の実施形態では、疾患又は障害は、摂食障害である。本明細書で使用される場合、用語「摂食障害」は、摂食習慣の異常又は障害を特徴とする広範な心理的障害のいずれかを指す。摂食障害の非限定的な例としては、異食症、神経性無食欲症、神経性過食症、反すう性障害、回避／制限性食物摂取症、むちゃ食い障害、他の特定の飲食若しくは摂食の障害、特定されていない飲食若しくは摂食の障害、又はそれらの組み合わせが挙げられる。一部の実施形態では、摂食障害は、異食症、神経性無食欲症、神経性過食症、反すう性障害、回避／制限性食物摂取症、むちゃ食い障害、又はそれらの組み合わせである。一部の実施形態では、本明細書に開示される方法は、慢性的な摂食障害を治療する。本明細書で使用される場合、「慢性的な」摂食障害は再発する。一部の実施形態では、摂食障害の少なくとも1つの兆候又は症状は、本明細書に開示される化合物の投与の後に改善される。一部の実施形態では、摂食障害の兆候又は症状は、日誌評価、医師若しくは介護人の評価、又は臨床的尺度に従い測定される。臨床的尺度、日誌評価、及び医師又は介護者による評価の非限定的な例としては、Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)、McLean Screening Instrument for Borderline Personality Disorder (MSI-BPD)、Eating Disorder Examination (EDE)、Eating Disorder Questionnaire (EDE-Q)、Eating Disorder Examination Questionnaire Short Form (EDE-QS)、Physical Appearance State and Trait Anxiety Scale - State and Trait version (PASTAS)、Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (STAI)、Eating Disorder Readiness Ruler (ED-RR)、Visual Analogue Rating Scales (VAS)、Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MAD

RS)、Yale-Brown Cornell Eating Disorder Scale (YBC-EDS)、Yale-Brown Cornell Eating Disorder Scale Self Report (YBC-EDS-SRQ)、Body Image State Scale (BISS)、Clinical impairment assessment (CIA) 質問書、Eating Disorder Inventory (EDI) (例えば、第3版: EDI-3)、Five Dimension Altered States of Consciousness Questionnaire (5D-ASC)、Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)、Life Changes Inventory (LCI) 及びそれらの組み合わせが挙げられる。一部の実施形態では、本開示の方法に従い治療することによって、治療前と比較して、本明細書に記載される、又は当該技術分野で既知の日誌評価、医師若しくは介護人による評価、又は臨床尺度のうちのいずれか1つに従い、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、又は約100%の摂食障害の改善がもたらされる。

10

【0555】

一部の実施形態では、疾患又は障害は、多発性硬化症 (MS) である。MSは、中枢神経系への免疫介在性攻撃を伴う病因不明の慢性的、炎症性疾患である。ミエリン及びミエリンを形成するオリゴデンドロサイトは、炎症性発作の主要な標的であるようであるが、軸索自体も損傷している。MS疾患の活性は、脳の磁気共鳴画像法 (MRI) を含む頭蓋スキャン、障害の蓄積、並びに再発の速度及び重症度によってモニタリングすることができる。Poser基準によって決定される臨床的に明確なMSの診断は、時間的に、及び位置的に分離されたCNSにおける脱髄を示唆する少なくとも2つの神経学的事象を必要とする。様々なMS疾患の段階及び／又はタイプが、Multiple Sclerosis Therapeutics. London: Martin Dunitz; 1999: 349-370に記載されている。なかでも、再発寛解型多発性硬化症 (RRMS) は、初期診断時に最も一般的な形態である。RRMSを有する多くの対象は、初期再発寛解過程を5~15年間有し、その後、二次進行型MS (SPMS) 疾患過程に進む。再発は炎症及び脱髄から生じるが、神経伝導の回復及び寛解は、炎症の消失、脱髄軸索上のナトリウムチャネルの再分布、及び再髄を伴う。一部の実施形態では、多発性硬化症は、再発性多発性硬化症である。一部の実施形態では、再発性多発性硬化症は、再発寛解型多発性硬化症である。一部の実施形態では、本明細書の方法は、対象における多発性硬化症の症状を低減する。一部の実施形態では、症状は、MRIでモニタリングされる多発性硬化症疾患活性、再発率、身体障害の蓄積、再発の頻度、確認された疾患進行に対する調整の減少、再発が確認されるまでの時間の短縮、臨床的悪化の頻度、脳萎縮、神経機能障害、神経損傷、神経変性、神経アポトーシス、確認された進行のリスク、視覚機能の劣化、疲労、運動障害、認知障害、脳体積の減少、全脳MTTRヒストグラムで観察される異常、全般的な健康状態の悪化、機能状態、生活の質、及び／又は作業中の症状の重症度である。一部の実施形態では、本明細書の方法は、脳体積の減少を減少又は阻害する。一部の実施形態では、脳体積は、脳容積変化率 (PBVC) によって測定される。一部の実施形態では、本明細書の方法は、確認された疾患進行までの時間を増加させる。一部の実施形態では、確認された疾患進行までの時間は、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、例えば、少なくとも20~60%増加する。一部の実施形態では、本明細書の方法は、全脳MTTRヒストグラムで観察される異常を減少させる。一部の実施形態では、身体障害の蓄積は、クルツケ拡張障害状態度スケール (EDSS) スコアによって測定される。一部の実施形態では、身体障害の蓄積は、クルツケ拡張障害状態度スケール (EDSS) スコアによって測定される、確認された疾患進行までの時間によって評価される。

20

30

40

【0556】

50

一部の実施形態では、疾患又は障害は、神経炎症を特徴とする、又は神経炎症に関連する疾患又は障害である。一部の実施形態では、疾患又は障害は、神経可塑性の低下を特徴とする、若しくは神経可塑性の低下に関連する疾患又は障害である。本明細書に記載の治療は、例えば、アルツハイマー病及び他の認知症亜型、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）並びに神経炎症が疾患の病態生理や進行の特徴である他の疾患など、神経疾患及び神経変性疾患に罹患している対象に認知的利益を提供し得る。例えば、新たな幻覚に関する研究／臨床的な証拠は、幻覚剤が、例えば、アルツハイマー病及び他の形態の認知症などの神経変性疾患に罹患している対象において、疾患修飾治療として有用であり得ることを示している。Vann Jones, S. A. and O'Kelly, A. "Psychedelics as a Treatment for Alzheimer's Disease Dementia" Front. Synaptic Neurosci., 21, August 2020, Kozłowska, U., Nichols, C., Wiatr, K., and Figiel, M. (2021), "From psychiatry to neurology: Psychedelics as prospective therapeutics for neurodegenerative disorders" Journal of Neurochemistry, 00, 1-20, Garcia-Romeu, A., Darcy, S., Jackson, H., White, T., Rosenberg, P. (2021), "Psychedelics as Novel Therapeutics in Alzheimer's Disease: Rationale and Potential Mechanisms In: Current Topics in Behavioral Neurosciences. Springer, Berlin, Heidelberg

を参照されたい。例えば、幻覚剤は、神経新生を刺激し、神経可塑的变化を誘発し、神経炎症を減少させると考えられている。したがって、一部の実施形態では、本開示の方法は、アルツハイマー病、認知症亜型、パーキンソン病、及び筋萎縮性側索硬化症（ALS）など、神経炎症が疾患病因に関連する神経障害及び神経変性障害の治療に使用される。一部の実施形態では、本開示の方法は、アルツハイマー病の治療に使用される。一部の実施形態では、本開示の方法は、認知症の治療に使用される。一部の実施形態では、本開示の方法は、パーキンソン病の治療に使用される。一部の実施形態では、本開示の方法は、筋萎縮性側索硬化症（ALS）の治療に使用される。上述のように、このような治療は、神経新生を刺激し、神経可塑的变化を誘発し、及び／又は神経炎症性利益（例えば、治療開始前と比較して低減された神経炎症）を提供し得、結果として、疾患進行を遅らせるか、又は予防し、脳萎縮を遅らせるか、又は逆転させ、それに関連する症状（例えば、アルツハイマー病及び関連する認知症障害の場合の記憶喪失）を低減し得る。一部の実施形態では、本開示の方法に従い治療することによって、神経疾患又は神経変性疾患に罹患している対象において、治療前と比較して、本明細書に記載される、又は当該技術分野で既知の日誌評価、医師若しくは介護人による評価、又は臨床尺度のうちのいずれか1つに従い、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、又は約100%の認知の改善がもたらされる。

10

20

30

40

【0557】

更に、アルツハイマー病などの神経変性障害を含む慢性的及び／又は生命を脅かす疾患に関連する行動問題の多くは、本明細書に開示される治療から利益を得ることができる。実際に、アルツハイマー病、自己免疫性疾患（例えば、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、及び乾癬）、がん、冠動脈心疾患、糖尿病、てんかん、HIV/AIDS、甲状腺機能低下症、多発性硬化症、パーキンソン病、及び脳卒中などの慢性疾患及び／又は生命を脅かす病気を有する患者にとって、うつ病、不安、又はストレスは普遍的にあり得る。例えば、うつ病は、疾患の結果としてアルツハイマー病において一般的であり、疾患自体に対するリスク因子である。うつ病、不安、又はストレスの症状は、疾患又は病気の診断後に起こり得る。他の医学的疾患又は病気と同時に、うつ病、不安又はストレスを有す

50

る患者は、それら両方のより重度の症状を有する可能性があり、病気及びうつ病の症状、不安又はストレスは患者の身体的健康が改善しても継続する可能性がある。本明細書に記載される方法は、慢性的又は生命を脅かす疾患又は病気に関連するうつ病、不安及び／又はストレスを治療するために使用することができる。

【0558】

したがって、一部の実施形態では、本明細書の方法は、神経疾患及び神経変性疾患を含む、慢性的及び／若しくは生命を脅かす疾患又は障害に関連する症状、例えば、うつ病、不安、及び／又はストレスを治療するために使用される。一部の実施形態では、本明細書に提供される方法は、神経疾患及び／又は神経変性疾患の少なくとも1つの兆候又は症状を低下させる。一部の実施形態では、本明細書に提供される方法は、例えば、本明細書に記載される、又は当該技術分野で既知の日誌評価、臨床医若しくは介護者による評価、又は臨床的尺度による評価のうちのいずれか1つに従い、治療前に比較して、約5%～約100%、例えば、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、又は約100%、又はそれ以上、神経疾患及び／若しくは神経変性疾患の少なくとも1つの兆候又は症状（例えば、うつ病、不安及び／又はストレス）を低下させる。

10

【0559】

一部の実施形態では、疾患又は障害は、アルツハイマー病である。一部の実施形態では、本明細書の方法は、アルツハイマー病に関連するうつ病、不安、及び／又はストレスの治療に使用される。一部の実施形態では、疾患又は障害は、パーキンソン病である。一部の実施形態では、本明細書の方法は、パーキンソン病に関連するうつ病、不安、及び／又はストレスの治療に使用される。一部の実施形態では、疾患又は障害は、筋萎縮性側索硬化症（ALS）である。一部の実施形態では、本明細書の方法は、筋萎縮性側索硬化症（ALS）に関連するうつ病、不安、及び／又はストレスの治療に使用される。一部の実施形態では、疾患又は障害は、がんに関連したうつ病及び不安症である。一部の実施形態では、有効成分（例えば、5-HT_{2A}受容体作動薬）の血中濃度は、幻覚発動薬の閾値未満に維持される。

20

【0560】

一部の実施形態では、本明細書に開示される方法は、外傷性脳損傷（TBI）を含む脳損傷の治療に使用される。TBIは、外力によって引き起こされる脳への損傷であり、軽度の外傷性脳損傷（mTBI／脳振盪）から重度の外傷性脳損傷まで、重症度に基づいて分類することができる。TBIはまた、閉じた頭部損傷若しくは貫通性頭部損傷のいずれかである、又は特定の場所で発生しているか、若しくは広範囲にわたって発生しているかなどの他の特徴として、機構によって分類され得る。TBIは、本明細書で治療され得る、身体的、認知的、社会的、情動的、及び行動的症状をもたらし得る。診断マーカー及び回復マーカーに使用される撮像技術の一部には、コンピュータ断層撮影（CT）及び磁気共鳴撮像（MRI）が含まれる。

30

【0561】

一部の実施形態では、疾患又は障害は、アスペルガー症候群を含む、自閉症スペクトラム障害などの神経学的及び発達障害である。例えば、アスペルガー症候群は、不安薬で治療可能な自閉症スペクトラム障害のサブタイプである。自閉症スペクトラム障害の対象は、限定されないが、非社会的な刺激に対する選好、異常な非言語社会的行動、社会的刺激に対する注意力の低下、いらだち、不安（例えば、特に全般性不安及び社会不安）、及びうつ病を含む、様々な兆候及び症状を呈する場合がある。一部の実施形態では、自閉症スペクトラム障害は、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders第5版（DSM-5）の基準及び分類に基づく医学的診断を含む。現在のエビデンスは、社会行動の低下、不安、及びうつ病を含む、自閉症スペクトラム障害の行動非典型性を改善することを目的とした幻覚剤の使用を支持している（Markopoulos A, Insera A, De Gregor

40

50

io D, Gobbi G. Evaluating the Potential Use of Serotonergic Psychedelics in Autism Spectrum Disorder. Front Pharmacol. 2022; 12: 749068を参照されたい)。自閉症スペクトラム障害の兆候及び症状は、本明細書の方法を用いて治療され得る。

【0562】

一部の実施形態では、疾患又は障害は、学習障害及び認知障害を引き起こす遺伝的状态である。そのような遺伝的状态の例は、遺伝子のFragile X Messenger Ribonucleoprotein 1 (FMR1) における変化が原因である脆弱X症候群であり、これは、ほとんどの男性及び罹患した女性の約3分の1に軽度から中程度の知的障害を引き起こす可能性がある。FMR1遺伝子が自閉症スペクトラム障害の主要な遺伝的原因であるため、脆弱X症候群及び自閉症スペクトラム障害は密接に関連している(Markopoulos A, Inserra A, De Gregorio D, Gobbi G. Evaluating the Potential Use of Serotonergic Psychedelics in Autism Spectrum Disorder. Front Pharmacol. 2022; 12: 749068を参照されたい)。脆弱X症候群の対象は、不安、過活動行動(例えば、硬直及び強迫作用)、注意欠陥障害、不機嫌さ及び攻撃性の異常、乏しい認識記憶、及び／又は自閉症スペクトラム障害の特徴を呈する場合があります、これらの兆候及び症状は、本明細書の方法を用いて治療され得る。脆弱X症候群及び自閉症スペクトラム障害の治療を目的とした、幻覚剤を使用する臨床試験が、現在行われている(ClinicalTrials.gov、番号NCT04869930)。

【0563】

一部の実施形態では、疾患又は障害は、精神的苦悩、例えば、最前線の医療従事者における精神的苦悩である。

【0564】

一部の実施形態では、本明細書に開示される化合物及び組成物は、トゥレット症候群、トゥレット障害、ジル・ドウ・ラ・トゥレット症候群(GTS)、又は単にトゥレット若しくはTSとも呼ばれる、トゥレット症候群を含むチック障害の治療に使用される。チック障害はまた、連鎖球菌感染(PANDAS)に関連する小児自己免疫障害、一過性チック障害、慢性チック障害、又は別途指定されていないチック障害(NOS)であり得る。チック障害は、タイプ(運動性又は音声性)及びチック持続時間(突発、急速、非律動的な動き)に基づいて精神障害の診断及び統計マニュアル(DSM)において、又は同様に世界保健機関(ICD-10コード)によって定義される。チックは、単純又は複雑に分類される、不随意又は半随意、突然、短い、断続的、反復的な動き(運動)又は音(音声)である。例えば、瞬き又は顔の歪みの単純なチックは、比較的容易にカムフラージュでき、ほとんど気付かない場合がある。身体の歪み、自己損傷的な行動、わいせつなジェスチャ、又は社会的に不適切な言葉若しくは語句の叫びなどの複雑なチックは、意図的な行動であるように見え、特に苦痛を与える。一過性のチック障害は、少なくとも4週間であるが12ヶ月未満で発生する複数の運動及び／又は音声チックを、一般的に特徴とする。慢性的なチック障害は、単一又は複数の運動又は音声のチックの両方ではない、いずれかによって、一般的に特徴付けられ、それらは2年以上存在する。トゥレット症候群は、(必ずしも同時にではないが)運動及び音声のチックの両方が2年以上存在する場合に診断される。したがって、トゥレット症候群(TS)は、変動性運動及び音声チックの存在を特徴とする慢性神経精神障害である。典型的な発症年齢は5〜7歳である。罹患した子供は、仲間からのからかいの標的となり得、その結果、自尊心の低下、社会的孤立、学校での成績の低下、うつ病、及び不安をもたらし得る。社会的な恥ずかしさを引き起こすことに加えて、突然の、強いチックは、痛みを伴い、激しい頭頸部のチックは、圧迫性頸椎脊髄症などの二次的な神経障害を引き起こすことが報告されている。トゥレット症候群患者は、強迫性障害(OCD)、うつ病、及び注意欠陥多動性障害(ADHD)のリスクも高い

。チック障害 N O S は、チックが存在するが、いかなる特定のチック障害の基準も満たさない場合に診断される。本開示の方法はまた、薬剤の副作用として誘発されるチック；自閉症に関連するチック；及びトゥレティズム（トゥレット症候群ではないトゥレットのような症状の存在（例えば、散発性、遺伝性、又は神経変性障害などの別の疾患又は状態の結果として））、の治療に使用することができる。

【 0 5 6 5 】

一部の実施形態では、疾患又は障害は、自律神経系（A N S）の状態を含み得る。

【 0 5 6 6 】

一部の実施形態では、疾患又は障害には、肺障害（例えば、喘息及び慢性閉塞性肺障害（C O P D））が含まれる。

【 0 5 6 7 】

一部の実施形態では、疾患又は障害には、心臓血管障害（例えば、アテローム性動脈硬化症）が含まれる。

【 0 5 6 8 】

一部の実施形態では、本開示は、異なる種類の疼痛の管理を提供し、これには例えば、難治性がん疼痛などのがん疼痛、神経因性疼痛、術後疼痛、オピオイド誘発性痛覚過敏及びオピオイド関連耐性、神経痛、術後／手術後の疼痛 複合性局所疼痛症候群（C R P S）、ショック、四肢切断、重大な化学熱傷又は熱傷、捻挫、靭帯断裂、骨折、創傷、及び他の組織損傷、歯科手術、処置、及び疾患、陣痛及び分娩、理学療法中、放射線中毒、後天性免疫不全症候群（A I D S）、硬膜外（又は硬膜外）線維症、整形外科的疼痛、背痛、背部手術の失敗及び椎弓切除の失敗、座骨神経痛、疼痛を伴う鎌状赤血球クリーゼ、関節炎、自己免疫性疾患、難治性膀胱痛、例えば、帯状疱疹の疼痛又はヘルペスの疼痛などの、特定のウイルスに関連する疼痛、急性悪心、例えば、悪心を引き起こし得る疼痛、又は重度の悪心をしばしば伴う腹痛、例えば、前兆を伴う片頭痛、並びにうつ病（例えば、急性うつ病又は慢性うつ病）、疼痛を伴ううつ病、アルコール依存、急性興奮、難治性喘息、急性喘息（例えば、無関係な疼痛状態は喘息を誘発する可能性がある）、てんかん、急性脳損傷及び脳卒中、アルツハイマー病及び他の障害を含む他の状態、を含むがこれに限定されない。疼痛は、場合によっては、疼痛を引き起こした傷害又は病気が治癒又は消失したにもかかわらず、また場合によっては、以前の医薬品及び／又は治療にもかかわらず、数週間から数年続く持続性又は慢性の疼痛であり得る。更に、本開示は、これらのタイプの疼痛又は状態の任意の組み合わせの治療／管理を含む。

【 0 5 6 9 】

一部の実施形態では、治療／管理される疼痛は、急性の突出痛又は慢性的な疼痛の状態が発生する可能性があるワインドアップに関連する疼痛である。一部の実施形態では、治療／管理される疼痛は、がん疼痛、例えば、難治性がん疼痛である。一部の実施形態では、治療／管理される疼痛は、術後の疼痛である。一部の実施形態では、治療／管理される疼痛は、整形外科的疼痛である。一部の実施形態では、治療／管理される疼痛は、背痛である。一部の実施形態では、治療／管理される疼痛は、神経因性疼痛である。一部の実施形態では、治療／管理される疼痛は、歯痛である。一部の実施形態では、治療／管理される状態は、うつ病である。一部の実施形態では、治療／管理される疼痛は、オピオイド耐性患者における慢性疼痛である。

【 0 5 7 0 】

一部の実施形態では、疾患又は障害は、関節炎である。関節炎のタイプには、変形性関節炎、関節リウマチ、小児関節炎、線維筋痛症、痛風、及び狼瘡が含まれる。一部の実施形態では、疾患又は障害は、変形性関節炎である。一部の実施形態では、疾患又は障害は、関節リウマチである。一部の実施形態では、疾患又は障害は、小児関節炎である。一部の実施形態では、疾患又は障害は、痛風である。一部の実施形態では、疾患又は障害は、狼瘡である。一部の実施形態では、疾患又は障害は、線維筋痛症である。線維筋痛症は、疲労、睡眠、記憶、及び気分の問題を伴う広範な筋骨格痛を特徴とする障害である。線維筋痛症は、痛みのあるシグナル伝達及び痛みのないシグナル伝達を伴う脳及び脊髄プロセ

10

20

30

40

50

スに影響を与えることによって、痛みのある感覚を増幅すると考えられる。症状は、多くの場合、身体的外傷、手術、感染、又は著しい心理的ストレスなどの事象の後に始まる。他の事例では、症状は経時的に徐々に蓄積し、単一のトリガ事象はない。女性は男性よりも線維筋痛症を発症する可能性が高い。線維筋痛症を有する多くの人々はまた、緊張性頭痛、顎関節（TMJ）障害、過敏性腸症候群、不安及びうつ病を有する。

【0571】

一部の実施形態では、疾患又は障害は、炎症性腸疾患（IBD）である。IBDはクローン病及び潰瘍性大腸炎の2つの状態のための用語であり、胃腸（GI）管の慢性炎症を特徴とし、このような長期間の炎症はGI管への損傷をもたらす。IBDに罹患している対象は、持続的な下痢、腹部痛、直腸出血／血便、体重減少、及び疲労を経験し得る。IBDは診断されてもよく、治療は、当業者に既知の内視鏡検査、大腸内視鏡検査、造影X線検査、MRI、コンピュータ断層撮影（CT）、便試料、及び血液検査のうちの1つ以上を使用して、監視されてもよい。

10

【0572】

一部の実施形態では、疾患又は障害は、ナルコレプシー、不眠症、悪夢障害、睡眠時無呼吸症、中枢性睡眠時無呼吸症、閉塞性睡眠時無呼吸症、低呼吸症、睡眠関連低換気症、むずむず脚症候群、及び時差ぼけなどの睡眠障害である。一部の実施形態では、疾患又は障害は、ナルコレプシーである。

【0573】

一部の実施形態では、本開示は、性的機能不全の管理を提供するものであり、限定するものではないが、性的欲求障害、例えば、性欲の減少；性的覚醒障害、例えば、欲求の欠如、覚醒の欠如、性交中の疼痛、及び無オルガスム症などのオルガスム障害を引き起こすもの；並びに勃起不全；特に、心理的因子から生じる性的機能不全障害、を含み得る。

20

【0574】

一部の実施形態では、疾患又は障害は、NMDA受容体に関連する。N-メチル-D-アスパルテート（NMDA）活性の調節を介して治療することができ、したがって、本開示の方法で治療することができる疾患又は障害としては、限定されないが、レボドパ誘導性運動障害；認知症（例えば、アルツハイマー型認知症）、耳鳴、治療抵抗性うつ病（TRD）、大うつ病性障害、メランコリー型うつ病、非定型うつ病、気分変調症、神経因性疼痛、アルツハイマー病に起因するかそれに関連する興奮、偽球効果、自閉症、眼球機能、全般性不安障害、アルツハイマー病、統合失調症、糖尿病性神経障害、急性疼痛、うつ病、双極性うつ病、自殺傾向、神経因性疼痛、及び心的外傷後ストレス障害（PTSD）、が挙げられる。

30

【0575】

一部の実施形態では、疾患又は障害は、精神障害又は精神障害（例えば、統合失調症、気分障害、物質誘発性精神病、大うつ病性障害（MDD）、双極性障害、双極性うつ病（BD e p）、心的外傷後ストレス障害（PTSD）、自殺念慮、不安症、強迫性障害（OCD）、及び治療抵抗性うつ病（TRD）である。

【0576】

一部の実施形態では、疾患又は障害は、神経学的障害（例えば、ハンチントン病（HD）、アルツハイマー病（AD）、又は全身性エリテマトーデス（SLE））である。

40

【0577】

5-HT_{2A}受容体作動薬及びNMDA受容体拮抗薬の投与用量及び頻度（単回又は複数回用量）は、投与される活性成分のタイプ及び活性；治療される疾患／状態；投与経路；被験者の体の大きさ、年齢、性別、健康状態、体重、肥満度指数、及び食事；治療される疾患の症状の性質及び程度；他の疾患又は他の健康上の問題の存在；併用療法の種類；並びに任意の疾患又は治療レジメンによる合併症、を含む、様々な要因によって変化し得る。他の治療レジメン又は薬剤を、本明細書に開示される方法及び化合物と併せて使用することができる。

【0578】

50

ヒトで使用するための治療有効量は、動物モデルから決定されてもよい。例えば、ヒトに対する用量は、動物において有効であることが判明した濃度を達成するために製剤化され得る。ヒトにおける用量は、治療に対する応答を監視し、用量を上方又は下方に調節することによって、調節され得る。

【0579】

用量は、対象の要件及び用いられる活性成分に応じて変更され得る。本明細書に提示される医薬組成物との関連で、対象に投与される用量は、経時的に対象において有益な治療応答をもたらすのに十分であるべきである。用量のサイズはまた、有害な副作用の存在、性質、及び程度によって決定される。一般的に、治療は、最適用量よりも少ない、より少ない用量で開始される。その後、用量は、状況下における最適な効果に到達するまで、小さな増分で増加する。

10

【0580】

投与量及び間隔は、治療される特定の臨床的兆候に有効な投与活性成分のレベルを提供するために個別に調整することができる。これにより、個人の疾患状態の重症度に見合う治療計画が提供されるであろう。

【0581】

併用薬物療法の投与は、全身的又は局所的であり得る。一部の実施形態では、哺乳動物への投与は、5-HT_{2A}受容体作動薬、NMDA受容体拮抗薬、又はその両方の全身放出（例えば、血流中への）をもたらす。投与経路には、経口経路（例えば、経腸／胃送達、口腔内投与、例えば、頬側、舌側、及び舌下経路）、非経口経路（例えば、静脈内、皮内、動脈内、腹腔内、くも膜下腔内、心室内、尿道内、胸骨内、頭蓋内、筋肉内、滑膜内、及び皮下投与）、局所経路（例えば、結膜、角膜内、眼内、眼、耳介、経皮、鼻、膈、尿道、呼吸器、及び直腸投与）、並びに吸入経路、又は有益な治療応答に影響を与えるのに十分な他の経路が含まれ得る。

20

【0582】

併用薬物療法は、5-HT_{2A}受容体作動薬及びNMDA受容体拮抗薬（例えば、亜酸化窒素、キセノン、アルゴン、ケタミンなど）の連続した投与を包含することが意図されており、すなわち、各活性成分は、異なる時点で投与され、並びにこれらの活性成分、又は活性成分のうちの少なくとも2つが、同時に投与される。同時投与は、例えば、各活性成分の固定比を有する単一剤形、又は活性成分の各々について単一剤形を複数、対象に投与することによって達成され得る。連続投与又は別個の医薬組成物との同時投与を通して、活性成分は、同じ経路によって、又は異なる経路によって投与され得る。併用薬物療法は、5-HT_{2A}受容体作動薬の治療的関連性の期間中に、5-HT_{2A}受容体作動薬の治療的に関連する期間の直後の期間、又はそれらの任意の組み合わせにおいて、5-HT_{2A}受容体作動薬とともに、5-HT_{2A}受容体作動薬の投与の前に、NMDA受容体拮抗薬（例えば、亜酸化窒素、キセノン、及び／又はアルゴン）の投与を伴い得る。非限定的な例として、NMDA受容体拮抗薬（例えば、亜酸化窒素、キセノン、及び／又はアルゴン）は、5-HT_{2A}受容体作動薬の投与開始前に投与されてもよく、任意に5-HT_{2A}受容体作動薬の投与期間全体を通して継続してもよい。一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬及びNMDA受容体拮抗薬は、連続的に投与される。一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬及びNMDA受容体拮抗薬は、同時であるが別々に投与される（例えば、別個の組成物、剤形、又は投与経路）。一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬及びNMDA受容体拮抗薬は、同じ剤形で同時に投与される。

30

40

【0583】

一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬及びNMDA受容体拮抗薬は各々、同じ剤形又は別個の剤形で、吸入を介して投与される。一部の実施形態では、NMDA受容体拮抗薬は、エアロゾル化された形態の5-HT_{2A}受容体作動薬と同時に投与される、亜酸化窒素、キセノン、及び／又はアルゴンである。例えば、亜酸化窒素、キセノン、及び／又はアルゴンは、エアロゾルを介して5-HT_{2A}受容体作動薬と同時に（例えば、同時に）投与されてもよく、それによって、亜酸化窒素、キセノン、及び／又はアルゴン

50

は、エアロゾル発生のための噴射剤又はキャリアガスとして、及びエアロゾル組成物の活性成分として二重に作用し得る。吸入投与は、連続的に、例えば、任意の所望の持続時間、例えば、5分、10分、15分、20分、30分、40分、45分、50分、60分、90分、120分、150分、180分、又はその間の任意の範囲にわたって行われてもよい。一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬及びNMDA受容体拮抗薬は各々、別個の剤形で吸入を介して投与される。一部の実施形態では、NMDA受容体拮抗薬は、治療用ガス混合物として投与される亜酸化窒素、キセノン、及び／又はアルゴンであり、5-HT_{2A}受容体作動薬は、エアロゾル、好ましくはミストとして投与される。

【0584】

一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬及びNMDA受容体拮抗薬（例えば、ケタミン）は各々、好ましくは同じ剤形、例えば、同じ経皮パッチから、経皮的に又は皮下に投与される。

【0585】

一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、非経口注射（例えば、静脈内、筋肉内など）を介して投与され、NMDA受容体拮抗薬（例えば、亜酸化窒素、キセノン、及び／又はアルゴン）は、治療用ガス混合物中などの吸入を介して投与される。非経口投与される場合、5-HT_{2A}受容体作動薬は、ボラス形態で、注入／灌流として、又はボラス及び注入／灌流の両方として投与され得る。

【0586】

一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、NMDA受容体拮抗薬（例えば、亜酸化窒素、キセノン、及び／又はアルゴン）が、治療用ガス混合物中などの吸入を介して投与される間に経口投与される。

【0587】

一部の実施形態では、全ての活性成分は、経口又は鼻腔内投与される。

【0588】

5-HT_{2A}受容体作動薬及びNMDA受容体拮抗薬が同時に投与されるとき、5-HT_{2A}受容体作動薬及びNMDA受容体拮抗薬（例えば、亜酸化窒素、キセノン、及び／又はアルゴン）は、同時に（例えば、同じ剤形内で投与された場合、同じエアロゾル内又は同じ経皮パッチ内など）投与されてもよく、重複する時間で（例えば、5-HT_{2A}受容体作動薬が、亜酸化窒素、キセノン、及び／又はアルゴンを用いた吸入セッション中など、NMDA受容体拮抗薬の投与中のある時点で投与される場合、又はNMDA受容体拮抗薬が、5-HT_{2A}受容体作動薬の注入／灌流中など、5-HT_{2A}の投与中のある時点で投与される場合）投与されてもよい、又は重複しない時間であるが、30秒以下で分離されて投与されてもよい、すなわち、第1の活性成分（例えば、5-HT_{2A}受容体作動薬）が、第2の活性成分（例えば、NMDA受容体拮抗薬）の投与の終了時間から、又はその逆で、30秒以内で分離されている。重複しない投与間の間隔は、30秒以下、20秒以下、15秒以下、10秒以下、5秒以下、4秒以下、3秒以下、2秒以下、1秒以下であってもよい。

【0589】

5-HT_{2A}受容体作動薬及びNMDA受容体拮抗薬（例えば、亜酸化窒素、キセノン、及び／又はアルゴン）は、連続的に投与され（すなわち、別々に）、その重複しない投与の間の間隔、すなわち、投与の開始点／終了点は、30秒、1分、2分、3分、4分、5分、10分、20分、30分、40分、50分、1時間、2時間、3時間、4時間、5時間、8時間、10時間、12時間、18時間、1日、2日、3日、4日、5日、6日、1週間、又はそれ以上（例えば、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、15週間、20週間、26週間、52週間、11～15週間、15～20週間、20～30週間、30～40週間、40～50週間、1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、4ヶ月、5ヶ月、6ヶ月、7ヶ月、8ヶ月、9ヶ月、10ヶ月、11ヶ月、12ヶ月、1年、2年）、又はその間の任意の期間を超える範囲であり得る。連続投与については、5-HT_{2A}作動薬及びNMDA受容体拮抗薬は、好ましくは、30秒超から最大

1分未満、2分未満、3分未満、4分未満、5分未満、10分未満、15分未満、30分未満、45分未満、1時間未満、2時間未満、又は4時間未満の間隔で投与される。

【0590】

一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬及びNMDA受容体拮抗薬（例えば、亜酸化窒素、キセノン、及び／又はアルゴン）が、連続的に投与され、5-HT_{2A}受容体作動薬は最初に投与されて、対象を治療上有効な空間に配置し、それは一部の実施形態では、精神的な意識状態であり得、NMDA受容体拮抗薬（例えば、亜酸化窒素、キセノン、及び／又はアルゴン）は治療上有効な空間から対象を除去し、かつ治療セッションを効果的に終了するために2番目に投与される。投与間の時間の長さは、治療上有効な空間（一部の実施形態では、精神的な意識状態）の発症までの時間、及び対象が治療上有効な空間に留まるのに望ましい時間の長さに応じて変化し得る。一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、本開示のトリプタミン誘導体であり、NMDA受容体拮抗薬は、亜酸化窒素、キセノン、及び／又はアルゴンであり、亜酸化窒素、キセノン、及び／又はアルゴンは、5-HT_{2A}受容体作動薬の投与後、少なくとも30分、少なくとも40分、少なくとも50分、少なくとも1時間、少なくとも1.5時間、及び最大5時間、最大4時間、最大3時間、最大2時間まで投与される。

10

【0591】

投与は、連続投与スケジュール、又は断続的投与スケジュールに従ってもよい。投与スケジュールは、用いられる活性成分、治療される状態、投与経路などに応じて変更され得る。例えば、5-HT_{2A}受容体作動薬及びNMDA受容体拮抗薬の一方又は両方の投与は、1日1回（QD）、又は1日2回（BID）、1日3回（TID）、1日4回（QID）、又はそれ以上など、1日を通して分割投与で実施され得る。一部の実施形態では、投与は、毎晩（QHS）実施され得る。一部の実施形態では、投与は、必要に応じて実施される（PRN）。投与はまた、週ベースで、例えば、週1回、週2回、週3回、週4回、隔週、2週間毎などで実施されてもよい。投与スケジュールはまた、治療コース当たり定義された数の治療を指定してもよく、例えば、5-HT_{2A}受容体作動薬及びNMDA受容体拮抗薬は、治療コース当たり1回、2回、3回、4回、5回、6回、7回、又は8回、一緒に、又は別個に同時投与されてもよい。合理的な医学的判断を使用して、他の投与スケジュールを適切であるとみなしてもよい。

20

【0592】

投与は、例えば、薬剤動態及び特定の対象の活性成分のクリアランス／蓄積に応じて、連続的（週に7日間の投与）又は断続的であり得る。断続的な場合、スケジュールは、例えば、週に4日間の投与及び3日間の休薬（休息日）、又は健全な医学的判断に基づいて適切とみなされる他の任意の断続的な投与スケジュールであり得る。連続的又は断続的な投与が、特定の治療コース、典型的には、少なくとも28日サイクル（1ヶ月）にわたって継続され、これは、休薬期間の有無にかかわらず繰り返され得る。14日、18日、21日、24日、35日、42日、48日、若しくはそれ以上、又はその間の任意の範囲などの、より長い又はより短いコースも使用することができる。コースは、対象に応じて、休薬期間なしで、又は休薬期間とともに繰り返してもよい。有害事象の有無、治療に対する応答、患者の都合などに応じて、他のスケジュールも可能である。

30

40

【0593】

一部の実施形態では、本開示の併用薬物療法は、独立した療法として使用され得る。一部の実施形態では、併用薬物療法は、他の治療モダリティ及び／又は薬剤を用いたアジュバント／併用療法として使用され得る。例えば、5-HT_{2A}受容体作動薬及びNMDA受容体拮抗薬を用いた治療は、精神療法、心理社会的療法（例えば、認知行動療法）、及び／又は抗不安剤若しくは抗うつ剤（従来型）などの他の薬剤を用いた治療と併せて実施されてもよい。抗不安剤／抗うつ剤の例としては、限定するものではないが、バルビツール酸塩；アルプラゾラム、プロマゼパム、クロルジアゼポキシド、クロナゼパム、ジアゼパム、ロラゼパム、オキサゼパム、テマゼパム、及びトリアゾラムなどのベンゾジアゼピン；シタロプラム、エシタロプラム、フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチン、

50

及びセルトラリンなどの選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）；ベンラファキシン、デュロキセチン、アトモキセチン、デスベンラファキシン、レボミルナシبران、ミルナシبران、シブトラミン、及びトラマドールなどのセロトニン－ノルエピネフリン再取り込み阻害剤（SNRI）；ボルチオキセチン及びピラゾドンなどのセロトニン調節因子及び刺激薬（SMS）；トラゾドン及びネファゾドンなどのセロトニン拮抗薬及び再取り込み阻害剤（SARI）；アトモキセチン、レボキセチン、及びピロキサジンなどのノルエピネフリン再取り込み阻害剤（NRI又はNERI）；ブプロピオンなどのノルエピネフリン－ドーパミン再取り込み阻害剤；イミプラミン、ドキセピン、アミトリプチリン、ノルトリプチリン、及びデシプラミンなどの三環式抗うつ剤（TCA）；ミルタザピンなどの四環式抗うつ剤；フェネルジン、イソカルボキサジド、トラニルシプロミン、及びピラジドールなどのモノアミンオキシダーゼ阻害剤（MAOI）；プロプラノロール、オクスプレノロール、メトプロロール、プラゾシン、クロニジン、及びグアンファシンなどの交感神経遮断薬；ブスピロン、プレガバリン、及びヒドロキシジンなどの他のもの、が挙げられる。

10

20

30

40

50

【0594】

投与する医師は、治療される障害又は状態の1つ以上の症状の観察に基づいて、本明細書に記載される活性成分のいずれかの量及びタイミングを調整することによって、予防的又は治療的な治療方法を提供することができる。本明細書に提供される教示を活用すると、実質的な毒性又は有害な副作用（例えば、活性成分のいずれかの血漿濃度における鎮静剤又は精神異常作用の毒性スパイクによって引き起こされる）を引き起こさず、特定の患者によって示される臨床症状を治療するのに完全に有効である、効果的な予防的又は治療的治療レジメンを計画することができる。この計画は、活性成分の効力、相対的生物学的利用能、患者の体重、有害な副作用の存在及び重症度、好ましい投与様式、並びに選択された活性成分の毒性プロファイルなどの要因を考慮することによって、活性化化合物を慎重に選択することを含むべきである。一部の実施形態では、対象は、哺乳動物である。一部の実施形態では、哺乳動物は、ヒトである。

【0595】

本明細書に記載される治療的又は予防的有効な重量に基づく用量は、上述の様々な要因に応じて変化し得るが、典型的には、5-HT_{2A}受容体作動薬及び／又はNMDA受容体拮抗薬を、レシピエントの体重1キログラム当たり、約0.00001mg～約10mg、又は、例えば、約0.00001mg/kg、約0.00005mg/kg、約0.0001mg/kg、約0.0005mg/kg、約0.001mg/kg、約0.005mg/kg、約0.01mg/kg、約0.05mg/kg、約0.1mg/kg、約0.12mg/kg、約0.15mg/kg、約0.2mg/kg、約0.3mg/kg、約0.4mg/kg、約0.5mg/kg、約0.6mg/kg、約0.7mg/kg、約0.8mg/kg、約0.9mg/kg、約1.0mg/kg、約2.0mg/kg、約3.0mg/kg、約4.0mg/kg、約5.0mg/kg、約6.0mg/kg、約7.0mg/kg、約8.0mg/kg、約9.0mg/kg、約10.0mg/kgの任意の範囲で提供するものである。一部の実施形態では、上記のmg/kg値は、レシピエントの体重1キログラム当たりの5-HT_{2A}受容体作動薬の用量に関するものである。一部の実施形態では、上記のmg/kg値は、レシピエントの体重1キログラム当たりのNMDA受容体拮抗薬の用量に関するものである。

【0596】

一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、幻覚作用のある用量で投与されてもよく、例えば、約0.1mg/kg、約0.15mg/kg、約0.2mg/kg、約0.25mg/kg、約0.3mg/kg、約0.35mg/kg、約0.4mg/kg、約0.45mg/kg、約0.5mg/kg超から、最大約5mg/kg、約4mg/kg、約3mg/kg、約2.5mg/kg、約2mg/kg、約1mg/kg、約0.95mg/kg、約0.9mg/kg、約0.85mg/kg、約0.8mg/kg、約0.75mg/kg、約0.7mg/kg、約0.65mg/kg、約0.6mg/kg

、約 0.55 mg/kg の用量で投与されてもよい。5-HT_{2A} 受容体作動薬の幻覚作用のある用量は、適切な用量の NMDA 受容体拮抗薬と併せて投与されてもよい。

【0597】

一部の実施形態では、NMDA 受容体拮抗薬（例えば、ケタミン）は、幻覚作用のある用量で投与されてもよく、例えば、約 0.1 mg/kg、約 0.15 mg/kg、約 0.2 mg/kg、約 0.25 mg/kg、約 0.3 mg/kg、約 0.35 mg/kg、約 0.4 mg/kg、約 0.45 mg/kg、約 0.5 mg/kg 超から、最大約 5 mg/kg、約 4 mg/kg、約 3 mg/kg、約 2.5 mg/kg、約 2 mg/kg、約 1 mg/kg、約 0.95 mg/kg、約 0.9 mg/kg、約 0.85 mg/kg、約 0.8 mg/kg、約 0.75 mg/kg、約 0.7 mg/kg、約 0.65 mg/kg、約 0.6 mg/kg、約 0.55 mg/kg の用量で投与されてもよい。NMDA 受容体拮抗薬の幻覚作用のある用量は、適切な用量の 5-HT_{2A} 受容体作動薬と併せて投与されてもよい。

10

【0598】

一部の実施形態では、5-HT_{2A} 受容体作動薬（例えば、DMT、DMT-d₁₀ など）は、上述の用量範囲内で、例えば、少なくとも約 0.01 mg/kg、約 0.05 mg/kg、約 0.1 mg/kg、及び最大約 0.8 mg/kg、又は約 0.2 mg/kg ~ 約 0.5 mg/kg、又は約 0.3 mg/kg、又は約 0.6 mg/kg、治療セッション当たり単回ボラスとして対象に静脈内投与される。一部の実施形態では、5-HT_{2A} 受容体作動薬（例えば、DMT、DMT-d₁₀ など）は、上述の用量範囲内で、例えば、約 0.1 mg/kg ~ 約 2.0 mg/kg、又は約 0.15 mg/kg ~ 約 1.2 mg/kg、又は約 0.1 mg/kg ~ 約 0.8 mg/kg、又は約 0.2 mg/kg ~ 約 0.5 mg/kg、又は約 0.45 mg/kg、治療セッションの間、注入/灌流として対象に投与される。注入/灌流は、例えば、約 5 分、約 10 分、約 20 分、約 30 分、約 40 分、約 50 分、約 1 時間、約 1.5 時間、約 2 時間、約 3 時間、約 4 時間、約 5 時間、例えば、又はその間の任意の範囲の持続時間にわたって投与されてもよい。5-HT_{2A} 受容体作動薬は、約 0.1 mg/分、0.2 mg/分、0.3 mg/分、0.4 mg/分、0.5 mg/分、0.6 mg/分、0.7 mg/分、0.8 mg/分、0.9 mg/分、1 mg/分、1.5 mg/分、2 mg/分、2.5 mg/分、3 mg/分、3.5 mg/分、4 mg/分、4.5 mg/分、5 mg/分、又は医療専門家によって適切であるとみなされる速度で注入/灌流を介して投与されてもよい。一部の実施形態では、5-HT_{2A} 受容体作動薬（例えば、DMT、DMT-d₁₀ など）は、上述の用量範囲内、例えば、約 0.01 mg/kg ~ 約 0.8 mg/kg、又は約 0.05 mg/kg、約 0.1 mg/kg、約 0.8 mg/kg、約 0.2 mg/kg、約 0.5 mg/kg、約 0.3 mg/kg、約 0.6 mg/kg のボラスとして対象に投与され、その後、上述の用量範囲内、例えば、約 0.1 mg/kg ~ 約 2.0 mg/kg、又は約 0.15 mg/kg ~ 約 1.2 mg/kg、又は約 0.1 mg/kg ~ 約 0.8 mg/kg、又は約 0.2 mg/kg ~ 約 0.5 mg/kg、又は約 0.45 mg/kg の注入/灌流が続く。NMDA 受容体拮抗薬は、5-HT_{2A} 受容体作動薬の投与と同時に、又は連続して、例えば、亜酸化窒素、キセノン、及び/又はアルゴンを含む治療用ガス混合物の吸入を介して投与されてもよい。併用薬物療法が同時に投与されない場合（一度にではない）、NMDA 受容体拮抗薬の投与は、一部の実施形態では、5-HT_{2A} 受容体作動薬の投与の開始前に開始されてもよく、一方で、他の実施形態では、5-HT_{2A} 受容体作動薬の投与の後に開始されてもよい。

20

30

40

【0599】

前述の幻覚的用量は、典型的には、治療の任意の 1 コースで 1 回、2 回、3 回、4 回、5 回、6 回、7 回、又は 8 回投与される。コースは、休薬期間の有無にかかわらず、必要に応じて繰り返すことができる。こうした治療レジメンは、幻覚的用量の投与前、中、及び/又は投与後に精神療法を伴い得る。これらの治療は、本明細書に開示される様々な精神的健康障害に適切であり得、その例には、大うつ病性障害（MDD）、治療抵抗性うつ

50

病（TRD）、不安障害、及び薬物使用障害（例えば、アルコール使用障害、オピオイド使用障害、アンフェタミン使用障害、ニコチン使用障害、喫煙、及びコカイン使用障害）が含まれるが、これらに限定されない。

【0600】

5-HT_{2A}受容体作動薬及び／又はNMDA受容体拮抗薬は、セロトニン作動性の濃度で投与されてもよいが、毒性が低下した持続的な治療的利益を達成するために亜幻覚的濃度で投与されてもよく、したがって、マイクロドージングに好適であり得る。亜幻覚的投与のための用量範囲は、活性成分の約0.00001mg/kg、約0.00005mg/kg、約0.0001mg/kg、約0.0005mg/kg、約0.001mg/kg、約0.005mg/kg、約0.006mg/kg、約0.008mg/kg、約0.009mg/kg、約0.01mg/kgから、約0.1mg/kg、約0.09mg/kg、約0.083mg/kg、0.08mg/kg、約0.075mg/kg、約0.07mg/kg、約0.06mg/kg、約0.05mg/kg、約0.04mg/kg、約0.03mg/kg、約0.02mg/kgまでであり得る。一部の実施形態では、上記のmg/kg値は、レシピエントの体重1キログラム当たりの5-HT_{2A}受容体作動薬の用量に関するものである。一部の実施形態では、上記のmg/kg値は、レシピエントの体重1キログラム当たりのNMDA受容体拮抗薬の用量に関するものである。典型的には、亜幻覚的用量は、治療コース（例えば、1ヶ月）の間、毎日投与される。しかしながら、亜幻覚的用量における用量数には制限はなく、投与は、適切とみなされる場合、頻度がより少なくても、より多くてもよい。コースは、休薬期間の有無にかかわらず、必要に応じて繰り返すことができる。

【0601】

亜幻覚的投与はまた、例えば、任意に遠隔制御することができるデポ剤形、インプラント、パッチ、及びポンプを含むがこれに限定されない、修飾、制御、徐放、又は持続放出剤形を介して、経皮送達、皮下投与などによって実施され得る。ここで、用量は、5-HT_{2A}受容体作動薬及びNMDA受容体拮抗薬の一方又は両方の亜幻覚的血中レベルを提供するように適合される。一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬（例えば、DMT、DMT-d₁₀など）及びNMDA受容体拮抗薬（例えば、（S）-ケタミン）は、薬剤含有接着性（DIA）経皮パッチなどのパッチを介して経皮投与される。

【0602】

重水素化を含有する5-HT_{2A}受容体作動薬（例えば、DMT-d₁₀、5-MeO-DMT-d₁₀など）の選択は、これらの化合物が、投与後に急性的に観察される高薬物濃度を防止する一方で、治療用量を低減することを可能にする活性化化合物の脳レベルも強化する望ましい代謝分解プロファイルを有するため、亜幻覚的投与に特に有利であり得る。したがって、これらの5-HT_{2A}受容体作動薬は、セロトニン作動性であるが、例えば、心臓弁膜症に関連する5-HT_{2B}受容体の活性化に関連する毒性などの低減された毒性を伴うサブ精神活性の濃度で慢性的に投与され得る（Rothman, R. B., and Baumann, M. H., 2009, Serotonergic drugs and valvular heart disease, Expert Opin Drug Saf 8, 317-329）。

【0603】

亜幻覚的用量は、例えば、本明細書に開示される様々な疾患又は障害の慢性治療に使用することができ、その例には、炎症、疼痛、及び神経炎症が含まれるが、これらに限定されない。

【0604】

一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬及びNMDA受容体拮抗薬（例えば、本明細書に開示される濃度の亜酸化窒素、キセノン、及び／又はアルゴンを含む治療用ガス混合物の形態の亜酸化窒素、キセノン、及び／又はアルゴン）の同時投与は、本明細書に記載のNMDA受容体拮抗薬で送達されない用量と比較して、送達される5-HT_{2A}受容体作動薬の有効量を約2、5、10、20、30、40、50、60、70パーセン

ト以上低減することができる。5-HT_{2A}受容体作動薬の量が少ないと、急性幻覚クライシス（バッドトリップ）、不快な生理学的及び心理的副作用、吐き気、頭痛、不安症、感情的不快感、混乱、めまい、及び鎮静などの心理的障害などの副作用がより少ない又はより重症度の低い場合がある。例えば、悪心、頭痛、不安、感情的不快感、混乱、めまい、及び鎮静の量及び／又は重症度は、低濃度の亜酸化窒素（例えば、約5～25%のレベル）を使用する場合、低減され得る。

【0605】

併用薬物療法の有効性は、場合によっては、患者が一連の質問票に回答する臨床インタビューを通して評価されてもよく、これは、幻覚誘発性主観的効果の異なる態様の定量化を可能にする。これらの評価には、Mystical Experience Questionnaire-30 Item (MEQ-30) (Maclean, K. A., Leoutsakos, J.-M. S., Johnson, M. W. & Griffiths, R. R. Factor Analysis of the Mystical Experience Questionnaire: A Study of Experiences Occasioned by the Hallucinogen Psilocybin. J Sci Study Relig 51, 721-737 (2012) を参照されたい)、5-Dimensional Altered States of Consciousness Rating Scale (5D-ASC) (Dittrich, A. The Standardized Psychometric Assessment of Altered States of Consciousness (ASCs) in Humans. Pharmacopsychiatry 31, 80-84 (1998) を参照されたい)、及びHallucinogen Rating Scale (HRS) (Strassman, R. J., Qualls, C. R., Uhlenhuth, E. H. & Kellner, R. Dose-Response Study of N, N-Dimethyltryptamine in Humans: II. Subjective Effects and Preliminary Results of a New Rating Scale. Archives of General Psychiatry 51, 98-108 (1994) を参照されたい)が含まれ得るが、これらに限定されない。一部の実施形態では、本明細書に開示される併用薬物療法は、5-HT_{2A}受容体作動薬又はNMDA受容体拮抗薬のいずれかが単独で投与されて得られたスコアと比べて、MEQ-30、5D-ASC、及び／又はHRS評価においてより大きなスコアをもたらす。

【0606】

本開示の併用薬物療法は、5-HT_{2A}受容体作動薬又はNMDA受容体拮抗薬が単独で摂取される場合と比較して、患者が経験する急性幻覚クライシス及び／又は解離効果などの精神有害作用の発生を低減、阻害、又は排除し得る。ネガティブ体験の定量化は、場合によっては、限定されるものではないが、簡易精神医学評価尺度 (BPRS)、Patient Rating Inventory of Side Effects (PRISE)、Challenging Experience Questionnaire (CEQ) (Barrett, F. S., Bradstreet, M. P., Leoutsakos, J.-M. S., Johnson, M. W. & Griffiths, R. R. The Challenging Experience Questionnaire: Characterization of challenging experiences with psilocybin mushrooms. J Psychopharmacol 30, 1279-1295 (2016) を参照されたい)、及びThe Clinician-Administered Dissociative State Scale (CADSS)を含む評価を通して評価され得、CADSSは、治療中の解離効果を測定するために使用される。一部の実施形態では、本明細書に開示される併用薬物療法は、5-HT_{2A}受容体作動薬単独の投与から得られたスコアと比較して、CEQ評価において、特に恐怖及び身体的苦痛の評価において、より低いスコアを

もたらず。

【0607】

患者の状態が改善しない場合、医師の裁量により、併用薬物療法は、患者の疾患若しくは症状の症状を改善するか、又はそうでなければ制御若しくは制限するために、慢性的に、すなわち、患者の生涯を通じてを含む長期間にわたって投与され得る。

【0608】

患者の状態が改善する場合、医師の裁量により、併用薬物療法は継続的に与えられることもあれば、一定期間一時的に中断される（すなわち、休薬期間）こともある。

【0609】

患者の状態の改善が生じたら、必要に応じて維持用量が投与され得る。その後、用量若しくは投与頻度、又はその両方は、症状に応じて、改善された障害が維持されるレベルまで減少され得る。しかしながら、患者は、症状の再発があれば、長期にわたって断続的な治療を必要とすることがある。

【0610】

一部の実施形態では、併用薬物療法で使用されるNMDA受容体拮抗薬は、亜酸化窒素又は貴ガス（例えば、キセノン及び／又はアルゴン）である。亜酸化窒素（又は貴ガス）は、単独で、又は治療用ガス混合物として、例えば、N₂O（又は貴ガス）及びO₂、N₂O（又は貴ガス）及び空気、N₂O（又は貴ガス）及び医療空気（医療空気は窒素78%、酸素21%、他のガス1%）、N₂O（又は貴ガス）及びN₂/O₂混合物、N₂O（又は貴ガス）及びO₂濃縮医療空気、N₂O（又は貴ガス）及びHe/O₂混合物などの治療用ガス混合物として投与され得る。したがって、亜酸化窒素（又はキセノン、及び／若しくはアルゴン）及び酸素に加えて、治療用ガス混合物は、N₂、Ar、CO₂、Ne、CH₄、He、Kr、H₂、Xe、H₂O（例えば、蒸気）などのうちの1つ以上などの他のガスを更に含み得る。例えば、亜酸化窒素（又は貴ガス）は、N₂O（又は希ガス）、O₂、及び任意に別個の圧縮ガスシリンダーからの他のガスを、吸入を介して患者に送達される治療用ガス混合物に組み合わせるブレンドシステムを使用して投与されてもよい。代替的に、亜酸化窒素（又は貴ガス）を含有するガス混合物は、例えば、加圧タンクに、又は使用しやすい及び／若しくは携帯可能な小さな加圧キャニスタ又は他の携帯装置にパッケージングされてもよい。ブレンドシステム、加圧タンク／キャニスタ、携帯装置は、5-HT_{2A}受容体作動薬のエアロゾルを発生することができる装置などの吸入装置に流体接続するように適合され得る。亜酸化窒素（又は貴ガス）自体、又は亜酸化窒素（又は貴ガス）を含む治療用ガス混合物は、エアロゾルの発生のために（すなわち、エアロゾルの気相成分として）、又は患者の肺への発生したエアロゾルの移動を容易にするためのキャリアガスとして使用されてもよい。一部の実施形態では、N₂O（又はキセノン及び／若しくはアルゴンなどの貴ガス）は、治療用ガス混合物の総体積に対して、5体積%、10体積%、15体積%、20体積%、25体積%、30体積%、35体積%、40体積%、45体積%から、75体積%、70体積%、65体積%、60体積%、55体積%、50体積%までの範囲の濃度で治療用ガス混合物中に存在する。

【0611】

以前は、MDD及びTRDを治療するために、亜酸化窒素及び酸素の混合物が提案されてきており（例えば、Nagele, P. et al. Biol. Psych. 2015 and Nagele, P. et al. Science Transl. Med., 2021参照）、これは、1時間の治療レジメンで、亜酸化窒素／酸素の50／50混合物及び25／75混合物での有効性を示す。しかしながら、本発明者らは、より低いレベルの亜酸化窒素が、同じ期間以下にわたって、類似の有効性を提供することができ、副作用プロファイルが著しく低減することを見出した。したがって、一部の実施形態では、N₂Oは、治療用ガス混合物中に、5-HT_{2A}受容体作動薬と同時に、又は場合によっては、治療用ガス混合物の総体積に対して、5体積%、10体積%、15体積%、16体積%、17体積%、18体積%、19体積%から、最大25体積%、最大24体積%、最大23体積%、最大22体積%、最大21体積%、最大20体積%までの範囲の濃度で、連続

10

20

30

40

50

的に（別個に）投与される。一部の実施形態では、亜酸化窒素は、患者を睡眠させない濃度で用いられる。亜酸化窒素を利用する実施形態は、一部の場合、キセノン及び／又はアルゴンと置き換えられてもよい。亜酸化窒素、キセノン、及び／又はアルゴンを含有する治療用ガス混合物は、連続的に、例えば、任意の所望の持続時間、例えば、5分、10分、15分、20分、30分、40分、45分、50分、60分、90分、120分、150分、180分、又はその間の任意の範囲などの所望の任意の期間にわたって投与される。

【0612】

併用薬物療法を、それを必要とする患者に送達する方法は、5-HT_{2A}受容体作動薬及び／又はNMDA受容体拮抗薬を、吸入を介してエアロゾル、好ましくはミストで投与することを含み得る。5-HT_{2A}受容体作動薬の送達は、本明細書に記載されるように、セロトニン5-HT₂受容体に関連する疾患又は障害、例えば、特に、中枢神経系（CNS）障害及び／又は心理的障害などの疾患又は障害の治療に有用であり得る。好ましくは、エアロゾルは、外部から熱を加えることなく生成される（これは、振動メッシュ又は他のネブライザなどにより、エアロゾル自体の形成によって引き起こされるわずかな温度上昇を除外しないが、このようなわずかな温度上昇は、多くの場合、組成物の冷却をもたらす、薬剤の気化によって相殺され得る）。一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬及び／又はNMDA受容体拮抗薬は、エアロゾル、好ましくはミストとして送達され得る。NMDA受容体拮抗薬（例えば、亜酸化窒素、キセノン、及び／又はアルゴン）は、エアロゾルの気相、又は発生したエアロゾルを患者の肺に送達するために使用されるキャリアガス中に存在し得る。キャリアガスは、空気、酸素、ヘリウム及び酸素の混合物、又は治療用ガス混合物を含む他のガス混合物を含むことができる。キャリアガスは、一部の場合、約50℃～約60℃に加熱されたヘリウム及び酸素の混合物であり得る。エアロゾルは、噴射ガスの使用の有無にかかわらず、加圧容器、ポンプ、スプレー、噴霧器、又はネブライザから発生されてもよい。好ましくは、エアロゾル組成物は、吸入療法のためにエアロゾル（例えば、ミスト）に霧化され得る、任意に噴射ガスを有する、5-HT_{2A}受容体作動薬の溶液又は懸濁液を含む。エアロゾルは、NMDA受容体拮抗薬（例えば、亜酸化窒素、キセノン、及び／又はアルゴン）を含む気相を有してもよく、有しなくてもよい。

【0613】

更に、吸入を介した投与によって、5-HT_{2A}受容体作動薬及び／又はNMDA受容体拮抗薬は、患者の中枢神経系に全身的に送達され得る。キャリアガス、例えば、空気、酸素、ヘリウム及び酸素の混合物、医療空気、N₂/O₂ガス混合物、O₂濃縮医療空気、又は他のガス及びガス混合物を、約50℃～約60℃、又は約55℃～約56℃に加熱することができる。ヘリウム及び酸素の混合物が担体として使用される場合、ヘリウムは、体積の約50%、60%、70%、80%若しくは90%で、酸素及びヘリウムの混合物中に存在することができ、酸素は、体積の約50%、40%、30%、若しくは10%で、又はその間の任意の範囲で混合物中に存在することができる。

【0614】

該方法は、5-HT_{2A}受容体作動薬及び／又はNMDA受容体拮抗薬を含むエアロゾルの投与前に、前治療吸入療法を施すことを更に含み得る。前治療は、約90℃まで、約92℃まで、約94℃まで、約96℃まで、約98℃まで、約100℃まで、約105℃まで、約110℃まで、約115℃まで、約120℃まで、又はその間の任意の範囲に加熱されたヘリウム及び酸素の混合物の吸入を介して患者に投与することを含み得る。

【0615】

方法は、（i）患者に、約90℃～約120℃に加熱されたヘリウム及び酸素の混合物を、吸入により投与すること、その後（ii）患者に、約50℃～約60℃に加熱されたヘリウム及び酸素の混合物と5-HT_{2A}受容体作動薬及び／又はNMDA受容体拮抗薬を含むエアロゾルとを吸入により投与すること、を含み、次いでステップ（i）及び（ii）を繰り返す。ステップ（i）及び（ii）は、1、2、3、4、5、又はそれ以上の

回数で繰り返してもよい。

【0616】

一部の実施形態では、本開示は、中枢神経系（CNS）障害及び／又は心理的障害を治療する方法を提供し、吸入を介して、5-HT_{2A}受容体作動薬及び／又はNMDA受容体拮抗薬を、エアロゾル、好ましくはミストの形態で投与することを含む。5-HT_{2A}受容体作動薬は、キャリアガス、例えば、空気、酸素、ヘリウム及び酸素の混合物、又は亜酸化窒素、キセノン、及び／若しくはアルゴンを含む治療用ガス混合物を含む他のガス及びガス混合物とともにエアロゾルとして送達され得る。ヘリウム及び酸素の混合物を、5-HT_{2A}受容体作動薬を含むエアロゾルを患者に投与する前に、約50℃～約60℃に加熱することができる。

10

【0617】

中枢神経系及び／又は心理的障害は、例えば、薬物使用障害（例えば、アルコール使用障害）、全般性不安障害（GAD）、社会不安障害、及び治療抵抗性うつ病（TRD）に特に言及されている、本明細書に開示されるもののいずれかであり得る。

【0618】

一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、吸入を介して患者の中枢神経系に送達され、経口送達と比較して、薬剤の生物学的利用能の少なくとも25%の改善、経口送達と比較して、C_{max}の少なくとも25%の増加、経口送達と比較して、T_{max}の少なくとも50%の減少、又はそれらの組み合わせをもたらす。

【0619】

併用薬物療法は、1回の吸入セッション当たり、約1μg～約100mg以上（又は約1μg～約100mgの任意の範囲）の各活性成分、例えば、約1μg、2μg、5μg、6μg、10μg、13μg、15μg、20μg、30μg、40μg、50μg、60μg、70μg、80μg、90μg、100μg、110μg、120μg、130μg、140μg、150μg、160μg、170μg、180μg、190μg、200μg、210μg、220μg、230μg、240μg、250μg、260μg、270μg、280μg、290μg、300μg、400μg、500μg、1.0mg、2.0mg、3.0mg、4.0mg、5.0mg、6.0mg、7.0mg、8.0mg、9.0mg、10.0mg、20.0mg、30.0mg、40.0mg、50.0mg、60.0mg、70.0mg、80.0mg、90.0mg、100.0mg、又はそれ以上の活性成分の各々を、吸入を介して、好ましくはミストとして、投与することができる。一部の実施形態では、対象は、1日に1、2、3、4、5回以上の吸入セッションを有し得る。一部の実施形態では、対象は、隔日、週2回、又は週3回に、1、2、3、4、5回以上の吸入セッションを有することができる。一部の実施形態では、対象は、隔月、月2回、月3回、又は月4回に、1、2、3、4、5回以上の吸入セッションを有することができる。一部の実施形態では、対象は、28日間以内などの、治療コース当たり1回、2回、3回、4回、5回、6回、7回、8回、又はそれ以上の吸入セッションを有し得る。

20

30

【0620】

エアロゾル

一部の実施形態では、エアロゾル吸入によって5-HT_{2A}受容体作動薬及び／又はNMDA受容体拮抗薬を送達する方法が提供される。エアロゾル、好ましくはミストは、気相として、空気、酸素、ヘリウムと酸素の混合物、医療空気、N₂/O₂ガス混合物、O₂濃縮医療空気、又は治療用ガス混合物を含む他のガス及びガス混合物から形成され得る。キャリアガスはまた、患者の肺へのエアロゾルの送達を容易にするために使用され得る。キャリアガスは、室温で送達されてもよく、又は加熱されてもよい。一部の実施形態では、エアロゾル、好ましくは5-HT_{2A}受容体作動薬を含むミストは、加熱ヘリウム-酸素（HELIOX）混合物を使用して吸入を介して送達される。ヘリウムの粘度が非常に低いため、ヘリウム-酸素の混合物は、肺領域の深部に到達し、吸入を介した用量の送達における主要な障害のうちの1つである気道内の薬剤の沈着を低減するための非常に望

40

50

ましい特徴である、層流によって特徴付けられるガス流を生成する。患者は、患者の肺の肺胞領域に入るミストとして本明細書に開示される5-HT_{2A}受容体作動薬及び／又はNMDA受容体拮抗薬を吸入することができる。活性成分は、次に、肺の肺胞領域の流体内層に送達され得、患者の血液循環に全身吸収され得る。有利なことに、これらの製剤は、肺の肺胞領域に吸入されると、血流に効果的に送達され得る。

【0621】

加熱又は非加熱の気相又はキャリアガス（例えば、空気、酸素、又はヘリウム－酸素の混合物）の送達に好適な装置には、例えば、連続モードネブライザのFlo-Mist（Philips）及びHope（B&B Medical Technologies）、並びに、例えば、Medipure（商標）ヘリオックス－LCQ System（PraxAir）の調整器、及び、例えば、Precision Control Flow（PraxAir）の制御ボックスなどの付属品が含まれる。一部の実施形態では、完全送達装置は、例えば、ロシア特許第RU199823U1号に記載される装置であり得る。

10

【0622】

本明細書で使用する用語「ヘリオックス」は、ヘリウムガス（He）及び酸素ガス（O₂）の呼吸ガスの混合物を指す。一部の実施形態では、ヘリオックス混合物は、体積の約50%、60%、70%、80%、又は90%で、ヘリウム及び酸素の混合物にヘリウムを含有し、体積の約50%、40%、30%、若しくは10%、又はその間の任意の範囲で、ヘリウム及び酸素の混合物に酸素を含有し得る。したがって、ヘリオックス混合物は、ヘリウム及び酸素を、50:50、60:40、70:30、80:20、90:10の体積比率又はその間の任意の範囲で含有し得る。一部の実施形態では、ヘリオックスは、層流傾向の増加及び乱流での抵抗の減少により、気道との抵抗をより少なく生成し得る。

20

【0623】

ヘリオックス混合物における熱の使用は、薬剤吸収のための重要な物理的障壁の浸透性を増加させることによって、薬剤送達を更に改善することができる。粘膜表面の加熱により、末梢血循環を改善し、間質接合部、並びに他の機序を弛緩させることによって、浸透性が増加され得る。ヘリウムは、酸素及び窒素のほぼ10倍高い熱伝導率を有し、熱伝達をより効率的に促進することができる。乾燥ヘリオックス混合物は、最大110℃まで加温される場合、前治療ステップとして安全に使用することができ、これにより、乾燥ヘリオックス混合物は、肺及び気道の粘膜表面をより効率的に加熱することができる。

30

【0624】

様々なタイプのパーソナル吸入器が当該技術分野で既知である。一般的に、パーソナル吸入器は、固形の薬剤又は化合物を加熱することの特徴とする。吸入器は、固体の薬剤又は化合物をくすぶり点まで直接加熱することによって、機能することができる。固体又は固体濃縮物を気化させることは、熱伝導時の対流によって行うことができる。固体濃縮物の対流加熱は、その後気化する、水又は別の液体と接触する発熱体を伴う。高温蒸気が固体又は固体濃縮物をくすぶり点まで直接加熱し、ユーザによって吸入される蒸気を放出する。伝導加熱は、固体又は固体濃縮物と発熱体との間の直接接触を伴い、これは、固体をくすぶり点に至らしめて、蒸気を放出してユーザによって吸入される。吸入器は、肺損傷の点で喫煙を上回る利点を提示するが、気化される活性成分は、気化熱によって大幅に劣化され得る。

40

【0625】

一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、任意に加熱ヘリウム－酸素混合物と組み合わせられる5-HT_{2A}受容体作動薬を含有する水性液滴エアロゾル、好ましくはミストを生成するネブライザを介して送達される。一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、5-HT_{2A}受容体作動薬を含有する水性液滴エアロゾル、好ましくはミストを生成するネブライザを介して送達され、これは亜酸化窒素（又はキセノン及び／若しくはアルゴンなどの貴ガス）を含む駆動ガスと組み合わせられる。亜酸化窒素（又は貴ガ

50

ス)を含む駆動ガスは、亜酸化窒素ガス(又は貴ガス)自体、又は N_2O (又は貴ガス)及び O_2 、 N_2O (又は貴ガス)及び空気、 N_2O (又は貴ガス)及び医療空気、 N_2O (又は貴ガス)及び N_2/O_2 混合物、 N_2O (又は貴ガス)及び O_2 濃縮医療空気、などの治療用ガス混合物であってもよい。治療用ガス混合物は、 N_2 、 Ar 、 CO_2 、 Ne 、 CH_4 、 He 、 Kr 、 H_2 、 Xe 、 H_2O (例えば、蒸気)などの1つ以上などの他のガスを更に含み得る。一部の実施形態では、駆動ガスは、 N_2O (又はキセノン若しくはアルゴンなどの貴ガス)を含む治療用ガス混合物であり、これは、治療用ガス混合物の総体積に対して、5体積%から、10体積%、15体積%から、20体積%から、25体積%から、30体積%から、35体積%から、40体積%から、45体積%から、及び最大75体積%、最大70体積%まで、最大65体積%、最大60体積%、最大55体積%、最大50体積%、又はその間の任意の範囲の濃度で存在する。駆動ガス中の(又は、としての)亜酸化窒素、キセノン、及び/若しくはアルゴン(NMDA受容体拮抗薬である)の存在は、開示された5-HT_{2A}受容体作動薬の効果を増強し、一部の場合、同様のレベルの効果をj得るためにより少ない5-HT_{2A}受容体作動薬を使用する能力を提供することができる。したがって、一部の実施形態では、中枢神経系(CNS)障害又は精神疾患を治療する方法は、ネブライザを使用する吸入を介して、エアロゾル(例えば、ミスト)として併用薬物療法を含有する医薬組成物を投与することを含む。治療は、障害又は疾患の1つ以上の症状を軽減可能である。

10

【0626】

例えば、5-HT_{2A}受容体作動薬の調製物を液体媒体に入れ、ネブライザなどの装置によってエアロゾルに入れることができる。一部の実施形態では、ネブライザは、例えば、空気圧縮機ネブライザ、超音波ネブライザ、振動メッシュ若しくはホーンネブライザ、又はマイクロプロセッサ制御の呼気作動型ネブライザであり得る。一部の実施形態では、ネブライザ装置は、例えば、ロシア特許第RU199823U1号に記載される装置であり得る。

20

【0627】

ネブライザは、溶液又は懸濁液中の5-HT_{2A}受容体作動薬などの活性成分を、肺への送達のために、ミストなどの微細なエアロゾルに変換する装置である。ネブライザはまた、噴霧器と称され得る。噴霧することは、溶解した活性成分を、ミストなどのエアロゾル形態にすることである。噴霧化によって送達するために、活性成分は、液体媒体、例えば、水、エタノール、又はプロピレングリコール中に分散され得る。更に、活性成分は、例えば、リボソーム、ポリマー、乳剤、ミセル、ナノ粒子、又はポリエチレンイミン(PEI)などの賦形剤中で担持され得る。ネブライザ用の液体薬剤形成は、例えば、水溶液又は粘性溶液であり得る。溶解された活性成分は、分散用の原動力(例えば、ガスのジェット、超音波、又はメッシュの振動)を加えた後、液滴内に含有され、その後、これが吸入される。ミストは、空気又は別の気体混合物(例えば、ヘリウム及び酸素の混合物、亜酸化窒素、キセノン、アルゴンなどを含有する治療用ガス混合物など)などの気相で活性成分を含有する液滴を含有することができる。

30

【0628】

ジェットネブライザ(空気式ネブライザ又はコンプレッサネブライザとも称される)は、圧縮ガスを使用してミストを生成する。一部の実施形態では、ジェットネブライザは、マイクロプロセッサ制御の呼気作動型ネブライザであり、呼気作動型ネブライザとも称される。呼気作動型ネブライザは、継続的にミストを生じるのではなく、患者が吸入しているときにのみ、ミストを生成する。ミストは、例えば、ネブライザボウル又はカップ内のベンチュリ管を、空気流を通過させることによって、生成され得る。ベンチュリ管は、円錐形状の管に流体を圧縮することによって、流体の流れを速めるためのシステムである。この制限では、流体は、その速度を増加させ、それによって、その圧力を減少させ、部分真空を生成しなければならない。流体が狭窄点から出ると、その圧力は、周囲又はパイプレベルの圧力へ再度増加する。これは、ネブライザボウル内の薬剤の溶液から供給管を通して液滴を引っ張る低圧領域を形成することができ、次いで、マウスピースに流れる霧状

40

50

液滴の流れを生成する。空気の流れが大きくなると、粒子サイズは減少し、拍出量は増加する。放出ガスを飽和させる液滴及び溶媒のために、ジェットネブライザは、ネブライザ内の薬剤溶液を冷却し、残留容量中の溶質濃度を増加させることができる。ネブライザボウル又はカップ内のバッフルは、より大きな粒子によって影響を受け得、それらを保持し、ネブライザボウル又はカップ内の溶液に戻し、再噴霧化させる。対象が吸入する際のネブライザボウルを通る空気の同伴により、吸気中のミスト出量が増加する可能性がある。ミストの生成は、粒子サイズの分布が小さいほど起こり得るが、使用する粒子サイズが小さいほど、噴霧時間は長くなり得る。

【0629】

液滴サイズに一般的に使用される測定単位は、質量による平均液滴直径として定義される、質量中央直径（MMD）である。この単位はまた、質量平均空気力学的直径、又はMMDと称され得る。ジェットネブライザのMMD液滴サイズは、約1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、5.0、6.0、7.0、8.0、9.0、10.0 μm 以上（又は約1.0～10.0 μm の間の任意の範囲）であり得、これは、超音波ネブライザよりも小さくなり得る。

【0630】

超音波ネブライザは、交互電流を高周波（約1～約3 MHz）の音響エネルギーに変換する、圧電結晶の振動を使用して、ミストを生成する。溶液は、表面で液滴に分解され、結果として生じるミストは、患者の吸入により装置から引き出されるか、又は小さな圧縮機によって生成された装置を通るガス流によって押し出される。超音波ネブライザは、大容量の超音波ネブライザ及び小容量の超音波ネブライザを含み得る。液滴サイズは、ジェットネブライザよりも、超音波ネブライザで大きい傾向がある。超音波ネブライザのMMD液滴サイズは、約2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、9.0、10.0 μm 以上（又は約2.0～10.0 μm の間の任意の範囲）となり得る。超音波ネブライザは、約100、150、200、250、300 $\mu\text{m}/\text{L}$ 以上の液滴を有する、高密度ミストを生成することができる。

【0631】

メッシュネブライザ装置は、圧電結晶の振動を使用して、ミストを間接的に生成する。メッシュネブライザは、例えば、能動メッシュネブライザ及び受動メッシュネブライザを含む。能動メッシュネブライザは、電流の印加で収縮及び拡張するピエゾ素子を使用し、薬剤溶液と接触して精密にドリルされたメッシュを振動させて、ミストを生成する。圧電結晶の振動は、数千の穴があいた薄い金属板を振動させるために使用することができる。プレートの一側面は、噴霧化される液体と接触しており、振動により、この液体が強制的に穴を通して、小さな液滴のミストを生成する。受動メッシュネブライザは、テーパ状の穴のある穿孔板に受動振動を誘導する変換器ホーンを使用して、ミストを生成する。能動メッシュネブライザの例としては、Aeroneb（登録商標）（Aerogen、Galway、Ireland）及びeFlow（登録商標）（PARI、Starnberg、Germany）が挙げられる一方、Microair NE-U22（登録商標）（Omron、Bannockburn、IL）は、受動メッシュネブライザである。メッシュネブライザは、精密でカスタマイズ可能である。装置は、メッシュの細孔サイズを変更することによって、異なる粘度の薬剤溶液で使用するよう調整され得、拍出量の速度が変化した。この噴霧化方法を使用することで、いくつかの利点が提供され得る。液滴サイズが、メッシュ内の穴のサイズ（用途に合わせてカスタマイズされ得る）によって決定され得るため、液滴のサイズは、極めて正確であり得る。ネブライザメッシュは、呼吸可能な範囲のガス中の液体粒子を生成するために、電着、電気めっき、及びレーザー切断などの方法を使用して、製造され得る。メッシュは、金属合金から作製することができる。メッシュ製造に使用される金属には、プラチナ、パラジウム、ニッケル、及びステンレス鋼が含まれ得る。液滴のサイズは、メッシュ穴の約2倍のサイズである。したがって、メッシュ穴は、約0.1、0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、

4.0、4.5、5.0 μm 以上（又は約0.1～5.0 μm の間の任意の値）であり得る。メッシュネブライザにおけるメッシュ生成は、メッシュの形状、メッシュが作られる材料、及びメッシュが生成される方法に基づいても変化し得る。言い換えれば、異なるメッシュは、ガス中に懸濁された異なるサイズの液体粒子を生成することができる。一般的に、メッシュネブライザのMMD液滴サイズは、約1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、5.5、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0 μm 以上（又は約1.0～7.0 μm の間の任意の値）であり得る。

【0632】

更に、液滴サイズは、プログラム可能であり得る。特に、ネブライザに幾何学的変更を行い、特定の所望の液滴サイズを提供することができる。更に、液滴サイズは、液滴速度とは独立に制御され得る。噴霧化された液体の容量、及び液滴速度は、メッシュ振動の周波数及び振幅を調整することによっても、正確に制御することができる。更に、メッシュ内の穴の数及びメッシュ上のそれらのレイアウトを、カスタマイズすることができる。メッシュネブライザは、電気又は電池のいずれかによって、電力供給され得る。

【0633】

分当たりの立位クラウドmLでのミスト出量の速度（本明細書に記載される任意の噴霧化方法に対して）は、例えば、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9 mL／分以上（又は約0.1～0.9 mL／分の間の任意の範囲）の範囲であり得、任意の種類のネブライザ貯蔵部の残留容量は、約0.01、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0 mL以上（又は約0.01～2.0 mLの間の任意の範囲）の範囲であり得る。正確な液滴サイズ制御は、液滴サイズが、動的薬物放出（KDR）に直接関連し得るため、有利であり得る。KDRの正確な制御は、液滴サイズの正確な制御によって達成可能である。本明細書の化合物の薬学的に許容可能な塩は、約0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、5.0、6.0、7.0、8.0、9.0、10.0 μm 以上（又は約0.5～10.0 μm の間の任意の範囲）のMMD液滴サイズを有する任意の方法を使用して、ミストを介して送達され得る。

【0634】

一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬及び／又はNMDA受容体拮抗薬は、持続的気道陽圧（CPAP）又は他の圧力補助呼吸装置を介して送達され得る。圧力の支援による呼吸装置は、マスク又は鼻キャップを着用している患者の顔及び鼻に対して、固定された指定圧力で、圧縮空気又は他のガスの連続的なカラムを押し出す。患者の声門が開いて息を吸うと、圧力は気道全体に伝達され、それを開ける一助となる。患者が息を吐き出すと、収縮する肺と胸壁からの圧力により、2つの圧力が等しくなるまで、連続的な圧力に対して空気が押し出される。呼気終了時の気道内の気圧は、機械の外気圧と等しく、これにより、気道を「支持して」開ける一助となり、より良好な酸素供給と気道確保を可能にする。圧力の支援による呼吸装置は、呼吸回路内のガス流にミスト粒子を導入するための手段、及び／又は患者が息を吐く場合にミスト粒子の呼吸回路への導入を中止するための手段と結合され得る。例えば、米国特許第7,267,121号を参照のこと。

【0635】

一部の実施形態では、ミストは、定量吸入器（MDI）（加圧定量吸入器又はpMDIとも呼ぶ）などの装置によって送達され得、これは、任意に、加熱されたヘリウム-酸素の混合物と組み合わせられる、活性成分を含有する有機溶媒-液滴ミストを生成する。一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬及び／又はNMDA受容体拮抗薬は、定量用量の吸入器であるMDIを介して、送達され得る。MDI装置は、5-HT_{2A}受容体作動薬を含有するキャニスタ及び噴射剤、薬剤をキャニスタから分注する計量弁、キャニスタを受容し経口吸入のための開口部を形成するアクチュエータ本体、並びに薬剤をキャニスタから受容し、それをアクチュエータ本体内の開口部外へと導くアクチュエータステム

を含み得る。計量弁及びアクチュエータの非限定的な例は、RecipharによるBespakのBK357弁及びアクチュエータ（開口 $d=0.22\text{ mm}$ ）である。薬剤キャニスタを、アクチュエータ本体及びアクチュエータシステムに対して移動させることにより、計量弁は、所定量の薬剤を放出する。一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、MDIの加圧容器に貯蔵された液体噴射剤混合物（少量の揮発性有機溶媒を含む場合もある）に溶解され得る。「定量用量」は、単回用量吸入器に予めパッケージングされた用量、又は多用量吸入器が、吸入準備として、貯蔵部から自動的に測定される用量である。MDI装置は、スプレーで補助され得る。MDIスプレーは、MDIとMDIのユーザの口との間に介在するスプレーである。MDIスプレーにより、噴霧化された用量の液滴は、少量を沈殿させ、空気又は他のガスと混合可能であり、したがって、吸入時に、ユーザの肺内への定量用量のより効果的な送達が可能になる。MDIスプレーは、用量が非常に高速で移動し得るため、MDIからの霧状スプレーの液滴が、定量用量の薬剤が送達されるように設計されているユーザの肺に吸入されるのではなく、ユーザの喉の奥に当たり付着するMDIから、ユーザが定量用量を直接吸入するのを防止するのに役立つ。MDI装置は、薬剤の製造で制御可能である、定期的な投与の利点を提供する。

10

【0636】

活性成分はまた、乾燥粉末吸入器（DPI）によっても送達され得る。かかるDPI装置において、活性成分自体が粉末を形成することができ、又は粉末は、薬学的に許容可能な賦形剤若しくは担体から形成され得、活性成分は、吸入時に肺の中の水分が活性成分を表面から放出して全身吸収に供されるように、担体粉末の表面に放出可能に結合される。乾燥粉末は、活性成分の微細に分割された粉末及び薬学的に許容可能な賦形剤の微細に分割された粉末を含有してもよい。微粉化粒子は、微粉化又は粉碎など、当業者に既知の従来の方法によって調製されてもよい。一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、乾燥粉末吸入器（DPI）の使用によって送達される。5-HT_{2A}受容体作動薬は、必要な粉末自体（固体粒子形態）に形成され得るか、又は担体粉末の表面に放出可能に結合され得る。こうした担体粉末は、当該技術分野で既知である（例えば、H. Hamishkar, et al., “The Role of Carrier in Dry Powder Inhaler”, Recent Advances in Novel Drug Carrier Systems, 2012, pp. 39–66を参照されたい）。

20

30

【0637】

DPIは、一般的に、 $1\sim5\text{ }\mu\text{m}$ の空気力学的粒子直径を有する粗いキャリア粒子と微粒子化された薬剤粒子との粉末混合物として製剤化される（例えば、Iida, Kataro, et al. “Preparation of dry powder inhalation by surface treatment of lactose carrier particles” Chemical and pharmaceutical bulletin 51.1 (2003): 1–5参照）。キャリア粒子は、粒子の流動性を改善するためにしばしば使用され、したがって、投薬精度を改善し、活性成分のみで観察される用量変動を最小化する一方で、製造作業中の取り扱いをより容易にする。キャリア粒子は、望ましくは、物理化学的安定性、生体適合性、及び生分解性、活性成分との適合性を有し、その一方で、不活性であり、利用可能であり、及び経済的である。キャリア粒子（含有量及びサイズの両方）の選択は、十分に当業者の所掌範囲内にある。最も一般的なキャリア粒子は、ラクトース又は他の糖から作られ、 α -ラクトース水和物が、このような粒子担体の吸入場で使用される最も一般的なラクトース級である。乾燥粉末吸入投与に適した固体剤形は、これらに限定されないが、混合、共ジェットミル（co-jet milling）、リボソームプロセス、凍結乾燥、及び噴霧乾燥を含む、当該技術分野で既知のプロセスに従って調製され得る。

40

【0638】

送達装置のいずれかは、任意に、薬剤送達の遠隔作動を可能にする高性能技術を用いて製造することができる。遠隔作動は、コンピュータ又はモバイルアプリを介して、実施さ

50

れ得る。セキュリティを確保するため、遠隔作動装置は、パスワードでコード化され得る。この技術により、医療従事者は、患者と遠隔医療セッションを行うことが可能になり、その間、医療従事者は、患者を遠隔訪問で監督しながら、所望の送達装置を介して、5-HT_{2A}受容体作動薬、NMDA受容体拮抗薬、又はその両方を遠隔で作動し、投与することができる。

【0639】

本明細書に開示される任意の送達装置は、投与環境（例えば、閉鎖された部屋）から任意の残留ガス、呼気ガス、又は排気ガス（例えば、亜酸化窒素又はキセノン含有ガス）を除去し、任意の望ましくないガス再循環（例えば、亜酸化窒素が使用される場合）を防止し、かつ／又はキセノンなどの高価なガスなどのある特定のガスを捕捉及び再循環するために、所望である場合にガス除去構成要素に装着又は流体接続することができる。例えば、余剰麻酔ガス廃棄（WAGD）システム、フィルター、スクラブシステム、換気システム、及び換気キットは、当業者に既知であり、本明細書で使用するすることができる。その非限定的な例は、US2021/0205557A1、EP2589403B1、US2010/192947A1、EP0467362A1、及びUS2010/132706A1に開示されており、その全ては参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0640】

ヘリウム酸素混合物を用いた送達

本明細書に開示される方法は、患者のCNSへの5-HT_{2A}受容体作動薬及び／又はNMDA受容体拮抗薬の全身送達を提供し得る。用量は、個々の患者の代謝及び治療ニーズに対して、最適化され得る。有害又は望ましくない副作用を伴うより大きな用量は、少量の5-HT_{2A}受容体作動薬及び／又はNMDA受容体拮抗薬を使用することによって回避することができる。様々な中枢神経系（CNS）疾患及び他の状態を治療する方法が、本明細書に記載される。方法は、吸入を介して、5-HT_{2A}受容体作動薬を含むエアロゾル、好ましくはミストを送達することを含み得る。NMDA受容体拮抗薬（例えば、亜酸化窒素、キセノン、及び／又はアルゴン）は、エアロゾルの気相、又は発生したエアロゾルを患者の肺に送達するために使用されるキャリアガス中に存在し得る。エアロゾル又はキャリアガスの気相は、空気、酸素、ヘリウム、ヘリウム及び酸素の混合物（すなわち、ヘリオックス混合物）、又は治療用ガス混合物を含む他のガス若しくは他のガス混合物であり得る。一部の実施形態では、キャリアガスは加熱され得る。方法は、抑制器と、ガス又は空気接続管によって互いに接続されるマスクとを備えた酸素-ヘリウム混合物を有するバルーンを含有し、ガス混合物を120℃まで加熱可能な追加の発熱体と、それを通して5ミクロン未満のサイズの液滴の通過を確実にする、振動多孔性プレート又はメッシュを有するネブライザと、消毒装置とを含有する装置を使用することを更に含み得る。

【0641】

一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬及び／又はNMDA受容体拮抗薬は、下気道に、例えば、肺泡、肺泡管及び／又は細気管支などの肺区画に送達される。そこから、活性成分は血流に入り、中枢神経系に移動することが可能である。吸入を介した投与は、例えば、ミストとして、肝臓を通過することなく、活性成分を患者のCNSに送達することができる。吸入を介した投与により、亜酸化窒素、キセノン、及び／又はアルゴンなどのガス状薬剤又は液体若しくはミスト中に分散したものは、初回通過代謝をバイパスして、血流に急速に送達され得る。初回通過代謝は、「初回通過効果」又は「全身前代謝」とも称され、肝臓に進入し、広範な生体内変換を受ける薬剤を記述する。

【0642】

一部の実施形態では、本開示は、それを必要とする患者が、吸入を介して気相、例えば、約50℃、51℃、52℃、53℃、54℃、55℃、56℃、57℃、58℃、59℃、60℃、又はそれ以上（又は50℃～60℃の任意の範囲）に加熱されたヘリウム及び酸素の混合物、並びに霧化した5-HT_{2A}受容体作動薬を投与される、治療ステップを提供する。一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬のエアロゾル（例えば、ミスト）、又は蒸気は、約0.1ミクロン～約10ミクロン（例えば、約10、5、4、3

、2、1、0.1以下)の粒子サイズを有し得る。一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、ネブライザを介して霧化され、ミストである吸入剤を生成することができる。一部の実施形態では、噴霧化された5-HT_{2A}受容体作動薬は、患者の吸入により、患者送達ラインに沿って駆動される。一部の実施形態では、噴霧化された5-HT_{2A}受容体作動薬は、キャリアガスを使用した患者の吸入により、患者送達ラインに沿って駆動される。キャリアガスは、特に、空気、酸素、酸素及びヘリウムの混合物、加熱空気、加熱酸素、又は加熱されたヘリウム及び酸素の混合物であり得る。キャリアガスはまた、例えば、NMDA受容体拮抗薬として亜酸化窒素、キセノン、及び／又はアルゴンを含む治療用ガス混合物であってもよい。

【0643】

一部の実施形態では、治療ステップの前に、前治療ステップを行うことができる。一部の実施形態では、前治療ステップは、5-HT_{2A}受容体作動薬のミストの投与前に、前治療吸入療法をまず施すことを含み得る。一部の実施形態では、前治療吸入ステップは、(i)吸入により、空気、酸素、又は約90℃、91℃、92℃、93℃、94℃、95℃、96℃、97℃、98℃、99℃、100℃、101℃、102℃、103℃、104℃、105℃、106℃、107℃、108℃、109℃、110℃、111℃、112℃、113℃、114℃、115℃、116℃、117℃、118℃、119℃、120℃、又はそれ以上(又は約90℃～120℃の間の任意の範囲)に加熱されたヘリウム及び酸素の混合物を、投与することと、活性成分を投与しないこと、その後、(ii)吸入の治療ステップとして、空気、酸素、酸素及びヘリウムの混合物、加熱空気、加熱酸素、又は加熱されたヘリウム及び酸素の混合物並びに噴霧化された5-HT_{2A}受容体作動薬を投与することを含み得る。加熱空気、加熱酸素、又は加熱されたヘリウム及び酸素の混合物は、噴霧化された5-HT_{2A}受容体作動薬と組み合わせて、約50℃、51℃、52℃、53℃、54℃、55℃、56℃、57℃、58℃、59℃、60℃、又はそれ以上(又は約50℃～60℃の任意の範囲)に加熱され得る。治療ステップ(ii)では、NMDA受容体拮抗薬(例えば、亜酸化窒素、キセノン、及び／又はアルゴン)はまた、任意で、エアロゾルの空気、酸素、酸素及びヘリウムの混合物、加熱空気、加熱された酸素、又は加熱されたヘリウム及び酸素の混合物の気相中に存在することができ、又はエアロゾルを同伴して患者に送達するために使用されるキャリアガス中に存在することができる。

【0644】

一部の実施形態では、前治療ステップ(i)及び治療ステップ(ii)を、0、1、2、3、4、5回、又はそれ以上繰り返すことができる。一部の実施形態では、ステップ(i)及び(ii)は、0、1、2、3、4、5回、又はそれ以上繰り返され、その後、治療ステップが続いてもよく、治療ステップは、0、1、2、3、4、5回、又はそれ以上繰り返され得る。一部の実施形態では、治療ステップは、前治療ステップなしで、0、1、2、3、4、5回、又はそれ以上繰り返され得る。

【0645】

任意の前治療を用いた治療は、1週間に1回、1週間に2回、1日1回、1日2回、1日3回以上、及び治療コース当たり2～8回の治療セッションなどの本明細書に記載される他の治療レジメンで投与することができる。各治療(すなわち、吸入セッション)は、約1分、5分、10分、20分、30分、45分、60分以上であり得る。

【0646】

薬剤送達の手順には、粘膜床を効果的に予熱し、その後、亜酸化窒素、キセノン、及び／又はアルゴンを含む又は含まない加熱されたヘリオックスによって再び駆動されるが、湿潤対乾燥吸入ガス流に対するより低い熱耐性によって決定される、より低い温度で、噴霧された5-HT_{2A}受容体作動薬を吸入するために、吸入されたプライミング非薬剤の高温ヘリオックス混合物が含まれ得る。結果として、この手順は、標的PK及び薬剤曝露が、活性成分の濃度、温度、ヘリウム酸素混合物の流量、混合物の組成、サイクルの数及び持続時間、時刻及び上記の組み合わせによって制御される、複数回の反復サイクルで実

10

20

30

40

50

施され得る。

【0647】

本明細書に記載される送達方法は、中枢神経系（CNS）障害又は心理的障害を含む、本明細書に記載されるものなどの特定の疾患及び障害を治療するために使用することができ、吸入を介して、任意に、例えば治療用ガス混合物中で、NMDA受容体拮抗薬（例えば、亜酸化窒素、キセノン、及び／又はアルゴン）とともに、加熱されたヘリウム及び酸素の加熱混合物及び霧化した5-HT_{2A}受容体作動薬を投与することを含む。治療は、障害の1つ以上の症状を軽減可能である。

【0648】

一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、CNS疾患又は他の障害の治療のために投与され得る。一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、大うつ病、メランコリー型うつ病、非定型うつ病、又は気分変調症を含むが、これらに限定されない、うつ病を治療するために投与され得る。一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、不安障害、強迫性障害、依存症及び薬物乱用障害（例えば、麻薬依存症、タバコ依存症、オピオイド依存症、アルコール依存症）、うつ病及び不安症（慢性的又は生命を脅かす疾患若しくは末期疾患の診断に関連する）、強迫行動、又は関連する症状を含む心理的障害を治療するために投与され得る。

【0649】

一部の実施形態では、疾患又は障害は、例えば、心的外傷後ストレス障害（PTSD）、大うつ病性障害（MDD）、治療抵抗性うつ病（TRD）、自殺念慮、自殺行動、自殺念慮又は自殺行動を伴う大うつ病性障害、メランコリー型うつ病、非定型うつ病、気分変調症、非自殺的自傷障害（NSSID）、双極性障害及び関連障害（双極性障害I型障害、双極性II型障害、気分循環性障害を含むがこれらに限定されない）、強迫性障害（OCD）、全般性不安障害（GAD）、急性幻覚クライシス、社会不安障害、薬物使用障害（アルコール使用障害、オピオイド使用障害、アンフェタミン使用障害、ニコチン使用障害、コカイン使用障害を含むがこれらに限定されない）、アルツハイマー病、群発頭痛及び片頭痛、注意欠陥多動性障害（ADHD）、疼痛及び神経因性疼痛、アフエントジア、小児期発症流暢障害、重度神経認知障害、軽度神経認知障害、慢性疲労症候群、ライム病、ギャンブル障害、摂食障害（神経性食欲不振症、神経性過食症、過食性障害などを含むがこれらに限定されない）、及びパラフィリア障害（小児性愛障害、露出障害、窃視障害、フェチシズム障害、性的マゾヒズム又はサディズム障害、及び異性装障害などを含むがこれらに限定されない）、性的機能不全（例えば、性欲の低下）、及び肥満を含む、中枢神経系（CNS）障害及び／又は心理的障害を含み得る。一部の実施形態では、疾患又は障害は、自律神経系（ANS）の状態を含み得る。一部の実施形態では、疾患又は障害は、肺障害（例えば、喘息及び慢性閉塞性肺障害（COPD））を含み得る。一部の実施形態では、疾患又は障害は、心血管障害（例えば、アテローム性動脈硬化症）を含み得る。

【0650】

本明細書に記載のネブライザ又は他の装置を介してなど、吸入により（例えば、加熱されたヘリウム-酸素混合物を使用することを含む）、5-HT_{2A}受容体作動薬及び／又はN-メチル-D-アスパルテート（NMDA）受容体拮抗薬を投与する方法（全身薬剤送達）は、経口送達と比較して、複数のPKパラメータの有利な改善をもたらすことができる。特に、吸入を介して送達される5-HT_{2A}受容体作動薬は、血液脳関門を通過し、脳に送達され得る。経口送達と比較して、本明細書に記載のネブライザ又は他の装置などにより、任意に、加熱されたヘリオックス混合物などを用いて、吸入により、5-HT_{2A}受容体作動薬を患者に投与する方法は、経口送達と比較して、生物学的利用能を少なくとも25%増加させることができる。一部の実施形態では、本明細書に記載のネブライザ又は他の装置などを用いて、吸入により、5-HT_{2A}受容体作動薬を患者に投与する方法は、生物学的利用能を、約10%、25%、30%、35%、40%、50%、55%、60%、65%、70%、80%、85%、90%、95%、99%、99.9%、又はそれ以上増加させることができる。本明細書に記載のネブライザを介して5-HT₂

A受容体作動薬を患者に投与する方法は、経口送達と比較して、 T_{max} を少なくとも50%低減することができる。一部の実施形態では、本明細書に記載のネブライザを介して患者に5-HT_{2A}受容体作動薬を投与する方法は、 T_{max} を30%、40%、50%、55%、60%、65%、70%、80%、85%、90%、95%、99%、99.9%、又はそれ以上低減することができる。一部の実施形態では、本明細書に記載のネブライザ又は他の装置を介して、5-HT_{2A}受容体作動薬を患者に投与する方法は、経口送達と比較して、 C_{max} を少なくとも25%増加させることができる。一部の実施形態では、本明細書に記載のネブライザ又は他の装置などを介して、5-HT_{2A}受容体作動薬を患者に投与する方法は、 C_{max} を、約10%、25%、30%、35%、40%、50%、55%、60%、65%、70%、80%、85%、90%、95%、99%、99.9%、又はそれ以上増加させることができる。更に、本明細書に記載のネブライザ又は他の装置を使用して、吸入を介して、5-HT_{2A}受容体作動薬を患者に投与する方法は、用量漸増及びより制御された曝露を可能にする臨床プロトコルを可能にすることができる。制御された曝露は、患者の経験进行调整し、全体的に改善された治療転帰を提供することを可能にする。上述の吸入送達のための高性能技術によって可能となった装置により、用量漸増及び制御された送達は、医療従事者によって遠隔で行われ、患者は、自宅で快適に過ごせるようになり、患者の経験及び転帰を改善することができる。

10

20

30

40

50

【0651】

一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬の溶液を含む容器と、容器と物理的に結合又は共パッケージングされ、約0.1ミクロン～約10ミクロン（例えば、約10、5、4、3、2、1、0.1以下のミクロン）の粒子サイズを有する溶液のエアロゾル、好ましくは水と、を生成するように適合されたネブライザと、を含む5-HT_{2A}受容体作動薬を投与するためのシステムが提供される。システムはまた、エアロゾル、好ましくはミストを発生させるためにネブライザに流体接続され得る、又はエアロゾルの送達を助けるためにキャリアガスとして使用され得る、NMDA受容体拮抗薬（亜酸化窒素、キセノン、及び／又はアルゴン）を含む治療用ガス混合物のブレンドシステム及び／又は加圧タンク／キャニスタを含み得る。

【0652】

吸入経路を介して投与される5-HT_{2A}受容体作動薬及びNMDA受容体拮抗薬の組み合わせは、別個に使用されるいずれかのクラスの活性成分の最大耐量で達成可能であるよりも高い治療有効性をもたらし得る。したがって、これらの活性成分は、より低用量で用いられ、より高用量の個々の薬剤と同等の治療効果を提供し得る。したがって、吸入経路を介して5-HT_{2A}受容体作動薬及びNMDA受容体拮抗薬の両方を組み合わせることによって、各クラスの利点は、望ましくない精神有害作用及び潜在的な毒性なしに達成され得る。

【0653】

一部の実施形態では、送達装置は、5-HT_{2A}受容体作動薬（例えば、DMT、5-MeO-DMT、DMT-d₁₀、5-MeO-DMT-d₁₀など）と亜酸化窒素、キセノン、及び／又はアルゴンとの組み合わせを、吸入によってそれを必要とする患者に送達するための吸入送達装置であり、患者への組み合わせの投与のための吸入出口ポータルと、例えば、治療用ガス混合物中の亜酸化窒素、キセノン、及び／又はアルゴンを、吸入出口ポータルに送達するように構成された容器と、5-HT_{2A}受容体作動薬を含むエアロゾルを生成し、吸入出口ポータルに送達するように構成された装置と、を備える。一部の実施形態では、吸入出口ポータルは、患者の鼻及び口を覆うマウスピース又はマスクから選択される。一部の実施形態では、エアロゾルを生成し、吸入出口ポータルに送達するように構成された装置は、ネブライザである。一部の実施形態では、ネブライザはジェットネブライザであり、亜酸化窒素ガス（又は貴ガス）は単独で、又は他のガス（亜酸化窒素又は貴ガスを含有する治療用ガス混合物）と組み合わせて、ジェットネブライザの駆動ガスとして作用する。したがって、ネブライザ（例えば、ジェットネブライザ）を使用して送達される亜酸化窒素（又は貴ガス）は、治療剤として、及び駆動ガスとして二重に作

用して、5-HT_{2A}受容体作動薬の噴霧形態を同伴し得る。一部の実施形態では、装置は、上述の吸入送達装置の遠隔作動及び動作制御を提供するように構成された電子機器などの高性能の技術を更に含む。

【0654】

一部の実施形態では、装置は、好ましくはエアロゾルの形態で5-HT_{2A}受容体作動薬を投与し、単独で又は治療用ガス混合物としてのいずれかで制御された量の亜酸化窒素、キセノン、及び／又はアルゴンを同時に投与するように構成された二重送達装置である。上述のエアロゾル送達装置のいずれかは、このような装置に使用することができ、エアロゾル送達装置と同じ投与出口を通して、定量され、制御された用量／流量の亜酸化窒素（又は貴ガス）を提供するように構成された亜酸化窒素（又は貴ガス）の源（又は亜酸化窒素若しくは貴ガスを含む治療用ガス混合物の源）が添加される。一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬の噴霧化のための駆動ガスは、亜酸化窒素（又は貴ガス）又は亜酸化窒素（又は貴ガス）を含有する治療用ガス混合物である。

【0655】

即効型併用薬物療法は、短い排出半減期（ $t_{1/2}$ ）を有する5-HT_{2A}受容体作動薬の選択及び亜酸化窒素などの即効型NMDA受容体拮抗薬の選択によっても選択される。一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、2時間未満、例えば、0.1分～120分、0.5分～110分、1分～100分、2分～80分、3分～70分、4分～60分、5分～50分、6分～40分、7分～35分、8分～30分、9分～25分、10分～20分、12分～18分、14分～16分、又は約15分の排出半減期（ $t_{1/2}$ ）を有するものから選択される。好ましくは、5-HT_{2A}受容体作動薬は、90分未満、75分未満、60分未満、45分未満、30分未満、25分未満、又は20分未満の排出半減期を有する即効型幻覚剤である。

【0656】

一部の実施形態では、即効性の治療上の組み合わせで使用される5-HT_{2A}受容体作動薬は、少なくとも1つの重水素原子を有する化合物であり、例えば、少なくとも1つの重水素原子を含む式（I）、式（II）、式（II-a）、式（II-b）、式（II-c）、式（II-d）のトリプタミン誘導体、少なくとも1つの重水素原子を含む式（III）、式（III-a）、式（IV）、式（IV-a）、式（IV-b）、式（V）、式（V-a）、式（V-b）、式（VI）、式（VI-a）、式（VI-b）のフェネチルアミン誘導体、又はその組み合わせである。一部の実施形態では、即効性の治療上の組み合わせの5-HT_{2A}受容体作動薬は、N,N-ジメチルトリプタミン（DMT）、5-メトキシ-N,N-ジメチルトリプタミン（5-MeO-DMT）、並びにDMT-d₁₀（2-（1H-インドール-3-イル）-N,N-ビス（メチル-d₃）エタン-1-アミン-1,1,2,2-d₄）及び5-MeO-DMT-d₁₀（2-（5-メトキシ-1H-インドール-3-イル）-N,N-ビス（メチル-d₃）エタン-1-アミン-1,1,2,2-d₄）などのその重水素化類似体からなる群から選択される少なくとも1つである。最も好ましくは、即効性の治療上の組み合わせの5-HT_{2A}受容体作動薬は、DMTである。DMT及び5-MeO-DMTなどの即効型幻覚剤は、約12～19分の排出半減期を有する。

【0657】

即効型NMDA受容体拮抗薬に関して、特に、亜酸化窒素は、効果の迅速な発現をもたらすが、身体から迅速に除去され、その効果は、除去時に、例えば、ガスの流れが停止したときに、ほぼ直ちに終了する。したがって、亜酸化窒素は、本明細書に開示される即効性の治療上の組み合わせにおいて、DMT、5-MeO-DMT、及びその重水素化類似体を含む前述の即効型5-HT_{2A}作動薬と適合性がある。

【0658】

前述の即効性の治療上の組み合わせは、急性精神医学的状态を治療するため、例えば、誰かが自殺しているときに救助薬として、急性治療用途に有利であり得る。治療的組み合わせは、効果の迅速な発現、短期間の作用、及び最小限の精神医学的有害作用を必要とす

る急性状態を治療するために特に有用であり得る。急性精神医学的状态の非限定的な例としては、自殺念慮及び自殺の試み、社会不安障害、薬物離脱、心的外傷後ストレス障害（PTSD）、並びにパニック発作が挙げられるが、これらに限定されない。

【0659】

亜酸化窒素及び即効型5-HT_{2A}受容体作動薬を含む即効性の治療上の組み合わせは、先に特定した通りに製剤化及び投与されてもよい。例えば、亜酸化窒素は、N₂O、空気又はO₂、及び任意に別個の圧縮ガスシリンダーからの他のガスを、吸入を介して患者に送達される治療用ガス混合物に組み合わせるブレンドシステムを使用して投与されてもよい。あるいは、N₂O、空気若しくはO₂、及び任意に他のガスを含有する治療用ガス混合物は、例えば、加圧タンク又は小さな加圧キャニスタ内にパッケージングされてもよい。N₂Oは、治療用ガス混合物の総体積に対して、5体積%〜75体積%、10体積%〜50体積%、15体積%〜40体積%の範囲の濃度で、治療用ガス混合物中で滴定されてもよい。治療用ガス混合物は、最大3時間、最大2時間、最大90分、最大60分、又は最大30分間、例えば、少なくとも1分、少なくとも2分、少なくとも5分、少なくとも10分、少なくとも15分、少なくとも25分間投与されてもよい。更に、即効型5-HT_{2A}受容体作動薬は、任意の好適な医薬組成物、例えば、カプセル、錠剤、ピル、ペレット、トローチ、粉末、顆粒、シロップ、エリキシル剤、溶液、懸濁液、乳剤、座薬、又はそれらの徐放性製剤として投与されてもよい。即効型5-HT_{2A}受容体作動薬の好適な用量は、前述した用量範囲内であり得るが、一部の実施形態では、即効型5-HT_{2A}受容体作動薬の好適な用量は、所与の範囲外であり得る。DMTが即効型5-HT_{2A}受容体作動薬として使用される場合、有効量のDMTは、例えば、10〜100mgの範囲であり得る。

【0660】

即効性の治療上の組み合わせにおける亜酸化窒素及び即効型5-HT_{2A}受容体作動薬は、単一の組成物として連続的に、同時であるが別々に、又は同時に投与されてもよい。一部の実施形態では、即効性の治療上の組み合わせは、吸入のためのエアロゾル又は乾燥粉末分散体の形態であってもよく、吸入のためのエアロゾル（例えば、ミスト）の形態であることが好ましい。亜酸化窒素は、エアロゾル吸入を介して、即効型5-HT_{2A}受容体作動薬と同時に投与されてもよい。したがって、亜酸化窒素は、エアロゾル発生のための噴射ガス又は発生したエアロゾルの送達を容易にするためのキャリアガスとして、及び即効性の治療上の組み合わせの活性成分として、二重に作用し得る。

【0661】

本開示の即効性の治療上の組み合わせは、それを必要とする対象における急性精神医学的状态の治療に使用され得る。こうした治療方法では、即効性の治療上の組み合わせは、典型的には、組み合わせの5-HT_{2A}受容体作動薬の排出半減期以下の期間の間投与される。

【0662】

本開示はまた、即効性の治療上の組み合わせ（例えば、亜酸化窒素及び即効型5-HT_{2A}受容体作動薬）を含む救助薬キットに関する。救助薬キットは、各活性成分の単位剤形又は複数回投与形態の容器を含み得る。単位剤形形態では、調製物は、活性成分の適切な量を含む単位用量に小分けされる。単位剤形は、パッケージングされた調製物、例えば、分包された錠剤、カプセル、及びバイアル又はアンプル中の粉末などの個別の量の調製物を含むパッケージであってもよい。また、単位剤形は、単回投与吸入器、カプセル、錠剤、カシェ、若しくはトローチ、又は任意のこれらのパッケージ形態の複数、例えば、複数の単回投与吸入器であってもよい。複数回剤形は、吸入の準備として貯蔵部から自動的に測定される定量複数回投与吸入器を含む。一部の実施形態では、救助薬キットは、亜酸化窒素を含む容器、即効型5-HT_{2A}受容体作動薬製剤の溶液、及びキットと物理的に結合又は共パッケージングされ、即効性の治療上の組み合わせのエアロゾルミストを生成するように適合されたネブライザを含む。かかる単位剤形は、例えば、緊急事対応要員によって、患者への最小限の副作用で投与することができる。

【実施例】

【0663】

I. DMT及びDMT-d₁₀:オスラットへの静脈内（ボラス）、強制経口及び吸入投与による薬物動態試験

N, N-ジメチルトリプタミン（DMT）及び2-（1H-インドール-3-イル）-N, N-ビス（メチル-d₃）エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄（DMT-d₁₀）の薬物動態及び生物学的利用能を、併用投与後に、静脈内（ボラス）、強制経口（OG）、及び吸入投与によりラットで調査した。実験条件及び結果を以下に示す。

【0664】

動物。7～10週齢で、かつ投与時に210～290gの体重のオスのSprague Dawleyラット29匹を使用した。動物は、認知されている実験動物の供給元により供給された。

【0665】

収容。生存中の実験手順は、英国動物（科学的手順）法1986年修正規則2012（法律）の規定の対象となった。使用された動物の数は、科学的完全性及び規制受容性と一致する最小であり、各動物に対して実施される手順の数及び程度に関して、個々の動物の福祉に考慮されている。

【0666】

動物は、タトゥー又はマイクロチップによって一意に識別した。試験前の飼育期間中、動物は種に適したケージ内で、集団で飼育した。ラットを、食物（Teklad 2014C、ペレット食）及び質の高い水道水を自由に摂取できるようにして、ケージ当たり3匹収容した。動物は、試験期間中、定期的に検査した。臨床兆候を全て注意深く監視し、記録した。

【0667】

動物施設へのアクセスは、生物物質及び化学物質への外部曝露を最小限に抑えるよう制限されていた。空気供給を濾過し、再循環しなかった。温度及び湿度は、それぞれ20～24℃及び40～70%の範囲内であった。照明は12時間付け、12時間は暗かった。

【0668】

試験品目。DMT（フマル酸塩）及びDMT-d₁₀。両方の試験品目をビヒクル中の溶液として製剤化した。使用したビヒクルは、クエン酸（0.1M）緩衝液、pH6.0であった。ビヒクルを調製するために、クエン酸一水和物＋クエン酸三ナトリウム二水和物を好適なサイズの容器で計量し、注射用水（WFI）の最終体積の約90%に溶解し、磁気攪拌して混合した。NaOH又はHClを使用してpHをチェックし、6.0±0.1に調整し、強度及び体積を記録した。最終体積をWFIで作製し、磁気攪拌して混合した。次いで、ビヒクルを0.22µmのPVDFフィルターで濾過した。一部のビヒクルを、試験製剤を開始する前に対照群の適切な容器に分注し、必要に応じてこの時点でサンプリングを行った。試験品目を、使用前に室温に順応させ、必要量で計量した（計量は事前に実施され得る）。約50%のビヒクルの最終体積を試験品目に加え、溶液を得て、両方の試験品目の計量を含む容器を洗浄した。大きな粒子を粉砕する初期混合は、へらを使用して手動で行うことができる。必要に応じて、混合物をより大きな容器に移した。溶解及び混合を磁気攪拌器を使用して実施し、開始時間及び終了時間を記録した。必要に応じて、溶解を支援するために超音波処理を使用した。pHをチェックし、NaOH又はHClで6.0±0.1に調整した。強度及び体積を記録した。試験品目溶液を測定シリンダーに移し、残りのビヒクルで最終体積にし、磁気攪拌器を使用して少なくとも20分間攪拌した。最終pHをチェックし、オスモル濃度と同様に記録した（必要に応じて調整した）。必要に応じて、磁気攪拌しながらこの時点でサンプリングを行った。溶液を、磁気攪拌しながら、シリンジを介して最終容器に移した。

【0669】

以下の補正係数を使用した：

i. DMT（フマル酸塩）は1.62

10

20

30

40

50

i i . DMT-d₁₀ (遊離塩基) は 1 . 0 5

名目同時投与用量レベル。

I V 及び経口 : DMT + DMT-d₁₀ : 1 . 6 2 m g / m L + 1 . 0 5 m g / m L

吸入 : DMT + DMT-d₁₀ : 8 1 . 0 m g / m L + 8 3 . 5 m g / m L

【 0 6 7 0 】

実験設計。これは、表 1 に概説した 4 つの治療群を用いた単回用量試験であった。

【表 1】

表 1 . 治療群-DMT 及び DMT-d₁₀ の同時投与

群#	数及び性別	投与経路	治療	用量(mg/kg) ^{b)}	動物番号
1 ^{a)}	3M	静脈内(ボーラス)	DMT+DMT-d ₁₀	1+1	1-3
2	3M	強制経口	DMT+DMT-d ₁₀	10+10	4-6
4	12M	静脈内(ボーラス)	DMT+DMT-d ₁₀	1+1	14-25
6	3M	吸入	DMT+DMT-d ₁₀	14.3+15.5	28-30

a) 第1群へのIV投与後、血液サンプリングの技術的困難があり、PKパラメータを決定するには不十分な数の試料をもたらした。このため、第1群のPKパラメータは報告されない。

b) DMT 及び DMT-d₁₀ の同時投与;遊離塩基用量レベル

【 0 6 7 1 】

動物は、側尾静脈を介して単回 I V ボーラス投与、又は可撓性の胃管栄養チューブを介して経口投与を受けた。吸入用量については、動物を吸入チャンバーに入れ、20 分間のエアロゾル化曝露を受けた。投与前に各動物の体重を記録した。

【 0 6 7 2 】

吸入手順。

試験前の特性評価。治療開始前に、満足のいく粒子サイズ、曝露システムの満足のいく動作、及び試験品目濃度の再現性を実証するために、動物なしの標的エアロゾル濃度でシステムを特徴付けた。

【 0 6 7 3 】

試験雰囲気生成。好適なネブライザ (又は、複数のネブライザ) を使用して、吸入用量を送達した。試験物質液体製剤を、ネブライザの貯蔵部にバルクで添加するか、又はシリンジドライバーによって制御された速度で貯蔵部に添加した。動作条件の正確な詳細を決定して、標的液滴エアロゾル濃度を達成した。

【 0 6 7 4 】

試験雰囲気の管理。吸入用量は、鼻のみの曝露によって受容された。機器は、基部ユニット、各々が 8 つの曝露ポートを有する可変数のセクション、及び接線方向空気吸気口を有する中央エアロゾル入口を組み込む上部セクションを備える、アルミニウム合金のモジュール構造を有する指向流曝露チャンバーであった。曝露中、ラットは拘束チューブ内に保持され、その鼻はチューブの端部から曝露チャンバー内に突出していた。使用していない動物の曝露ポートは、ブランクプラグで閉じた。曝露システムは、抽出物キャビネット / 二次封じ込めチャンバー内に収容された。試験中の動物を、投与前の少なくとも 3 日間にわたって拘束する方法に順応させた。曝露期間は 20 分と決定された。指向流曝露チャンバーの様子を図 1 A ~ 1 B に示す。

【 0 6 7 5 】

試験雰囲気分析。DMT 及び DMT-d₁₀ の吸入量を、重量分析によってフィルター上で収集されたサンプルから決定し、濃度を計算した。DMT の粒子サイズを、ガラス繊維フィルターからの収集物に基づいて決定した。これらのデータから、粒子サイズの対数 - 正規分布を想定して、エアロゾルの空気動力学的中央粒子径 (MMA D) 及び幾何標準偏差 (σ g) を計算した。

【 0 6 7 6 】

mg/kgでの吸入用量は、式(1)に従って決定された：

【数1】

$$(1) \text{ 用量(mg/kg)} = \frac{C(\mu\text{g/L}) \times \text{RMV(L/分)} \times D(\text{分})}{\text{BW(kg)} \times 1000}$$

式中、

C = エアロゾル濃度 (μg/L)

RMV = 呼吸微小容積 = $0.608 \times \text{BW}^{0.852}$

D = 曝露時間 (20分)

BW = 体重 (kg)

【0677】

試料収集。PK試料(0.3mL)を、静脈穿刺により頸静脈から、K₂EDTA抗凝固剤を含むチューブに、以下の試料採取時間で、回収した：第1群(IV)及び第2群(経口)投与前、0.083、0.25、0.5、1、3、8及び24時間；第4群(IV)の複合血漿及び脳採取は、投与後0.083、0.25、0.5、及び1時間で行われた；第6群(吸入)の連続プラズマ収集は、吸入開始後0.333、0.533、0.833、1.333、3.333、8.333、及び24.333で行われた。

【0678】

血漿試料：収集直後に、抗凝固剤と確実に混合するために試料を反転させ、湿った氷上に置いた。血漿を、採取から60分以内に遠心分離(2000g、10分、4℃)することによって生成した。90μLの血漿を、90μL(1:1(v/v))の200mMアスコルビン酸を含有するチューブに移した。3つの50μLの安定化血漿試料をポリプロピレンチューブに分注し、ドライアイス上で凍結し、分析まで-70℃(±10℃)で保存した。

【0679】

脳試料：脳全体を頭蓋から抽出した後、脳をすすぎ、パッティング乾燥し、計量し、チューブに入れ、ドライアイス上で凍結させた。その後、それらを分析までの間、-70(±10)℃で保存した。

【0680】

生物分析。血漿及び脳ホモジネートを、確立されたLC-MS/MSアッセイを使用して、DMT及びDMT-d₁₀について分析した。)薬剤動態パラメータは、市販のソフトウェア(Phoenix(登録商標)WinNonlin(登録商標))を使用して、DMT及びDMT-d₁₀血漿及び脳濃度-時間プロファイルから決定した。

結果。

【0681】

第1群へのIV投与後、信頼できる濃度-時間プロファイルを構築するために十分な回数の収集を妨げたサンプリング技術的困難があった。このため、第1群のPKパラメータは提示されない。

【0682】

第4群は、DMT及びDMT-d₁₀のIV同時投与後の血漿及び脳の同時収集で第1群を置き換え、拡大した。平均血漿及び脳PKパラメータを、それぞれ表2及び3に要約する。第2群(経口)及び第6群(吸入)のPKパラメータを表2に要約する。DMT及びDMT-d₁₀の経口及び吸入投与後の脳対血漿比及び生物学的利用能(%F)を計算するために使用されるPKパラメータを表4に示す。IV、吸入、及び経口投与後のDMT及びDMT-d₁₀血漿濃度-時間プロファイルを、図2、3、及び4にそれぞれ示す。図5及び6は、それぞれ1mg/kg用量に正規化されたDMT及びDMT-d₁₀の血漿濃度-時間プロファイルを表す。

【0683】

DMT及びDMT-d₁₀の同時投与用量は、IVでは1+1mg/kgであり、それ

10

20

30

40

50

それ、経口については $10 + 10 \text{ mg/kg}$ 、吸入については $14.3 + 15.5 \text{ mg/kg}$ である。血漿濃度－時間DMT及びDMT-d₁₀のプロファイルの検査は、吸入後の血漿曝露がIVボラスと同じくらい急速であり、最初の時点で観察された最高濃度がそれぞれ0.333時間及び0.083時間であったことを示す。対応するDMT及びDMT-d₁₀のC_{max}値は、それぞれ、IV後、303及び148 ng/mLであり、吸入後、598及び538 ng/mLであった。対照的に、経口投与後のピーク血漿濃度は、投与の1時間後に達成され、C_{max}値はそれぞれ、28.0及び20.8 ng/mL、DMT及びDMT-d₁₀であった。一致及び用量正規化された統合曝露(AUC₀₋₁/用量)を使用して、DMT及びDMT-d₁₀の生物学的利用能(%F)を計算した：それぞれ、吸入後16.3及び22.6%、並びに経口曝露後1.36及び1.16%。平均滞留時間(MRT)は、IV投与と比較して、吸入後はおおよそ5倍高かった。

10

【0684】

脳内へのDMT及びDMT-d₁₀の分布は高かった。脳C_{max}値は、それぞれ303及び148 ng/mLの一致した血漿濃度と比較して、それぞれ3430及び1490 ng/gであった。

【0685】

重水素化は、脳対血漿(B/P)比をおおよそ30%改善し(それぞれ、12.3対9.5、DMT-d₁₀対DMT)、吸入及びIV後の曝露期間(MRT_{last})を24.6~54.5%改善し、吸入生物学的利用能をおおよそ40%増加(それぞれ22.6%対16.3%、DMT-d₁₀対DMT)させ、経口生物学的利用能よりもおおよそ20倍高い。

20

30

40

50

【表 2】

表 2. 血漿薬剤動態パラメータ

検体	用量 群 ^{a)}	用量レベ ル (mg/kg)	性別	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (時間)	AUC ₀₋₁ (時間*ng/mL)	AUC _{0-inf} (時間*ng/mL)	AUC ₀₋₁ (時間 *ng/mL)	t _{1/2} ^{b)} (時間)	F ^{c)} (%)
DMT	2(OG)	10	オス	28.0	1.00	109	NR	15.2	NR	1.36
DMT	4(IV)	1	オス	303	NA	112	114	112	0.172	NA
DMT	6(吸入)	14.3	オス	598	0.333	308	NR	260	NR	16.3
DMT-d ₁₀	2(OG)	10	オス	20.8	1.00	80.2	NR	8.78	NR	1.16
DMT-d ₁₀	4(IV)	1	オス	148	NA	75.4	92.6	75.4	0.446	NA
DMT-d ₁₀	6(吸入)	15.5	オス	538	0.333	383	384	264	5.42	22.6

^{a)} 第 1 群に、信頼できる濃度－時間プロファイルを構築するために十分な回数収集を妨げたサンプリング技術的困難があった。このた
め、第 1 群の PK パラメータは提示されない。

^{b)} 血漿 t_{1/2} 値の計算値：第 4 群 (IV)、0.083～1.0 時間。第 6 群 (Inh)、0.333～3.333 時間。

^{c)} 用量正規化 AUC₀₋₁ 平均値から計算される；第 4 群 IV；第 2 群経口；第 6 群吸入

NA＝該当なし；NR＝血漿濃度－時間プロファイルを構築することができないため、又は消失相を特徴付けることができないため、
報告できない。

10

20

30

40

50

【表 3】

表 3. 脳薬剤動態パラメータ								
検体	用量 群	用量レベル (mg/kg/日)	性別	C _{max} (ng/g)	T _{max} (時間)	AUC ₀₋₄ (h*ng/g)	AUC _{0-inf} (h*ng/g)	t _{1/2} ^{a)} (時間)
DMT	4(IV)	1	オス	3430	0.0833	1060	1070	0.155
DMT-di ₁₀	4(IV)	1	オス	1490	0.0833	931	NR	NR

a) 脳 t_{1/2} 値の計算値：第 4 群 (IV)、0.25～1 時間
NR = 血漿濃度－時間プロファイルを構築することができないため、又は消失相を特徴付けることができないため、報告できない

10

20

30

40

50

【表 4】

表 4. 薬利動態パラメータの概要

経路	用量(mg/kg)		AUC ₀₋₁ (時間*ng/mL)		AUC ₀₋₁ /用量		t _{1/2} (時間) ^{a)}		MRT _{last} (時間)		B/P(AUC ₀₋₁)	
	DMT	DMT-d ₁₀	DMT	DMT-d ₁₀	DMT	DMT-d ₁₀	DMT	DMT-d ₁₀	DMT	DMT-d ₁₀	DMT	DMT-d ₁₀
静脈内	1	1	112	75.4	112	75.4	0.172	0.446	0.211	0.326	9.5	12.3
吸入	14.3	15.5	260	264	18.2	17.0	NR	5.42	1.18	1.47		
経口	10	10	15.2	8.78	1.52	0.878	NR	NR	2.87	3.69		
F吸入%					16.3%	22.6%						
F経口%					1.36%	1.16%						

^{a)} 血漿 t_{1/2} 値の計算値：第 4 群 (IV)、0.083~1.0 時間。第 6 群 (吸入)、0.333~3.333 時間
NR = 血漿濃度-時間プロファイルを構築することができないため、又は消失相を特徴付けることができないため、報告できない

【0686】

II. 前臨床齧歯類試験

一般的な実験セットアップ。成体オス実験マウス（C57BL6/J）

動物に、ビヒクル（生理食塩水、群 A 及び B）又は 2-（1H-インドール-3-イル）-N,N-ビス（メチル-d₃）エタン-1-アミン-1,1,2,2-d₄（DMT-d₁₀）5.6mg/kg（群 C 及び D）を皮下投与した。次いで、マウスを清潔なプレキシガラスアリーナに入れ、例えば、図 7 に示すように、通常の空気（群 A 及び C）又は亜酸化窒素（N₂O）及び酸素（O₂）の 50% 混合物のいずれかで予め充填した。次いで、頭部攣縮反応（HTR）の数及びタイミングを、投与後 60 分間スコア化した。こ

の間、自発運動活性を、Ethovisionを使用して決定した。60分間の処置後、脳組織及び血液を分子分析のために抽出する前に、全てのマウスを更に1時間チャンバー内の室内空気に戻した。実験を2日間にわたって実施した。治療群に対して盲検化された2名のスコアラが存在した。

【0687】

用量の根拠：幻覚性化合物は、セロトニン系に対して重大な効果を惹起させ、シナプスのセロトニン利用可能性を長期的に増加させる可能性がある（Inserra, A., De Gregorio, D. & Gobbi, G. *Psychedelics in Psychiatry: Neuroplastic, Immunomodulatory, and Neurotransmitter Mechanisms*. *Pharmacol Rev* 73, 202–277 (2021) を参照されたい）。DMT及び他の幻覚剤を用いた前臨床試験は、脳内のセロトニン放出の強力かつ領域特異的な調節を示す（Kelmendi, B., Kaye, A. P., Pittenger, C. & Kwan, A. C. *Psychedelics*. *Curr Biol* 32, R63–R67 (2022) を参照されたい）。例えば、ラット脳におけるモノアミン作動性変化を定量化する研究では、アヤフアスカの形態のDMTが海馬及び扁桃体におけるセロトニンを増加することが見出された（de Castro-Neto, E. F. et al. *Changes in aminoacidergic and monoaminergic neurotransmission in the hippocampus and amygdala of rats after ayahuasca ingestion*. *World J Biol Chem* 4, 141–147 (2013) を参照されたい）。同様に、アヤフアスカ投与の効果を調査する研究では、アヤフアスカ投与を繰り返し受けたメスラットの全脳セロトニンレベルの増加が見出された（Colaco, C. S. et al. *Toxicity of ayahuasca after 28 days daily exposure and effects on monoamines and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in brain of Wistar rats*. *Metab Brain Dis* 35, 739–751 (2020) を参照されたい）。本明細書に記載のように、投与薬の用量は、対象の要件及び使用される幻覚剤に応じて、変更され得る。対象に投与される幻覚剤、この場合DMT又はDMT-d₁₀などの重水素化類似体の用量は、経時的に対象において有益な治療応答をもたらすのに十分であるべきである。

【0688】

ラット及びマウスにおける公開された実験は、1～10mg/kgの用量範囲を記載する。ラット及びマウスにおける前臨床試験は、1mg/kg用量のDMT（腹腔内、i.p.）は、頭部攣縮反応（HTR）によって測定された場合、亜幻覚性であることを示し（Cameron, L. P., Benson, C. J., DeFelice, B. C., Fiehn, O. & Olson, D. E. *Chronic, Intermittent Microdoses of the Psychedelic N, N-Dimethyltryptamine (DMT) Produce Positive Effects on Mood and Anxiety in Rodents*. *ACS Chem Neurosci* 10, 3261–3270 (2019) を参照されたい）、研究はまた、HTRが用量依存的様式で引き起こされることを示す（Halberstadt, A. L., Chatha, M., Klein, A. K., Wallach, J. & Brandt, S. D. *Correlation between the potency of hallucinogens in the mouse head-twitch response assay and their behavioral and subjective effects in other species*. *Neuropharmacology* 167, 107933 (2020)、Carbonaro, T. M. et al. *The role of 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} and mGlu₂ receptors in the behavioral effect*

s of tryptamine hallucinogens N, N-dimethyltryptamine and N, N-diisopropyltryptamine in rats and mice. Psychopharmacology 232, 275-284 (2015) を参照されたい)。ラットでは、DMTは、腹腔内注射後5～15分の半減期を有し、急速に代謝され、1時間以内に、脳、肝臓、及び血漿から排出される (Sitaram, B. R., Lockett, L., Talomsin, R., Blackman, G. L. & McLeod, W. R. In vivo metabolism of 5-methoxy-N, N-dimethyltryptamine and N, N-dimethyltryptamine in the rat. Biochemical Pharmacology 36, 1509-1512 (1987) を参照されたい)。

10

【0689】

本明細書に表される研究は、個々の各分子の以前の実験研究に基づいて、DMT-d₁₀又はDMT及びN₂Oの概念実証相乗的相互作用を定義するために設計された。NMDA受容体拮抗薬効果を及ぼすN₂Oの存在下又は非存在下で、マウスをDMT-d₁₀に曝露することによって、任意の潜在的な相乗効果を含む、DMT-d₁₀とN₂Oとの間の用量応答相互作用を探索した。したがって、マウスにおける前臨床実験では、DMT-d₁₀は皮下 (s. c.) 注射を介して全身投与され、N₂Oは連続吸入を介して投与される。

20

【0690】

実験群 (n = 8 / 群) は、表5に記載される。

【表5】

表5.

	皮下	吸入
A 群	ビヒクル	室内空気
B 群	ビヒクル	N ₂ O 50%
C 群	5.6mg/kg DMT-d ₁₀	室内空気
D 群-	5.6mg/kg DMT-d ₁₀	N ₂ O 50%

【0691】

実験1-DMT-d₁₀の薬力学的効果に対するN₂Oの効果。マウスにおけるDMT-d₁₀誘発性頭部攣縮反応 (HTR) に対するN₂Oの用量依存的な行動効果が決定される。

30

【0692】

根拠：頭部攣縮反応 (HTR) は、セロトニン5-HT_{2A}受容体が活性化された後にマウス及びラットで発生する急速な左右の頭部の動きである。HTRは、5-HT_{2A}活性化のための行動アッセイとして、及び5-HT_{2A}受容体と他の伝達系との間の相互作用を精査するために広く使用されている (Halberstadt, A. L. & Geyer, M. A. Characterization of the head-twitch response induced by hallucinogens in mice: detection of the behavior based on the dynamics of head movement. Psychopharmacology (Berl) 227, 10.1007/s00213-013-3006-z (2013)、Canal, C. E. & Morgan, D. Head-twitch response in rodents induced by the hallucinogen 2, 5-dimethoxy-4-iodoamphetamine: a comprehensive history, a re-evaluation of mechanisms, and its utility as a model. Drug Test Anal 4, 556-576 (2012) を参照されたい)。ラットにおけるN₂Oの投与は、視床下部におけるセロトニン代謝回転を増加させ、前頭

40

50

皮質における代謝回転を減少させるが、海馬又は線条体のいずれにおいても変化を示さないことが示されており (Emmanouil, D. E., Papadopoulou-Daifoti, Z., Hagiwara, P. T., Quock, D. G. & Quock, R. M. A study of the role of serotonin in the anxiolytic effect of nitrous oxide in rodents. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 84, 313-320 (2006) を参照されたい)、これは、 N_2O は 5-HT 受容体に直接結合しないが、覚醒及び認知に関与する主要な脳領域におけるセロトニンの代謝及び放出を変化させ得ることを示す。現在のところ、 N_2O 自体がマウスにおいて HTR を誘発するかどうかは検証されていないが、 N_2O の 5-HT_{2A}R に対する親和性は文書化されていないため、可能性は低く、これは N_2O ビヒクル群において試験される。しかしながら、MK-801 などの他の NMDA 拮抗薬分子は、グルタミン酸の前頭前皮質レベルを増加させ、DOI の用量によって誘発されたラットにおける HTR 及び自発運動の増加 (0.313~1.25 mg/kg i.p.) によって示されるように、5-HT_{2A} 作動薬 DOI の効果を増強することが示されている (Zhang, C. & Marek, G. J. AMPA receptor involvement in 5-hydroxytryptamine 2A receptor-mediated pre-frontal cortical excitatory synaptic currents and DOI-induced head shakes. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 32, 62-71 (2008) を参照されたい)。したがって、5-HT_{2A}R 活性化に対する N_2O 及び DMT-d₁₀ の相乗効果は、 N_2O のない同じ用量の DMT-d₁₀ と比較して、HTR の増加によって実証されるであろう。

10

20

30

40

50

【0693】

方法：マウスを、5-HT_{2A} 作動薬 DMT-d₁₀ の中間用量に曝露し、これは典型的には、弱い NMDA 受容体拮抗薬である N_2O の存在下又は非存在下のいずれかで、適度な HTR を惹起させて、各動物によって惹起される HTR の数による DMT-d₁₀ と N_2O との間の用量応答相互作用を決定し、各物質間の薬力学的相互作用の定義を可能にした。キャリアガスの群因子 (N_2O / 対照) と DMT-d₁₀ による処置との間を調べる分析を行う。各チャンパーは、60 分の薬剤セッションの間に行動を記録するように設定されたビデオカメラを有し、独立した観察者が、各薬剤状態でマウスによって実施される HTR 行為の数、及び Ethovision で測定された自発運動活性 (cm 単位の移動した距離) を定量化することを可能にする。

【0694】

データ分析：最初の 30 分にわたる頭部攣縮の数を合計し (0~15 分、15~30 分間隔)、群間のダンの多重比較検定を用いた非パラメータクラスカルウォリス検定によって分析した。

【0695】

結果：

頭部攣縮反応 (HTR)。図 8A に示されるように、DMT-d₁₀ / 空気状態 (C 群) のマウスは、最初の 15 分間に中程度の数の HTR を示し、これは 15~30 分の時間ビンだけ減少した (図 8B)。予想外に、DMT-d₁₀ / N_2O 条件 (D 群) のマウスは、DMT-d₁₀ / 空気条件 (C 群) よりも有意に少ない HTR を有し、 N_2O が 5-HT_{2A} 作動薬によって誘発された 5-HT_{2A} 受容体活性化の効果を減弱したことを示す。試験条件間の平均ランク差の結果はまた、それぞれ 0~15 分間隔及び 15~30 分間隔について表 6 及び 7 に表される。

【表 6】

表 6. 試験条件間の 0～15 分における総 HTR のダンの多重比較の結果。

ダンの多重比較検定	平均ランク差	P 値
ビヒクル/空気対ビヒクル/N ₂ O 50%	-1.250	>0.9999
ビヒクル/空気対 DMT-d ₁₀ 5.6mg/kg/空気	-22.65	<0.0001
ビヒクル/空気対 DMT-d ₁₀ 5.6mg/kg/N ₂ O 50%	-8.100	0.5001
ビヒクル/N ₂ O 50%対 DMT-d ₁₀ 5.6mg/kg/N ₂ O 50%	-6.850	0.8213
DMT-d ₁₀ 5.6mg/kg/空気対 DMT-d ₁₀ 5.6mg/kg/N ₂ O 50%	14.55	0.0157

【表 7】

表 7. 試験条件間の 15～30 分における総 HTR のダンの多重比較の結果。

ダンの多重比較検定	平均ランク差	P 値
ビヒクル/空気対ビヒクル/N ₂ O 50%	0.000	>0.9999
ビヒクル/空気対 DMT-d ₁₀ 5.6mg/kg/空気	-12.80	0.0170
ビヒクル/空気対 DMT-d ₁₀ 5.6mg/kg/N ₂ O 50%	0.000	>0.9999
ビヒクル/N ₂ O 50%対 DMT-d ₁₀ 5.6mg/kg/N ₂ O 50%	0.000	>0.9999
DMT-d ₁₀ 5.6mg/kg/空気対 DMT-d ₁₀ 5.6mg/kg/N ₂ O 50%	12.80	0.0170

【0696】

自発運動行動。図 9A～9B に示されるように、DMT-d₁₀/空気条件（C 群）のマウスは、0～15 分及び 15～30 分でビヒクル/空気群（A 群）よりも少ない距離を移動し、DMT-d₁₀ 処置が自発運動低下をもたらしたことを示している。DMT-d₁₀/N₂O 条件（D 群）のマウスは、ビヒクル/N₂O 群（B 群）よりも有意に少ない距離を移動した。試験条件間の平均ランク差の結果はまた、それぞれ 0～15 分間隔及び 15～30 分間隔について表 8 及び 9 に表される。

【表 8】

表 8. 試験条件間の 0～15 分における移動した総距離のダンの多重比較の結果。

ダンの多重比較検定	平均ランク差	P 値
ビヒクル/空気対ビヒクル/N ₂ O 50%	-11.40	0.1461
ビヒクル/空気対 DMT-d ₁₀ 5.6mg/kg/空気	16.50	0.0080
ビヒクル/空気対 DMT-d ₁₀ 5.6mg/kg/N ₂ O 50%	5.300	>0.9999
ビヒクル/N ₂ O 50%対 DMT-d ₁₀ 5.6mg/kg/N ₂ O 50%	16.70	0.0070
DMT-d ₁₀ 5.6mg/kg/空気対 DMT-d ₁₀ 5.6mg/kg/N ₂ O 50%	-11.20	0.1609

【表 9】

表 9. 試験条件間の 15～30 分における移動した総距離のダンの多重比較の結果。

ダンの多重比較検定	平均ランク差	P 値
ビヒクル/空気対ビヒクル/N ₂ O 50%	-8.000	0.6299
ビヒクル/空気対 DMT-d ₁₀ 5.6mg/kg/空気	19.30	0.0011
ビヒクル/空気対 DMT-d ₁₀ 5.6mg/kg/N ₂ O 50%	11.10	0.1687
ビヒクル/N ₂ O 50%対 DMT-d ₁₀ 5.6mg/kg/N ₂ O 50%	19.10	0.0013
DMT-d ₁₀ 5.6mg/kg/空気対 DMT-d ₁₀ 5.6mg/kg/N ₂ O 50%	-8.200	0.5839

【0697】

臨床的意義：これらのデータは、特にグルタミン酸塩の前頭前皮質レベルを増加させ、かつ 5-HT_{2A} 作動薬の効果を強化する NMDA 拮抗薬分子の文献報告に照らして、予想外の発見である、N₂O の投与が DMT-d₁₀ 誘導性 HTR を減弱することを示唆する。臨床設定において、これは、N₂O が、DMT-d₁₀ 投与によって誘発される主観

的な幻覚的経験を変化させ得ることを示唆している。

【0698】

実験2－脳神経可塑性バイオマーカーに対するN₂O+DMT-d₁₀の効果。神経可塑性に関連する血液及び脳のバイオマーカーの発現に対するDMT-d₁₀及びN₂Oの効果を、DMT-d₁₀及び／又はN₂Oに曝露した後に決定する。

【0699】

根拠：前臨床設定では、DMT及びN₂Oは、脳内の神経可塑性の分子マーカーを増加させることが示されている。Kohtala et al. は、N₂O（50%）をマウスに1時間投与し、続いて1時間のウォッシュアウト期間後、内側前頭皮質において、遺伝子活性調節細胞骨格関連タンパク質（arc）、脳由来神経栄養因子（bdnf）、シナプシン-1（syn1）、ホメオタンパク質ホモログ1（homer1）、及びc-fosのmRNAレベルの有意な増加を実証した（Kohtala, S. et al. Cortical Excitability and Activation of TrkB Signaling During Rebound Slow Oscillations Are Critical for Rapid Antidepressant Responses. Mol Neurobiol 56, 4163–4174（2019）を参照されたい）。更に、N₂Oへの反復曝露は、ラットの脳における新しいニューロンの形成（神経形成）（Chamaa, F. et al. Nitrous Oxide Induces Prominent Cell Proliferation in Adult Rat Hippocampal Dentate Gyrus. Frontiers in Cellular Neuroscience 12, 135（2018）を参照されたい）、bdnfによって増強されることが示されたニューロンプロセス（Henry, R. A., Hughes, S. M. & Connor, B. A AV-mediated delivery of BDNF augments neurogenesis in the normal and quinolinic acid-lesioned adult rat brain. European Journal of Neuroscience 25, 3513–3525（2007）を参照されたい）を促進した。5-HT_{2A}作動薬DOIは、VEGFの放出を介して作用し、VEGF経路の活性化を介して肝臓の著しい再生を誘発することが示されている（Furrer, K. et al. Serotonin reverts age-related capillarization and failure of regeneration in the liver through a VEGF-dependent pathway. Proc Natl Acad Sci U S A 108, 2945–2950（2011）を参照されたい）。同様に、DMTを用いた処置は、脳卒中のラットモデルにおいて皮質bdnf mRNA及び血清BDNFタンパク質を増加させ（Nardai, S. et al. N, N-dimethyltryptamine reduces infarct size and improves functional recovery following transient focal brain ischemia in rats. Experimental Neurology 327, 113245（2020）を参照されたい）、ラットにおいてPFC樹状突起棘密度を増加し（Ly, C. et al. Psychedelics Promote Structural and Functional Neural Plasticity. Cell Rep 23, 3170–3182（2018）を参照されたい）、マウスにおいて海馬の神経形成を増加させた（Morales-Garcia, J. A. et al. N, N-dimethyltryptamine compound found in the hallucinogenic tea ayahuasca, regulates adult neurogenesis in vitro and in vivo. Transl Psychiatry 10, 1–14（2020）を参照されたい）。別個に、N₂O及び5-HT_{2A}作動薬の両方が、ある特定の神経可塑性バイオマーカー及び／又は活性に関連する即時早期遺伝子を増加

10

20

30

40

50

させることを示したこのような研究にもかかわらず、それらの同時投与からの効果は試験されていない。

【0700】

方法：60分間のDMT-d₁₀/N₂O処置セッション後、マウスを、60分間、室内空気の連続的な流れを備えるプレキシガラスチャンバー内に放置する。動物を殺し、全脳を取り除いた。RTqPCRは、神経可塑性の調節に関与する10個のmRNA標的、即時早期遺伝子発現、シナプス形成及びグルタミン酸塩シグナル伝達：discsラージホモログ4 (dlg4又はpsd-95)、syn1、bdnf、線維芽細胞成長因子2 (fgf2)、B細胞阻害剤におけるカップ光ポリペプチド遺伝子エンハンサーの核因子、アルファ (ikba又はIkβα)、血清/グルココルチコイド調節キナーゼ1 (sgk1)、homer1、早期成長応答タンパク質2 (egr2)、MTOR複合体1の調節関連タンパク質 (rptor)、並びにc-fosとともに、正規化のために3つのハウスキーピング遺伝子を含む左前頭皮質で実施された (Actb、B2m、Hprt)。データは、2^{-ΔΔCT}法を使用して分析し (Livak, K. J. & Schmittgen, T. D. Analysis of Relative Gene Expression Data Using Real-Time Quantitative PCR and the 2^{-ΔΔCT} Method. Methods 25, 402-408 (2001)を参照されたい)、発現倍率は対照/ビヒクル群の正規化平均に基づいて計算した。キャリアガス (N₂O/対照) 及び薬物処置 (DMT-d₁₀/ビヒクル) の群間因子を調べるために分析を実施した。遺伝子発現倍率変化データを、対照条件 (ビヒクル/空気A群) からの変化パーセントに変換して、相乗的増加がDMT-d₁₀/N₂O条件 (D群) に存在するかどうかを決定し、ビヒクル/N₂O (B群) + DMT-d₁₀/空気 (C群) の合計よりも大きなパーセント変化として定義した。

【0701】

結果：表10に示されるように、DMT-d₁₀及びN₂Oの組み合わせは、目的の5つの遺伝子の相乗的 (すなわち、相加的よりも大きい) 上方制御 (「+」により区別される) を提供したことが見出された。これらの遺伝子には、即時早期遺伝子c-fos (ニューロン活性化の代用) 及びegr2 (5-HT_{2A}受容体の幻覚活性化のマーカーとして使用される成長因子)、炎症応答メディエーターikba、ニューロンストレス応答メディエーターsgk1、並びにfgf2 (ニューロン細胞及びグリア細胞の両方で発現される栄養因子) が含まれる。DMT-d₁₀及びN₂Oの組み合わせが、別個に投与された薬剤の合計から得られたものを超えるある特定の神経可塑性バイオマーカーの上方制御を提供するというこの発見は、驚くべきことである。また、DMT-d₁₀及びN₂Oによって上方制御された標的遺伝子は、実質的なシグナル伝達クロストークを示すことが知られており、また持続的な様式で更なるフィードバック効果を発揮し得ることも注目すべきである。刺激後の数分から数時間の時間スケールでの誘導性遺伝子のピーク及び減衰の発現、これらの遺伝子の刺激後の脳ワイドな遺伝子発現のベースラインシフトは、より長期間 (数日から数週間) の後に観察される (Clayton DF, Anreiter I, Aristizabal M, Frankland PW, Binder EB, Citri A. The role of the genome in experience-dependent plasticity: extending the analogy of the genomic action potential. PNAS. 2020; 117: 23252-23260を参照されたい)。

【0702】

10

20

30

40

50

【表 10】

表 10. ビヒクル/ N_2O (群B) + DMT- d_{10} /空気 (群C) の合計よりも大きな DMT- d_{10} / N_2O 条件 (群D) における対照 (ビヒクル/空気) と比較した遺伝子発現の増加率によって実証された相乗的上方制御。

遺伝子	A 群-ビヒクル/ 空気 平均%(SEM)	B 群-ビヒクル/ N_2O 平均%(SEM)	C 群- DMT- d_{10} /空気 平均%(SEM)	D 群- DMT- d_{10} / N_2O 平均%(SEM)	相乗効果
bdnf	0.00(±4.43)	15.67(±6.03)	-9.25(±3.53)	-3.63(±6.18)	
c-fos	0.00(±9.78)	32.29(±6.30)	18.57(±10.03)	86.65(±17.81)***	+
dlg4	0.00(±4.90)	-4.46(±4.19)	-1.25(±3.53)	-9.48(±5.88)	
egr2	0.00(±10.19)	38.30(±5.46)*	8.24(±9.30)	56.24(±11.40)***	+
fgf2	0.00(±4.54)	5.24(±4.27)	3.13(±5.79)	9.25(±10.18)	+
homer1	0.00(±11.41)	29.35(±12.10)	2.44(±13.62)	30.63(±11.09)	
ikba	0.00(±12.58)	56.11(±16.07)	40.73(±17.73)	99.08(±20.40)***	+
rptor	0.00(±9.73)	17.79(±8.33)	1.97(±10.64)	5.92(±12.09)	
sgk1	0.00(±13.33)	33.82(±15.57)	15.58(±11.98)	65.33(±14.26)***	+
syn1	0.00(±8.88)	13.38(±7.02)	1.47(±12.71)	5.40(±8.40)	

SEM = 平均の標準誤差

アスタリスクは、ビヒクル/空気条件からの有意差を示す (一元配置分散分析の多重比較、* $P < 0.05$ 、** $P < 0.01$ 、*** $P < 0.001$)

【0703】

臨床的意義：この実験は、 N_2O 及び DMT- d_{10} の同時投与が、神経可塑性に関与するいくつかの遺伝子の発現を相乗的に増加させることを実証し、これにより、神経可塑性を増強することが治療的利益をもたらし得る精神及び神経学的状態の治療のためにクリニックで使用される DMT- d_{10} などの 5-HT_{2A} 作動薬のより低い治療用量を潜在的に可能にし得る。

【0704】

実験 3 - ストレス反応性に対する N_2O + DMT の効果。ストレス及び HPA 軸活性化の内分泌バイオマーカーの発現に対する DMT 及び N_2O の効果が決定される。

【0705】

根拠：幻覚剤は、「バッドトリップ」としばしば特徴付けられる、困難な体験を生じさせ得る (Barrett, F. S., Bradstreet, M. P., Leoutsakos, J. - M. S., Johnson, M. W. & Griffiths, R. R. The Challenging Experience Questionnaire: Characterization of challenging experiences with psilocybin mushrooms. J Psychopharmacol 30, 1279-1295 (2016)、Carbonaro, T. M. et al. Survey study of challenging experiences after ingesting psilocybin mushrooms: Acute and enduring positive and negative consequences. J Psychopharmacol 30, 1268-1278 (2016) を参照されたい)。バッドトリップは不快であるが、研究は、困難な経験が幻覚物質の潜在的な有益な効果に重要であり得ることを示唆している (Barrett, F. S., Bradstreet, M. P., Leoutsakos, J. - M. S., Johnson, M. W. & Griffiths, R. R. The Challenging Experience Questionnaire: Characterization of challenging experiences with psilocybin mushrooms. J Psychopharmacol 30, 1279-1295 (2016)、Gashi, L., Sandberg, S. & Pedersen, W. Making "bad trips" good: How

10

20

30

40

50

users of psychedelics narratively transform challenging trips into valuable experiences. International Journal of Drug Policy 87, 102997 (2021)、及びCarhart-Harris, R. L. et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. The Lancet Psychiatry 3, 619–627 (2016)を参照されたい)。Griffiths et al. (2006)は、高用量のプシロシビンが、研究参加者の30%に恐怖を生じさせたが、それらの80%が、生活状態の改善を報告したことを見出した(Griffiths, R. R., Richards, W. A., McCann, U. & Jesse, R. Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance. Psychopharmacology 187, 268–283 (2006)を参照されたい)。幻覚剤に対する応答は、ユーザの考え方、気分、及びそれらの期待に大きく依存する(Studerus, E., Gamma, A., Komater, M. & Vollenweider, F. X. Prediction of Psilocybin Response in Healthy Volunteers. PLOS ONE 7, e30800 (2012)を参照されたい)。研究は、物質使用の「設定(set)及び設定(setting)」が、人々が期待に応答する方法の個人の反応に影響を与えることを示し(Studerus, E., Gamma, A., Komater, M. & Vollenweider, F. X. Prediction of Psilocybin Response in Healthy Volunteers. PLOS ONE 7, e30800 (2012)を参照されたい)、幻覚剤支援精神療法の基盤は、鎮静、安全な環境及び心理的支援の促進である。【0706】

臨床現場において、N₂Oは、他の麻酔剤(揮発性麻酔剤ハロタン、イソフルラン、デスフルラン、及びセボフルランなど)のための鎮静及びキャリアガスとして広く使用されており、ヒト及び動物において低用量で、N₂Oは不安を軽減する(Emmanouil, D. E., Papadopoulou-Daifoti, Z., Hagiwara, P. T., Quock, D. G. & Quock, R. M. A study of the role of serotonin in the anxiolytic effect of nitrous oxide in rodents. Pharmacology Biochemistry and Behavior 84, 313–320 (2006)、Sundin, R. H. et al. Anxiolytic effects of low dosage nitrous oxide-oxygen mixtures administered continuously in apprehensive subjects. South Med J 74, 1489–1492 (1981)、Zacny, J. P., Hurst, R. J., Graham, L. & Janiszewski, D. J. Preoperative dental anxiety and mood changes during nitrous oxide inhalation. J Am Dent Assoc 133, 82–88 (2002)、及びLi, L. et al. Comparison of analgesic and anxiolytic effects of nitrous oxide in burn wound treatment: A single-blind prospective randomized controlled trial. Medicine 98, e18188 (2019)を参照されたい)。更に、N₂Oの抗不安作用の迅速な発現は、医療処置前の不安を軽減するのに有用である。前臨床試験は、N₂Oが視床下部-下垂体-副腎(HPA)軸への内因性阻害性入力を活性化す

10

20

30

40

50

ることができることを示し (Himukashi, S., Takeshima, H., Koyanagi, S., Shichino, T. & Fukuda, K. The Involvement of the Nociceptin Receptor in the Antinociceptive Action of Nitrous Oxide. *Anesthesia & Analgesia* 103, 738–741 (2006) を参照されたい)、人体において N_2O は、歯科処置を受けている個体において血清コルチゾールレベル、血圧、及び脈拍数の有意な減少を誘発し、これはストレスの主観的報告の減少と関連していた (Sandhu, G. et al. Comparative evaluation of stress levels before, during, and after periodontal surgical procedures with and without nitrous oxide-oxygen inhalation sedation. *J Indian Soc Periodontol* 21, 21–26 (2017) を参照されたい)。アヤフアスカ及び 5-MeO-DMT の形態の DMT の投与は、人における唾液コルチゾールの増加 (Galvao, A. C. de M. et al. Cortisol Modulation by Ayahuasca in Patients With Treatment Resistant Depression and Healthy Controls. *Front Psychiatry* 9, 185 (2018)、Uthaug, M. V. et al. Prospective examination of synthetic 5-methoxy-N, N-dimethyltryptamine inhalation: effects on salivary IL-6, cortisol levels, affect, and non-judgment. *Psychopharmacology* 237, 773–785 (2020) を参照されたい)、及びラットにおける不安様行動 (Cameron, L. P., Benson, C. J., Dunlap, L. E. & Olson, D. E. Effects of N, N-dimethyltryptamine (DMT) on rat behaviors relevant to anxiety and depression. *ACS chemical neuroscience* 9, 1582 (2018) を参照されたい) と関連している。したがって、DMT 及び N_2O は、血液中のストレスバイオマーカーの減少があるかどうかを決定するために同時投与される。

10

20

30

【0707】

方法：先述の通り、60分間のDMT/ N_2O 処置セッション後、マウスを、60分間のウォッシュアウトの間、室内空気の連続的な流れを備えるプレキシガラスチャンバー内に放置する。次いで、マウスを、断頭、心臓血液サンプル採取、及び脳抽出によって犠牲にする。別個の生物学的変化を反映する可能性に基づいて選択されたプロテオミクスバイオマーカーのパネルが実行される。

【0708】

内分泌バイオマーカー—急性ストレスは、副腎皮質に作用してコルチコステロン及びエピネフリンを含むグルココルチコイドの放出を誘導する、下垂体前葉からの副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) の放出を刺激する。視床下部では、 β -エンドルフィンニューロンは、コルチコトロピン放出ホルモン (CRH) ニューロンを刺激し、CRH放出を阻害する。 β -エンドルフィン、鎮痛、下垂体ホルモンの調節及び放出、不安の改善、欲求行動、温度調節、並びに他の内臓機能において重要な生理学的役割を果たす。血漿ACTH、コルチコステロン、 β -エンドルフィン、及びエピネフリン濃度を、市販のELISAキットを使用して測定し、各実験群におけるストレスホルモン応答の差を調べる。キャリアガス (N_2O /対照) 及びDMTの用量の群間因子を調べる分析を行う。

40

【0709】

N_2O は抗不安特性を有するため、対照と比較して、 N_2O 群におけるDMTの投与後にストレス関連バイオマーカーを低減することが可能である。

【0710】

50

臨床的示唆：この実験は、吸入DMT用のキャリアガスとしてN₂Oを加えることで、患者における不安及び心配が軽減され、効果的な幻覚剤支援精神療法のための支持的な設定が生まれるかどうかを実証する。

【0711】

実験4－神経振動に対するN₂O+DMTの効果の調査。神経振動に対するDMT及びN₂Oの相乗効果は、覚醒マウスにおける局所電場電位記録を使用して決定する。

【0712】

根拠：神経振動は、異なる意識状態で自発的に、及び刺激に応答して生成される神経活動のリズミ的又は反復的なパターンである。ラットでは、5-MeO-DMTは、局所電場電位記録を使用して、内側前頭前皮質における錐体発火率及び低周波振動を増加させた（Riga, M. S., Soria, G., Tudela, R., Artigas, F. & Celada, P. The natural hallucinogen 5-MeO-DMT, component of Ayahuasca, disrupts cortical function in rats: reversal by antipsychotic drugs. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 17, 1269–1282 (2014)を参照されたい）。マウスでは、N₂O曝露は、N₂O離脱時に皮質徐波デルタ（1～4 Hz）及びシータ（4～7 Hz）振動を増加させ、これは、神経可塑性の多面的変化が起こると考えられるときである（Kohtala, S. & Rantamaki, T. Rapid-acting antidepressants and the regulation of TrkB neurotrophic signalling—Insights from ketamine, nitrous oxide, seizures and anaesthesia. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 129, 95–103 (2021)を参照されたい）。bdnf受容体TrkB及びGSK3β（グリコーゲン合成酵素キナーゼ3β）のリン酸化を含む神経可塑性バイオマーカーの上方制御と同時に起こるN₂O処置の中止後に、デルタ振動の回復の増加が観察される。更に、ラットにおけるケタミンを用いたNMDA受容体拮抗は、デルタ及びアルファパワーの有意な減少とともに、海馬におけるシータ及びガンマパワーの増加とともに、線条体及び海馬の両方で組織酸素を有意に増加させることを示した（Kealy, J., Commins, S. & Lowry, J. P. The effect of NMDA-R antagonism on simultaneously acquired local field potentials and tissue oxygen levels in the brains of freely-moving rats. *Neuropharmacology* 116, 343–350 (2017)を参照されたい）。

【0713】

人では、高用量のN₂Oは、潜在的に脳幹から視床及び皮質へのNMDAグルタミン酸投影の遮断に起因する、大きな振幅の低速デルタ振動と関連している（Pavone, K. J. et al. Nitrous oxide-induced slow and delta oscillations. *Clin Neurophysiol* 127, 556–564 (2016)を参照されたい）。同様に、DMT投与は、齧歯類（Morley, B. & Bradley, R. Spectral analysis of mouse EEG after the administration of N,N-dimethyltryptamine. *Biological psychiatry* 12, 757–69 (1978)を参照されたい）及びヒト（Timmermann, C. et al. Neural correlates of the DMT experience assessed with multivariate EEG. *Sci Rep* 9, 16324 (2019)、Tagliazucchi, E. et al. Baseline Power of Theta Oscillations Predicts Mystical-Type Experiences Induc

ed by DMT in a Natural Setting. *Frontiers in Psychiatry* 12, 1922 (2021)、及び Pallavicini, C. et al. Neural and subjective effects of inhaled N, N-dimethyltryptamine in natural settings. *J Psychopharmacol* 35, 406–420 (2021) を参照されたい) の両方の異なる周波帯にわたって神経振動を変化させ、アルファ及びベータ周波数帯においてスペクトル出力を減少させることが一般的に示されており (Timmermann, C. et al. Neural correlates of the DMT experience assessed with multivariate EEG. *Sci Rep* 9, 16324 (2019)、Tagliazucchi, E. et al. Baseline Power of Theta Oscillations Predicts Mystical-Type Experiences Induced by DMT in a Natural Setting. *Frontiers in Psychiatry* 12, 1922 (2021)、及び Pallavicini, C. et al. Neural and subjective effects of inhaled N, N-dimethyltryptamine in natural settings. *J Psychopharmacol* 35, 406–420 (2021) を参照されたい)、自然発生的なシグナル多様性の増加、並びにピーク効果の間にデルタ及びシータ振動の出現が報告されている (Timmermann, C. et al. Neural correlates of the DMT experience assessed with multivariate EEG. *Sci Rep* 9, 16324 (2019) を参照されたい)。

【0714】

方法：成体オスマウスに、内側前頭前皮質、体性感覚皮質、線条体、及び海馬に無線電流測定センサーを外科的に移植し、自由に動くマウスの脳内の電気活性及び組織酸素の同時測定を可能にする。回復期間の後、マウスを麻酔チャンバーに馴化させ、ベースライン記録を実施した。各帯域幅（デルタ＝1～4 Hz、シータ＝4～7 Hz、アルファ＝7～12 Hz、ベータ＝12～30 Hz、ガンマ低＝30～60 Hz、ガンマ高＝60～100 Hz）におけるパワースペクトル分析を計算する。総記録時間は120分であり、60分間のN₂O処理、続いて60分間の室内空気洗浄により構成される。

【0715】

DMT及びN₂Oの別個の効果を詳述する以前のデータに基づいて、低周波数振動及び高周波数振動の両方におけるLFPパワースペクトルの変更が可能である。ケタミンを用いたNMDA受容体拮抗は、線条体及び海馬の両方で組織酸素化の有意な増加を引き起こし (Kealy, J., Commins, S. & Lowry, J. P. The effect of NMDA-R antagonism on simultaneously acquired local field potentials and tissue oxygen levels in the brains of freely-moving rats. *Neuropharmacology* 116, 343–350 (2017) を参照されたい)、このように、N₂Oによる同様の効果の実現可能である。N₂Oを除去し、室内空気に戻った後、この状態における60分間の洗浄にわたって低周波振動（デルタ、シータ）の難治性の増加が見られるかどうか決定されるが (Kohtala, S. et al. Cortical Excitability and Activation of TrkB Signaling During Rebound Slow Oscillations Are Critical for Rapid Antidepressant Responses. *Mol Neurobiol* 56, 4163–4174 (2019) を参照されたい)、この増加はDMT+対照ガス状態では観察されないであろう。

【0716】

臨床的示唆：この実験は、吸入DMT用のキャリアガスとしてN₂Oを加えることが、

低周波の神経振動のスペクトルを変化させるかどうかを実証する。N₂Oの添加は、増加したデルタ振動力と相関するN₂Oの停止後の神経可塑性上方制御の拡張されたウィンドウをもたらすと提案されている (Kohtala, S. et al. Cortical Excitability and Activation of TrkB Signaling During Rebound Slow Oscillations Are Critical for Rapid Antidepressant Responses. Mol Neurobiol 56, 4163–4174 (2019)、Kohtala, S. & Rantamäki, T. Rapid-acting antidepressants and the regulation of TrkB neurotrophic signalling—Insights from ketamine, nitrous oxide, seizures and anaesthesia. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology 129, 95–103 (2021) を参照されたい)。これは、キャリアガスとしてN₂Oを使用することが、DMTの治療有効性を強化することができるかどうかを実証する。

10

20

30

40

50

【0717】

III. ヒト試験

一般的な実験設計。提案された研究は、吸入DMTフマル酸塩とN₂O、又は30秒間にわたってボラスとして投与されたIV DMTフマル酸塩の概念実証相乗的相互作用を定義することを目的としている。健康な成人参加者は、キャリアガスとして酸素中20～25%のN₂Oでの吸入DMT、又は盲検様式でのキャリアガスとして酸素単独での吸入DMT、又は酸素中20～25%のN₂O若しくは酸素を吸入しながらのIV DMT、のいずれかに曝露される。最近の臨床試験では、60分間にわたって吸入された25%のN₂Oが忍容性良好であり、治療抵抗性うつ病の状況下での50%のN₂Oの治療濃度と比較して、望ましくない効果の改善された安全性プロファイルと関連していることが示された (Nagele, P. et al. A phase 2 trial of inhaled nitrous oxide for treatment-resistant major depression. Science Translational Medicine (2021) を参照されたい)。本実施例DMTにおいて、N₂Oと幻覚剤との組み合わせをヒトに送達するための吸入送達装置が本明細書に記述される。簡潔に言うと、吸入伝達装置は、患者へのN₂Oと幻覚剤との組み合わせの投与のための吸入出口ポータル；N₂Oガスを、吸入出口ポータルに送達するように構成された容器；及び幻覚剤を含むエアロゾルを生成し、吸入出口ポータルに送達するように構成された装置、を備える。DMT (フマル酸塩) は、水若しくは緩衝液 (例えば、クエン酸緩衝液) 中の溶解を通して水溶液として、又は液体幻覚剤、この場合、DMT、若しくはその誘導体を粘性材料を含む水中に分散させることによって水性乳剤として調製される。

【0718】

DMTの用量。注入手順に応じて、例えば、0.01～10mg/kgのDMTの用量が利用される。0.05～0.4mg/kgの用量のDMT (フマル酸塩として) のIVボラスを使用したヒト参加者における以前の文献は、精神生物学的効果は、投与直後に発生し、120秒でピークに達し、30分までに解消することを示した (Strassman, R. J., Qualls, C. R., Uhlenhuth, E. H. & Kellner, R. Dose-Response Study of N, N-Dimethyltryptamine in Humans: II. Subjective Effects and Preliminary Results of a New Rating Scale. Archives of General Psychiatry 51, 98–108 (1994)、Strassman, R. J. & Qualls, C. R. Dose-Response Study of N, N-Dimethyltryptamine in Humans: I. Neuroendocrine, Autonomic, and Cardiovascular Effects. Archives

of General Psychiatry 51, 85–97 (1994)、及び Gallimore, A. R. & Strassman, R. J. A Model for the Application of Target-Controlled Intravenous Infusion for a Prolonged Immersive DMT Psychedelic Experience. Frontiers in Pharmacology 7, (2016) を参照されたい)。静脈内投与した場合、DMTは、およそ2分でピーク血漿濃度に達し、DMTの半減期は、約15分である (Carbonaro, T. M. & Gatch, M. B. Neuropharmacology of N, N-Dimethyltryptamine. Brain Res Bull 126, 74–88 (2016) を参照されたい)。気化又は吸入遊離塩基 DMT に一般的に使用される用量は、40～50mg (70kg のヒトにおいて 0.57～0.71mg/kg) である (Barker, S. A. N, N-Dimethyltryptamine (DMT), an Endogenous Hallucinogen: Past, Present, and Future Research to Determine Its Role and Function. Frontiers in Neuroscience 12, (2018) を参照されたい)。気化した DMT の発現は、IV 投与の発現と類似して迅速であるが、30分未満続く (Barker, S. A. N, N-Dimethyltryptamine (DMT), an Endogenous Hallucinogen: Past, Present, and Future Research to Determine Its Role and Function. Frontiers in Neuroscience 12, (2018) を参照されたい)。したがって、DMT+N₂O への曝露を伴う研究セッションの全期間は1時間であり、投与後2時間及び24時間で更に評価される。

10

20

30

40

50

【0719】

実験セッション開始の2週間前に、参加者は、試験が完了するまで任意の薬剤又は違法薬物を控えるよう求められる。参加者はまた、実験日の24時間前にアルコール、タバコ、及びカフェイン含有飲料を控えるよう指示される。参加者は、絶食条件下で午前中に実験室に到着する。実験セッションは、参加者がリクライニングチェア又はベッドに座った、静かで暗く照らされた部屋で実施される。参加者は、アイマスクを着け、二人の訓練を受けたファシリテーターがセッション全体を通して居合わせる。

【0720】

一般的な実験セッションのタイムラインは以下の通りである。

【0721】

試験前：心拍数、体温、及び血圧のベースライン測定が行われる。IV カニューレを前腕静脈に挿入し、血液サンプリングを行い、IV 状態でボラスとして DMT を投与することを可能にする。参加者は、薬物セッションの前に30分間リラックスすることが可能である。

【0722】

試験セッション：参加者は、30秒～1分のコースにわたる高用量、中用量、又は低用量の吸入又はIV DMT (0.4、0.2、0.1mg/kg) の投与の前に、10分間、酸素中20～25%のN₂O、又は酸素単独の投与を受ける。吸入を介して幻覚剤をCNSに送達する方法は、生物学的利用能を増加させることができ、したがって、試験されたDMTの用量範囲は、亜幻覚(0.1mg/kg)から推定「高」用量(0.4mg/kg)までであり、これらの用量は、健康なボランティアにおけるIV投与を介して以前に特徴付けられており (Strassman, R. J., Qualls, C. R., Uhlenhuth, E. H. & Kellner, R. Dose-Response Study of N, N-Dimethyltryptamine in Humans: II. Subjective Effects and Preliminary Results of a New Rating Scale. Archives of General Psychiatry 51, 98–108 (1994)、Stras

sman, R. J. & Qualls, C. R. Dose-Response Study of N, N-Dimethyltryptamine in Humans: I. Neuroendocrine, Autonomic, and Cardiovascular Effects. Archives of General Psychiatry 51, 85-97 (1994))、一方で、0.7mg/kgのDMTの高用量は、筋肉内注射を介して投与されることが報告されている (Kaplan, J. et al. Blood and urine levels of N, N-dimethyltryptamine following administration of psychoactive dosages to human subjects. Psychopharmacologia 38, 239-245 (1974) を参照されたい)。
【0723】

参加者は、弱いNMDA受容体拮抗薬であるN₂Oの存在下又は非存在下で、3つの異なる用量の吸入DMT又はIV DMTのうちの1つに曝露され、DMTとN₂Oとの間の相乗的な用量応答相互作用を実証することを目的としている。試験設計を図10に示す。この設計により、持ち越し効果を除外することができ、最も有効な用量を特定するために用量の範囲を評価し、最大の有効性を特定するために2つ以上の投与を評価することができる。

【0724】

N₂Oは、DMTの投与前に10分間投与される。ヒト及び動物における低用量（すなわち、<50%）では、N₂Oは、迅速に発現して (Sandhu, G. et al. Comparative evaluation of stress levels before, during, and after periodontal surgical procedures with and without nitrous oxide-oxygen inhalation sedation. J Indian Soc Periodontol 21, 21-26 (2017) を参照されたい)、不安を軽減し、くつろぎ、及び落ち着きを促進する (Emmanouil, D. E., Papadopoulou-Daifoti, Z., Hagiwara, P. T., Quock, D. G. & Quock, R. M. A study of the role of serotonin in the anxiolytic effect of nitrous oxide in rodents. Pharmacology Biochemistry and Behavior 84, 313-320 (2006)、Sundin, R. H. et al. Anxiolytic effects of low dosage nitrous oxide-oxygen mixtures administered continuously in apprehensive subjects. South Med J 74, 1489-1492 (1981)、Zacny, J. P., Hurst, R. J., Graham, L. & Janiszewski, D. J. Preoperative dental anxiety and mood changes during nitrous oxide inhalation. J Am Dent Assoc 133, 82-88 (2002)、Li, L. et al. Comparison of analgesic and anxiolytic effects of nitrous oxide in burn wound treatment: A single-blind prospective randomized controlled trial. Medicine 98, e18188 (2019) を参照されたい)。参加者は、吸入N₂O又は酸素を合計60分間受け、その後、室内空気に戻される。非侵襲的血圧、経皮的動脈酸素飽和度 (SpO₂)、及びパルス速度は、研究セッション全体を通して定期的に測定される。試験セッション全体を通して、2人の実験者が居合わせる。

【0725】

実験5-健康なヒト参加者におけるDMT+N₂Oの薬物動態的効果及び幻覚的効果の定量化。健康なヒト参加者における幻覚体験に対するDMT及びN₂Oの相乗効果は、主

観的効果の報告によって測定されるように決定される。

【0726】

根拠：過去の研究では、0.2及び0.4mg/kgのDMT(IV)が、視覚幻覚的現象、身体解離、及び気分の極度のシフトのほぼ瞬間的な発現を引き起こす一方、0.1mg/kgは、幻覚的ではないが、感情的及び体感的効果をもたらすことが示されている(Strassman, R. J., Qualls, C. R., Uhlenhuth, E. H. & Kellner, R. Dose-Response Study of N, N-Dimethyltryptamine in Humans: II. Subjective Effects and Preliminary Results of a New Rating Scale. Archives of General Psychiatry 51, 98-108 (1994)を参照されたい)。

10

【0727】

ヒト及び動物における低用量では、N₂Oは不安を軽減し、陶酔感、くつろぎ、及び落ち着きを促進する(Emmanouil, D. E., Papadopoulou-Daifoti, Z., Hagiwara, P. T., Quock, D. G. & Quock, R. M. A study of the role of serotonin in the anxiolytic effect of nitrous oxide in rodents. Pharmacology Biochemistry and Behavior 84, 313-320 (2006)、Sundin, R. H. et al. Anxiolytic effects of low dosage nitrous oxide-oxygen mixtures administered continuously in apprehensive subjects. South Med J 74, 1489-1492 (1981)、Zacny, J. P., Hurst, R. J., Graham, L. & Janiszewski, D. J. Preoperative dental anxiety and mood changes during nitrous oxide inhalation. J Am Dent Assoc 133, 82-88 (2002)、及びLi, L. et al. Comparison of analgesic and anxiolytic effects of nitrous oxide in burn wound treatment: A single-blind prospective randomized controlled trial. Medicine 98, e18188 (2019)を参照されたい)。更に、N₂Oの抗不安作用の急速な発現は、医療処置の前に不安及び心配を軽減するのに適している(Sandhu, G. et al. Comparative evaluation of stress levels before, during, and after periodontal surgical procedures with and without nitrous oxide-oxygen inhalation sedation. J Indian Soc Periodontol 21, 21-26 (2017)を参照されたい)。幻覚剤に対する応答は、ユーザの考え方、気分、及び期待に大きく依存するため(Studerus, E., Gamma, A., Komater, M. & Vollenweider, F. X. Prediction of Psilocybin Response in Healthy Volunteers. PLOS ONE 7, e30800 (2012)を参照されたい)、DMT投与プロトコルへのN₂Oの追加は、治療前の不安の軽減の補助となり、「バッドトリップ」の可能性を低減することができる。

20

30

40

【0728】

方法：血中DMT濃度を測定するためのベースライン血液試料を、25%のN₂O又は酸素投与の30分前、及びDMT投与の2、5、10、15、30及び60分後に採取する。

【0729】

N₂Oを伴う／伴わないDMTの投与後、参加者は臨床インタビューを受け、参加者は

50

有効性を評価するために一連の質問票に回答するよう求められる。これらの評価には、幻覚剤により誘導される主観的効果の異なる様相を定量化するために、Mystical Experience Questionnaire-30 Item (MEQ-30) (Maclean, K. A., Leoutsakos, J. -M. S., Johnson, M. W. & Griffiths, R. R. Factor Analysis of the Mystical Experience Questionnaire: A Study of Experiences Occasioned by the Hallucinogen Psilocybin. J Sci Study Relig 51, 721-737 (2012を参照されたい)、5-Dimensional Altered States of Consciousness Rating Scale (5D-ASC) (Dittrich, A. The Standardized Psychometric Assessment of Altered States of Consciousness (ASCs) in Humans. Pharmacopsychiatry 31, 80-84 (1998)を参照されたい)、及びthe Hallucinogen Rating Scale (HRS) (Strassman, R. J., Qualls, C. R., Uhlenhuth, E. H. & Kellner, R. Dose-Response Study of N, N-Dimethyltryptamine in Humans: II. Subjective Effects and Preliminary Results of a New Rating Scale. Archives of General Psychiatry 51, 98-108 (1994)を参照されたい)が含まれる。参加者はまた、任意のネガティブな体験、並びに一般的な臨床医が管理される視覚的アナログスケールを測定するために、Challenging Experience Questionnaire (CEQ)にも回答する (Barrett, F. S., Bradstreet, M. P., Leoutsakos, J. -M. S., Johnson, M. W. & Griffiths, R. R. The Challenging Experience Questionnaire: Characterization of challenging experiences with psilocybin mushrooms. J Psychopharmacol 30, 1279-1295 (2016)を参照されたい)。キャリアガス (N₂O又は酸素) 及びDMTの用量の群間因子を調べる分析を行う。

10

20

30

【0730】

N₂OがDMTの薬物動態を変化させる場合、血中のより高いDMT濃度により、クリアランスへのより速い到達、又はクリアランスの遅延、又はより低い用量のDMTで記載されるピーク体験、が観察され得る。

【0731】

DMT及びN₂O群における、MEQ-30、5D-ASC、及びHRSでは、特に強度の尺度において、より高いスコアが見られ、N₂O群における低用量DMT (0.1 mg/kg) の幻覚の「ブレイクポイント」の減少の可能性があると考えられる。より低いスコアは、DMT及びN₂O群において、特に恐怖及び身体的苦痛の評価において、CEQで見られると考えられる。

40

【0732】

臨床的示唆：この実験は、N₂O投与がDMTの薬物動態有効性を変化させ、より低い用量でDMTの主観的効果を増加させるかどうかを示し、これは臨床現場においてより低い治療用量をもたらし得る。更に、有害事象のリスクを低減することにより、患者は、繰り返しの治療セッションに対してより受容性が高くなり、療法の有効性が増加する。

【0733】

実験6-健康なヒト参加者における血液バイオマーカーに対するDMT+N₂Oの効果。血液中の神経栄養マーカー (例えば、BDNF、VEGF) 及び内分泌マーカー (コルチコトロピン、ベーターエンドルフィン、プロラクチン、成長ホルモン (GH)、及びコ

50

ルチゾール)の発現に対するDMT及びN₂Oの相乗効果を決定する。

【0734】

根拠：臨床現場において、N₂Oを使用した吸入鎮静は、患者の心理的ストレス及び心配を低減する。生理学的に、急性ストレスは視床下部－下垂体－副腎（HPA）軸を活性化し、その結果、一連のホルモン変化が生じ、コルチコトロピン、エピネフリン、及びコルチゾールの放出を含む交感神経系を活性化する。更に、IV DMTの投与は、血中で測定された成長ホルモン（GH）、プロラクチン、β-エンドルフィン、コルチコトロピン、及びコルチゾールレベルの用量依存的な増加をもたらす（Strassman, R. J. & Qualls, C. R. Dose-Response Study of N, N-Dimethyltryptamine in Humans: I. Neuroendocrine, Autonomic, and Cardiovascular Effects. Archives of General Psychiatry 51, 85-97 (1994)を参照されたい）。

10

【0735】

内因性神経栄養分子は、脳の可塑性の調節に関与する。ヒトでは、アヤフアスカの摂取は、健康なボランティア及び治療抵抗性うつ病を有する対象を投与してから48時間後に測定した時、ベースラインから血清BDNFのレベルを増加させることが示されている（Almeida, R. N. de et al. Modulation of Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor by a Single Dose of Ayahuasca: Observation From a Randomized Controlled Trial. Frontiers in Psychology 10, 1234 (2019)を参照されたい）。前述したように、DMTは、ラットの局所脳虚血（脳卒中）後に、皮質bdnf mRNA発現及び血清bdnfタンパク質濃度の上昇を誘発し（Nardai, S. et al. N, N-dimethyltryptamine reduces infarct size and improves functional recovery following transient focal brain ischemia in rats. Experimental Neurology 327, 113245 (2020)を参照されたい）、及びマウスにおける30分～2時間のN₂O（50%）への曝露は、前頭前皮質の試料からのbdnf/bdnf IV mRNA発現を増加させた。血管内皮成長因子（VEGF）は、血管新生及び神経新生因子であり、異なる外部刺激に応答して抗うつ剤様効果を誘発することが示されている。5-HT_{2A}作動薬DOIはまた、VEGFの放出を刺激し、VEGF経路の活性化は、肝臓細胞のDOI誘発性再生に関与しており（Furrer, K. et al. Serotonin reverses age-related capillarization and failure of regeneration in the liver through a VEGF-dependent pathway. Proc Natl Acad Sci U S A 108, 2945-2950 (2011)を参照されたい）、したがって、DMTの投与の後、VEGFは、血中で増加する可能性が高い。

20

30

【0736】

方法：相対的な脳の特異性及び別個の神経生物学的及び内分泌的变化を反映する可能性に基づいて選択されたプロテオミクスバイオマーカーのパネルが実行される。

40

【0737】

ベースライン血液試料は、N₂O又は酸素投与の30分前に、及びHPA軸活性化の内分泌マーカー：コルチコトロピン、β-エンドルフィン、プロラクチン、GH及びコルチゾールレベルのためのN₂O又は酸素投与の8分後に、採取される。更なる血液サンプルを採取し、DMT投与の2、15、60、及び120分後にバイタルサインを測定する。

【0738】

脳可塑性の血液バイオマーカー—例えば、VEGF及びBDNFについては、薬物セッションの30分前、並びに薬物投与の60分、120分及び24時間後にベースライン血

50

液試料を採取する。

【0739】

ベースライン及び薬剤投与後の時点からの参加者内の測定値を、ガス（ N_2O ／酸素）及びDMTの用量の群間因子を追加して調べる分析を行う。

【0740】

DMT及び N_2O 群において、ストレス関連内分泌マーカーのレベルの有意な低下、並びにこれらの内分泌マーカーの用量依存的な増加が見られると考えられる。DMTは、VEGF及びBDNFのレベルを用量依存的に増加させ、 N_2O が酸素群と比較してキャリアガスとして使用される場合、レベルの上昇が見られると考えられる。

【0741】

臨床的示唆：幻覚剤に対する応答は、ユーザの考え方、気分、及びそれらの期待に大きく依存する（Studerus, E., Gamma, A., Kometer, M. & Volkenweider, F. X. Prediction of Psilocybin Response in Healthy Volunteers. PLOS ONE 7, e30800 (2012)を参照されたい）。研究によると、物質使用の「設定及び設定」は、人がどう反応するかに対する個人の反応に影響を与え、及び幻覚剤支援精神療法の基盤は、落ち着き、安全な環境及び心理的支援の促進である。

【0742】

この実験は、吸入DMT用のキャリアガスとして N_2O を加えることで、患者におけるストレスのバイオマーカー及びHPA軸の活性化が低減し、効果的な幻覚剤支援精神療法のための支持的な設定が生まれるかどうかを実証する。更に、この実験は、 N_2O の添加がヒトにおける神経可塑性の血液バイオマーカーを増強し、潜在的により低い治療用量のDMTをクリニックで使用することを可能にするかどうかを実証する。

【0743】

実験7— N_2O +DMTの効果のトポグラフィー薬EEGマッピング。神経振動に対するDMT及び N_2O の相乗効果は、脳生物学的利用能及び効果の経時的経過を研究するために、トポグラフィー定量的脳波記録（q-EEG）法を使用して決定される。

【0744】

根拠：実験4に記載されるように、神経振動は、神経活性のリズムの又は反復的なパターンである。人では、高用量の N_2O は、大きな振幅の低速デルタ振動の発現と関連している（Pavone, K. J. et al. Nitrous oxide-induced slow and delta oscillations. Clin Neurophysiol 127, 556–564 (2016)を参照されたい）。更に、健康な参加者におけるDMT（IV）投与は、アルファバンド及びベータバンドにおけるスペクトルパワーを減少させ（Timmermann, C. et al. Neural correlates of the DMT experience assessed with multivariate EEG. Sci Rep 9, 16324 (2019)、Tagliazucchi, E. et al. Baseline Power of Theta Oscillations Predicts Mystical-Type Experiences Induced by DMT in a Natural Setting. Frontiers in Psychiatry 12, 1922 (2021)、及びPallavicini, C. et al. Neural and subjective effects of inhaled N,N-dimethyltryptamine in natural settings. J Psychopharmacol 35, 406–420 (2021)を参照されたい）、低周波デルタ及びシータ振動の出現は、報告されたピーク効果と同時に起こる（Timmermann, C. et al. Neural correlates of the DMT experience assessed with multivariate EEG. Sci Rep 9, 16324 (2019)を参照されたい）。齧歯類における神経可塑性バイオマーカーの増加と同時に起こる N_2O の停止後の低周波振動の増加は

10

20

30

40

50

(Kohtala, S. et al. Cortical Excitability and Activation of TrkB Signaling During Rebound Slow Oscillations Are Critical for Rapid Antidepressant Responses. *Mol Neurobiol* 56, 4163–4174 (2019) を参照されたい)、したがって、N₂Oの添加は、DMT誘導性神経可塑性バイオマーカーの増加と相乗的であろうと示唆される。

【0745】

方法：定量的q-EEG記録は、ベースラインで、かつ治療セッション全体を通して規則的な間隔で2時間にわたって取得される。Q-EEG記録は、平均乳様突起と参照される、以下の場所：Fp1、Fp2、F7、F3、F4、F8、T3、C3、Cz、C4、T4、T5、P3、Pz、P4、T6、O1、及びO2に、国際10/20システムに従って頭皮上に配置された電極を通して取得される。アーチファクトのないEEGエポックのスペクトル密度曲線は、特定の実験状況に対して平均化される。1.3~30Hzのデータを含むこれらの平均スペクトル曲線は、標的変数に定量化される：総パワー、異なる周波数帯域にわたる絶対及び相対パワー（デルタ=1~4Hz；シータ=4~7Hz；アルファ=7~12Hz；ベータ=12~25Hz；ガンマ低=25~40Hz；デルタシータ、アルファ、及びベータの組み合わせ）、Hzでの優性周波数、優性周波数の絶対及び相対パワー。更に、警戒アルファ/デルタシータ指数が計算される。

【0746】

脳の電氣的活性の有意かつ用量依存的な変化は、DMT投与後に観察され、これらの変化は、DMT+N₂O条件下で最も顕著であろうと考えられる。DMT及びアヤフアスカを用いた以前の研究（Timmermann, C. et al. Neural correlates of the DMT experience assessed with multivariate EEG. *Sci Rep* 9, 16324 (2019)、Tagliazucchi, E. et al. Baseline Power of Theta Oscillations Predicts Mystical-Type Experiences Induced by DMT in a Natural Setting. *Frontiers in Psychiatry* 12, 1922 (2021)、Pallavicini, C. et al. Neural and subjective effects of inhaled N,N-dimethyltryptamine in natural settings. *J Psychopharmacol* 35, 406–420 (2021) を参照されたい）、及びRiba, J. et al. Topographic pharmac-EEG mapping of the effects of the South American psychoactive beverage ayahuasca in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 53, 613–628 (2002)）に示されるように、全ての周波数帯域における絶対パワーの減少が観察され、シータ帯域で最も顕著に観察され、アルファ/デルターシータ比が増加すると考えられる。

【0747】

臨床的示唆：この実験は、吸入DMT用のキャリアガスとしてN₂Oを添加すること、又はIV DMTと組み合わせたN₂Oのいずれかが、神経振動のスペクトルを変化させ、N₂Oの停止後の神経可塑性の上方制御のウィンドウを延長し、より大きな臨床有効性をもたらすかを実証する。

【0748】

本明細書の任意の場所で参照される全ての特許、特許出願、及びその他の科学的又は技術的文献は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。本明細書に説明的に記載する実施形態は、本明細書に具体的又は非具体的に開示される任意の要素又は複数の要素、限定、又は複数の限定が存在せずに、適切に実施され得る。したがって、例えば、本明細

書の各例において、用語「含む」、「本質的にからなる」、及び「からなる」のいずれかは、それらの通常の意味を保持しながら、他の２つの用語のいずれかで置き換えられ得る。用いられた用語及び表現は、限定ではなく、説明の用語として使用され、このような用語及び表現の使用において、示されそして記載される特徴又はその一部の任意の均等物を排除する意図はないが、様々な改変が、特許請求の範囲において可能であると認識される。したがって、本方法及び組成物が、実施形態及び任意の特徴によって具体的に開示されるが、本明細書で開示の概念の改変及び変形は、当業者に依存され得、またこのような改変及び変形は、記載及び添付の特許請求の範囲によって定義される組成物及び方法の範囲内であるとみなされることは、理解されるべきである。

【０７４９】

10

本明細書に記載される任意の単一の用語、単一の要素、単一の語句、用語の群、語句の群、又は要素の群は各々、特許請求の範囲から具体的に除外され得る。

【０７５０】

例えば、温度範囲、時間範囲、組成物、又は濃度範囲などの範囲が本明細書で与えられる場合、全ての中間範囲及び部分範囲、並びに与えられた範囲に含まれる全ての個々の値は、本開示に含まれることが意図される。本明細書の記述に含まれる、ある範囲又は部分範囲における任意の部分範囲又は個々の値が、本明細書の態様から除外され得ることは理解されよう。当然のことながら、本明細書の記載に含まれる任意の要素又はステップが、請求項に記載される組成物又は方法から除外され得ることは理解されよう。

【０７５１】

20

更に、組成物及び方法の特徴又は態様が、マーカッシュグループ又は代替の他のグループ分けの観点から記述される場合、当業者は、組成物及び方法もまた、それによって、マーカッシュグループ又は他のグループの任意の個々のメンバー又はメンバーのサブグループの観点から記述されることを認識するであろう。

【０７５２】

したがって、前述は、方法及び組成物の原理を単に説明するに過ぎない。当業者は、本明細書に明示的に説明又は示されていないが、本開示の原理を具現化し、その趣旨及び範囲内に含まれる様々な配置を考案することができることを理解されたい。更に、本明細書に列挙される全ての実施例及び条件付き文言は、本開示の原理及び当技術の推進のために発明者によって貢献がなされた概念を理解する際に、読者を助けることを主に意図しており、かかる具体的に列挙された実施例及び条件に限定されないと解釈されるべきである。更に、本開示の原理、態様、及び実施形態並びにその具体的な実施例を列挙する本明細書の全ての記述は、その構造的及び機能的等価物の両方を包含することが意図される。更に、かかる等価物は、現在既知の等価物及び将来開発される等価物の両方、すなわち、構造に関係なく、同じ機能を実行する任意の開発される要素を含むことが意図される。したがって、本開示の範囲は、本明細書に示され、そして説明される例示的な実施形態に限定されることを意図していない。むしろ、本開示の範囲及び趣旨は、以下によって具体化される。

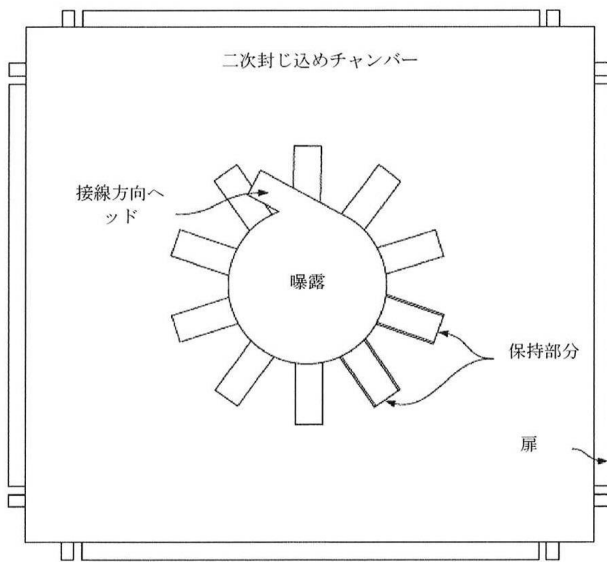
30

40

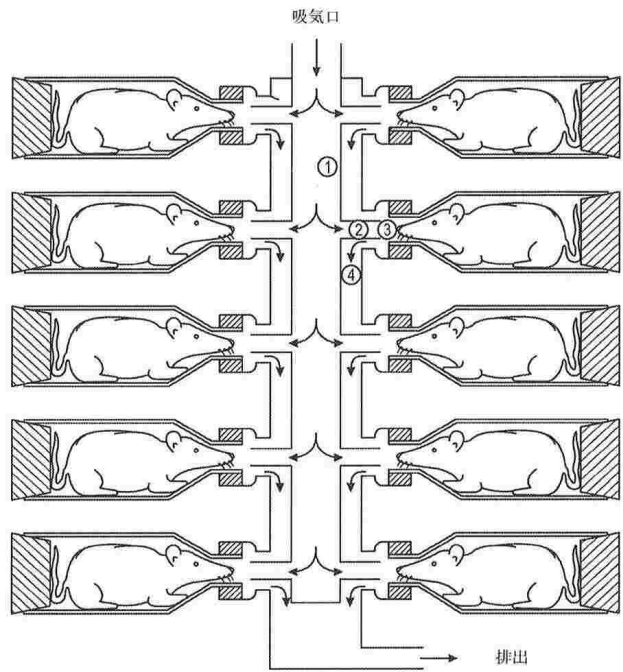
50

【図面】

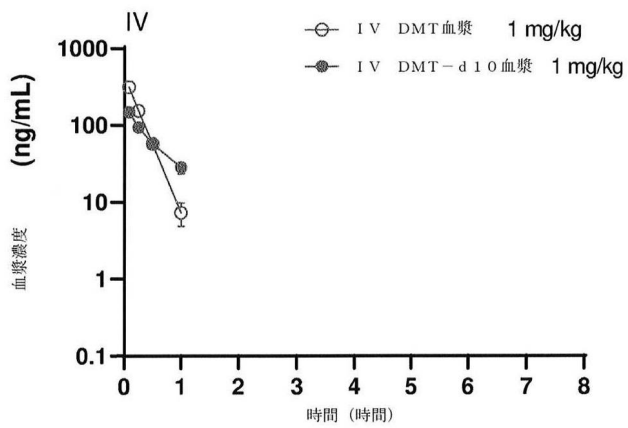
【図 1 A】



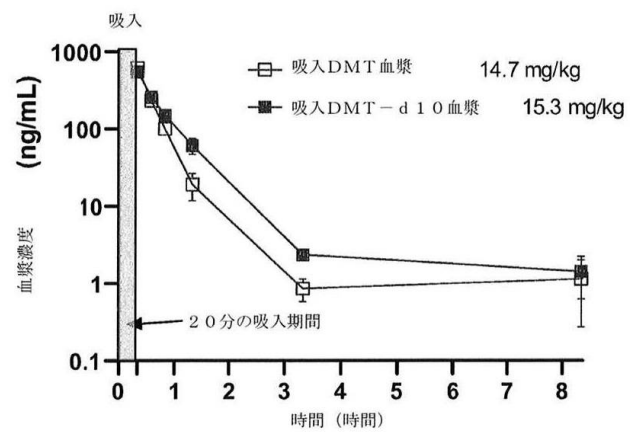
【図 1 B】



【図 2】



【図 3】



10

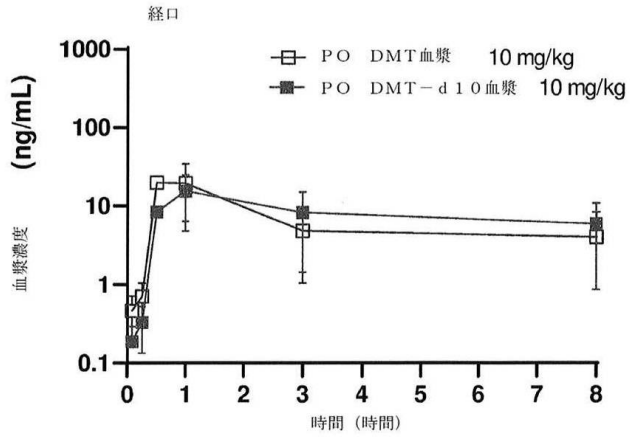
20

30

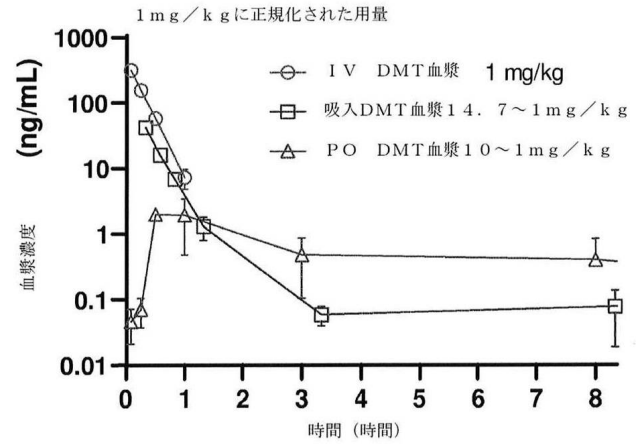
40

50

【図 4】

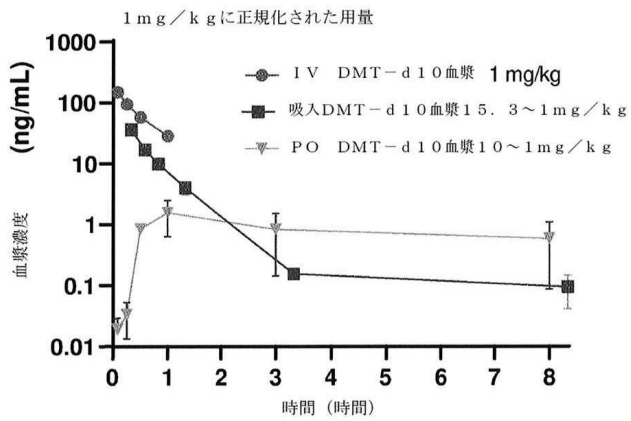


【図 5】

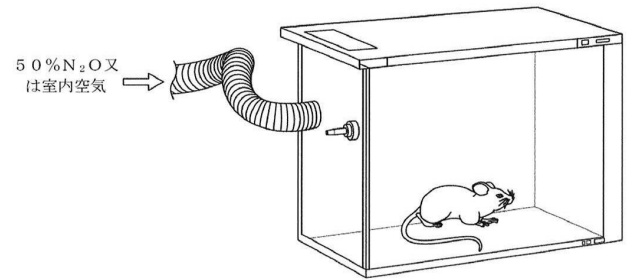


10

【図 6】



【図 7】



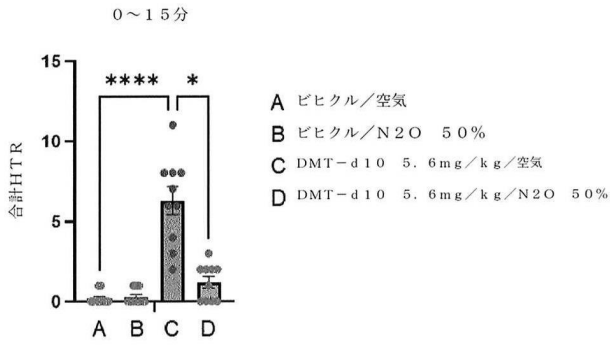
20

30

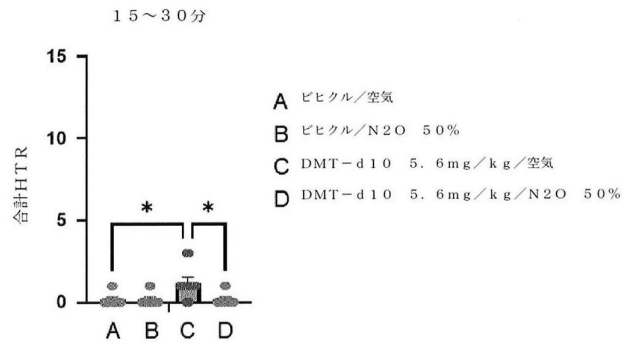
40

50

【図 8 A】

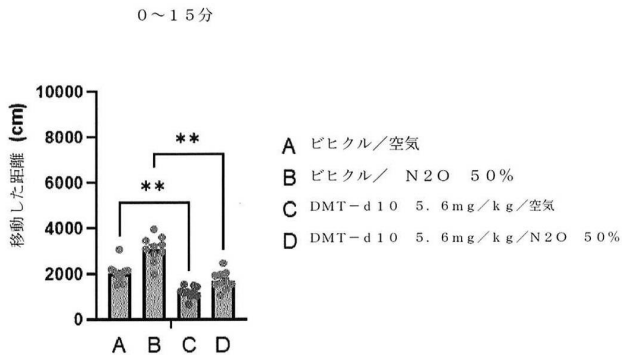


【図 8 B】

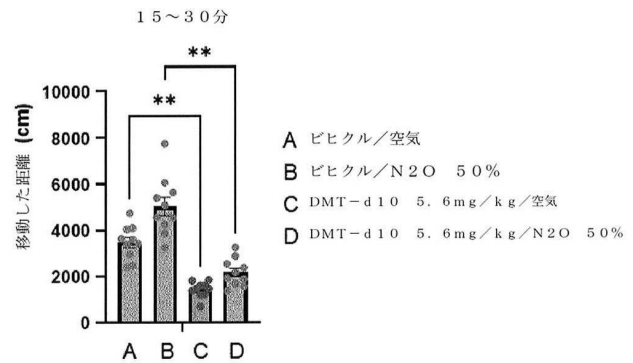


10

【図 9 A】

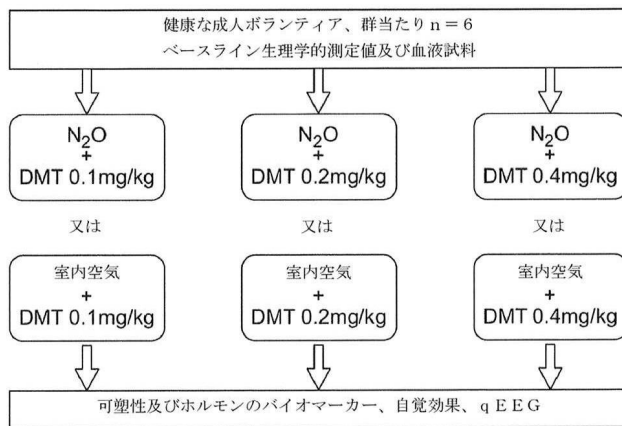


【図 9 B】



20

【図 10】



30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/058107

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/4045 A61K33/00 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, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2021/116503 A2 (SMALL PHARMA LTD [GB]) 17 June 2021 (2021-06-17)	1-6, 11-17, 22-54
A	p. 14; claims 1-8	7-10, 18-21
X	GILLMAN MARK A.: "Mini-Review: A Brief History of Nitrous Oxide (N2O) Use in Neuropsychiatry", CURRENT DRUG RESEARCH REVIEWS, vol. 11, no. 1, 26 February 2019 (2019-02-26), pages 12-20, XP93059636, ISSN: 2589-9775, DOI: 10.2174/1874473711666181008163107	1-6, 11-17, 22-54
A	table 1	7-10, 18-21

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 June 2023

Date of mailing of the international search report

07/07/2023

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Trifilieff, Sylvie

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/058107

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2020/212951 A1 (COMPASS PATHFINDER LTD [GB]) 22 October 2020 (2020-10-22) page 84, line 5 - line 6 -----	1-54

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2023/058107

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2021116503 A2	17-06-2021	CA 3118556 A1	02-12-2021
		EP 3902541 A2	03-11-2021
		GB 2595776 A	08-12-2021
		WO 2021116503 A2	17-06-2021
		WO 2021244831 A1	09-12-2021

WO 2020212951 A1	22-10-2020	AU 2020257625 A1	04-11-2021
		AU 2020258086 A1	11-11-2021
		AU 2020259406 A1	04-11-2021
		CA 3138008 A1	22-10-2020
		CA 3138094 A1	22-10-2020
		CA 3138100 A1	22-10-2020
		CN 113993522 A	28-01-2022
		CN 113993523 A	28-01-2022
		CN 114206349 A	18-03-2022
		EP 3955918 A1	23-02-2022
		EP 3955919 A1	23-02-2022
		EP 3955936 A1	23-02-2022
		JP 2022529353 A	21-06-2022
		JP 2022529476 A	22-06-2022
		JP 2022529781 A	24-06-2022
		KR 20220008824 A	21-01-2022
		KR 20220009954 A	25-01-2022
		KR 20220009955 A	25-01-2022
		TW 202103699 A	01-02-2021
		US 2022088041 A1	24-03-2022
		US 2022169668 A1	02-06-2022
		US 2023000883 A1	05-01-2023
		US 2023023092 A1	26-01-2023
		US 2023124137 A1	20-04-2023
		WO 2020212948 A1	22-10-2020
		WO 2020212951 A1	22-10-2020
		WO 2020212952 A1	22-10-2020

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	25/24	(2006.01)	A 6 1 P	25/24
A 6 1 P	25/22	(2006.01)	A 6 1 P	25/22
A 6 1 P	25/32	(2006.01)	A 6 1 P	25/32
A 6 1 P	25/36	(2006.01)	A 6 1 P	25/36
A 6 1 P	25/34	(2006.01)	A 6 1 P	25/34
A 6 1 P	25/06	(2006.01)	A 6 1 P	25/06
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P	25/14
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P	25/04
A 6 1 P	1/14	(2006.01)	A 6 1 P	1/14
A 6 1 P	15/10	(2006.01)	A 6 1 P	15/10
A 6 1 P	25/02	(2006.01)	A 6 1 P	25/02
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	3/04

,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,C O,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,I R,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

(74)代理人 100155125

弁理士 池田 直俊

(74)代理人 100147186

弁理士 佐藤 真紀

(72)発明者 パルフレイマン, マイケル

アメリカ合衆国 3 3 7 0 1 フロリダ州, セント ピーターズバーグ, フォーティーンズ アヴェニュー 2 0 6

(72)発明者 ニヴォロジキン, アレックス

アメリカ合衆国 0 2 1 3 2 マサチューセッツ州, ウェスト ロクスベリー, デント ストリート 1 1 8

(72)発明者 グリーン, ブレット ジェイ.

アメリカ合衆国 0 1 4 2 0 マサチューセッツ州, フィッチバーグ, メイン ストリート 1 4 2 8, アpartment 3 2 0

(72)発明者 ミノ, ロバート

アメリカ合衆国 3 3 4 5 8 フロリダ州, ジュピター, レイクショア ドライヴ 1 0 7 2

(72)発明者 ライヒェルト, エイミー クレア

カナダ エム 6 ケー 3 アール 8 オンタリオ州, トロント, ウェスタン バッテリー ロード 1 5 1 4-1 2 5

(72)発明者 ヴァーティ, ジェフリー ビー.

アメリカ合衆国 0 8 8 0 1 ニュージャージー州, アナンデール, ホワイト テール ウェイ 1 7

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 BC13 GA13 GA14 HA07 HA21 MA02 MA04 MA13

MA17 MA65 MA66 MA70 NA05 NA14 NA15 ZA02 ZA05 ZA08 ZA12

ZA15 ZA16 ZA18 ZA20 ZA69 ZA70 ZA81 ZC39 ZC75