(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0005183
(43) 공개일자 2025년01월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 209/16 (2006.01) *A61K 31/4045* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) *A61P 25/24* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 209/16 (2013.01)
A61K 31/4045 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7035762
(22) 출원일자(국제) 2023년03월27일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년10월25일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2023/057876
(87) 국제공개번호 WO 2023/186829
국제공개일자 2023년10월05일
(30) 우선권주장
22000083.0 2022년03월27일
유럽특허청(EPO)(EP)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
지에이치 리서치 아일랜드 리미티드
아일랜드 디02 알와이95 더블린 2 도슨 스트리트 조슈아 도슨 하우스
(72) 발명자
데르바이 타이스
아일랜드 디02 알와이95 더블린 2 도슨 스트리트 조슈아 도슨 하우스
버크 코너
아일랜드 디02 알와이95 더블린 2 도슨 스트리트 조슈아 도슨 하우스
가프니 나오이즈
아일랜드 디02 알와이95 더블린 2 도슨 스트리트 조슈아 도슨 하우스
(74) 대리인
유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 97 항

(54) 발명의 명칭 **사회적/정서적 고립 또는 분리의 치료를 위한 5-메톡시-N,N-디메틸트립타민**

(57) 요 약

5-메톡시-N,N-디메틸트립타민(5-Methoxy-N,N-dimethyltryptamine, 5-MeO-DMT) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 사회적/정서적 위축 또는 분리를 앓고 있는 환자를 치료하는 데 사용된다.

(52) CPC특허분류
A61P 25/00 (2018.01)
A61P 25/24 (2018.01)

(30) 우선권주장
22000086.3 2022년03월27일
유럽특허청(EPO)(EP)
23153939.6 2023년01월30일
유럽특허청(EPO)(EP)
23153995.8 2023년01월30일
유럽특허청(EPO)(EP)

명 세 서

청구범위

청구항 1

사회적/정서적 위축 또는 분리를 앓고 있는 환자를 치료하는 데 사용하기 위한, 5-메톡시-N,N-디메틸트립타민(5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine, 5-MeO-DMT) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 치료는 사회적/정서적 위축 또는 분리를 감소시키거나 제거하는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 치료는 무쾌감증, 정서적 위축, 정동 둔마 및/또는 사회 참여 감소를 감소시키거나 제거하는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서, 상기 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들면 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 5

제2항 또는 제3항에 있어서, 상기 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 상기 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 사회적/정서적 위축 또는 분리와 연관된 정신장애 또는 신경계 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 정신장애 또는 신경계 장애를 앓고 있는 환자는 상기 장애의 치료 저항성 형태를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 8

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 사회적/정서적 위축 또는 분리와 연관된 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애를 앓고 있는 환자는 상기 장애의 치료 저항성 형태를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 10

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 사회적/정서적 위축 또는 분리와 연관된 주요 우울 장애[major depressive disorder, MDD]를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 MDD를 앓고 있는 환자는 상기 장애의 치료 저항성 형태를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 12

제10항 또는 제11항에 있어서, 상기 사회적/정서적 위축 또는 분리와 연관된 MDD를 앓고 있는 환자의 치료는 자살 생각을 감소시키거나 제거하는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 13

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 사회적/정서적 위축 또는 분리와 연관된 산후 우울증[postpartum depression, PPD]을 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 PPD를 앓고 있는 환자는 상기 장애의 치료 저항성 형태를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 15

제13항 또는 제14항에 있어서, 상기 환자는 모성 기능 손상을 또한 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 환자는 바킨 모성 기능 지수[Barkin Index of Maternal Functioning, BIMF]가 80점 이하, 예컨대 65점 이하인, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 17

제15항 또는 제16항에 있어서, 상기 치료는 모성 기능을 개선하는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 모성 기능 개선은 BIMF 총점의 10% 이상, 바람직하게는 20% 이상의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 19

제17항 또는 제18항에 있어서, 상기 모성 기능 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 상기 BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 20

제17항 또는 제18항에 있어서, 적어도 BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 상기 모성 기능 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 6일 이내에 일어나고, 적어도 상기 BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 상기 모성 기능 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 21

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 사회적/정서적 위축 또는 분리와 연관된 양극성 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 환자는 상기 사회적/정서적 위축 또는 분리와 연관된 II형 양극성 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 23

제21항에 있어서, 상기 환자는 상기 사회적/정서적 위축 또는 분리와 연관된 I형 양극성 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 24

제21항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 현재 주요 우울증 삽화를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 25

제21항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 양극성 장애를 앓고 있는 환자는 상기 장애의 치료 저항성 형태를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 26

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 사회적/정서적 위축 또는 분리와 연관된 계절성 정서 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 계절성 정서 장애를 앓고 있는 환자는 상기 장애의 치료 저항성 형태를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 28

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 사회적/정서적 위축 또는 분리와 연관된 지속성 우울 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 지속성 우울 장애를 앓고 있는 환자는 상기 장애의 치료 저항성 형태를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 30

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 사회적/정서적 위축 또는 분리와 연관된 불안 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 31

제30항에 있어서, 상기 불안 장애를 앓고 있는 환자는 상기 장애의 치료 저항성 형태를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 32

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 사회적/정서적 위축 또는 분리와 연관된 범불안장애[generalised anxiety disorder, GAD]를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 33

제32항에 있어서, 상기 GAD를 앓고 있는 환자는 상기 장애의 치료 저항성 형태를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 34

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 사회적/정서적 위축 또는 분리와 연관된 사회불안

장애[social anxiety disorder, SAD]를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 SAD를 앓고 있는 환자는 상기 장애의 치료 저항성 형태를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 36

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 사회적/정서적 위축 또는 분리와 연관된 강박 또는 관련 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 37

제36항에 있어서, 상기 강박 또는 관련 장애는 강박 장애[obsessive compulsive disorder, OCD]인, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 38

제36항 또는 제37항에 있어서, 상기 환자는 상기 장애의 치료 저항성 형태를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 39

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 사회적/정서적 위축 또는 분리와 연관된 신체 이형 장애[body dysmorphic disorder, BDD]를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 40

제39항에 있어서, 상기 BDD를 앓고 있는 환자는 상기 장애의 치료 저항성 형태를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 41

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 사회적/정서적 위축 또는 분리와 연관된 외상 후 스트레스 장애[post-traumatic stress disorder, PTSD]를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 42

제41항에 있어서, 상기 PTSD를 앓고 있는 환자는 상기 장애의 치료 저항성 형태를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 43

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 사회적/정서적 위축 또는 분리와 연관된 통증 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 44

제43항에 있어서, 상기 환자는 상기 사회적/정서적 위축 또는 분리와 연관된 만성 통증을 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 45

제43항 또는 제44항에 있어서, 상기 환자는 상기 장애의 치료 저항성 형태를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 46

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 사회적/정서적 위축 또는 분리와 연관된 섬유근육

통을 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 47

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 사회적/정서적 위축 또는 분리와 연관된 정신활성 물질 사용으로 인한 정신장애 및 행동 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 48

제47항에 있어서, 상기 환자는 상기 사회적/정서적 위축 또는 분리와 연관된 물질 사용 장애[substance use disorder, SUD]를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 49

제47항 또는 제48항에 있어서, 상기 환자는 상기 장애의 치료 저항성 형태를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 50

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 사회적/정서적 위축 또는 분리와 연관된 정신병적 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 51

제50항에 있어서, 상기 정신병적 장애를 앓고 있는 환자는 상기 장애의 치료 저항성 형태를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 52

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 사회적/정서적 위축 또는 분리와 연관된 조현병을 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 53

제52항에 있어서, 상기 조현병을 앓고 있는 환자는 상기 장애의 치료 저항성 형태를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 54

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 사회적/정서적 위축 또는 분리와 연관된 치매를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 55

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 사회적/정서적 위축 또는 분리와 연관된 알츠하이머 치매를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 56

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 사회적/정서적 위축 또는 분리와 연관된 루이소체 치매를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 57

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 사회적/정서적 위축 또는 분리와 연관된 혈관성 치매를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 58

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 사회적/정서적 위축 또는 분리와 연관된 전두측두엽 치매를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 59

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 사회적/정서적 위축 또는 분리와 연관된 파킨슨병을 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 60

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 사회적/정서적 위축 또는 분리와 연관된 섭식 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 61

제60항에 있어서, 상기 섭식 장애를 앓고 있는 환자는 상기 장애의 치료 저항성 형태를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 62

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 사회적/정서적 위축 또는 분리와 연관된 자폐 스펙트럼 장애[autism spectrum disorder, ASD]를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 63

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 사회적/정서적 위축 또는 분리와 연관된 주의력 결핍 과잉행동 장애[attention deficit hyperactivity disorder, ADHD]를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 64

제63항에 있어서, 상기 ADHD를 앓고 있는 환자는 상기 장애의 치료 저항성 형태를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 65

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 사회적/정서적 위축 또는 분리와 연관된 인격 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 66

제65항에 있어서, 상기 환자는 상기 사회적/정서적 위축 또는 분리와 연관된 조현형 인격 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 67

제65항 또는 제66항에 있어서, 상기 환자는 상기 장애의 치료 저항성 형태를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 68

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 사회적/정서적 위축 또는 분리와 연관된 경계선 인격 장애[borderline personality disorder, BPD]를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 69

제68항에 있어서, 상기 BPD를 앓고 있는 환자는 상기 장애의 치료 저항성 형태를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 70

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 사회적/정서적 위축 또는 분리는 외상성 뇌 손상으로 인한 것

인, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 71

제6항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료는 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서 진단된 장애의 개선으로 이어지는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 72

제71항에 있어서, 전반적 임상 인상 중증도 척도[Clinical Global Impression - Severity, CGI-S] 점수의 감소에 의해 반영되는, 상기 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서 진단된 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들면 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 73

제71항에 있어서, 상기 전반적 임상 인상 중증도 척도[CGI-S] 점수의 감소에 의해 반영되는 상기 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서 진단된 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 상기 전반적 임상 인상 중증도 척도[CGI-S] 점수의 감소에 의해 반영되는 상기 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서 진단된 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 74

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 사회적/정서적 위축 또는 분리와 연관된 수면 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 75

제74항에 있어서, 상기 수면 장애는 불면증인, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 76

제74항 또는 제75항에 있어서, 상기 환자는 상기 사회적/정서적 위축 또는 분리와 연관된 특발성 수면 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 77

제74항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 장애의 치료 저항성 형태를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 78

제74항, 제75항 및 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 수면 장애는 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리를 앓고 있고 정신장애 또는 신경계 장애, 예컨대 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애, 예를 들어 주요 우울 장애[MDD], 양극성 장애[BD], 예컨대 I형 양극성 장애 및 II형 양극성 장애, 산후 우울증[PPD], 계절성 정서 장애 및 지속성 우울 장애; 불안 장애, 예를 들어 범불안장애[GAD] 및 사회불안장애[SAD]; 강박 및 관련 장애, 예를 들어 강박 장애[OCD] 및 신체 이형 장애[BDD]; 외상 후 스트레스 장애[PTSD]; 통증 장애, 예를 들어 만성 통증 및 섬유근육통; 정신활성 물질 사용으로 인한 정신장애 및 행동 장애, 예를 들어 물질 사용 장애[SUD]; 정신병적 장애, 예를 들어 조현병; 치매, 예를 들어 알츠하이머 치매[AD]; 루이소체 치매[DLB]; 혈관성 치매 및 전두측두엽 치매[FTD]; 파킨슨병[PD]; 섭식 장애; 자폐 스펙트럼 장애[ASD]; 주의력 결핍 과잉행동 장애[ADHD]; 인격 장애, 예를 들어 조현형 인격 장애 및 경계선 인격 장애[BPD], 또는 외상성 뇌 손상[TBI]과 같은 연관된 정신 병태 또는 신경계 병태로 이어지는 의학적 건강 병태도 앓고 있는 환자에서 일어나는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 79

제78항에 있어서, 상기 치료는 사회적/정서적 위축 또는 분리 및 수면 장애의 개선으로 이어지고, 더욱이 상기 연관된 정신장애 또는 신경계 장애, 또는 연관된 정신 병태 또는 신경계 병태로 이어지는 상기 의학적 건강 병태의 개선으로 이어지는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 80

제74항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료는 상기 수면 장애의 개선으로 이어지는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 81

제80항에 있어서, 상기 전반적 임상 인상 중증도 척도[CGI-S] 점수의 감소에 의해 반영되는 상기 수면 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들면 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 82

제80항에 있어서, 상기 전반적 임상 인상 중증도 척도[CGI-S] 점수의 감소에 의해 반영되는 상기 수면 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 24시간 이내에 일어나고, 상기 전반적 임상 인상 중증도 척도[CGI-S] 점수의 감소에 의해 반영되는 상기 수면 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 83

제80항에 있어서, 상기 전반적 임상 인상 중증도 척도[CGI-S] 점수의 감소에 의해 반영되는 상기 수면 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 7일 차에 관찰되고, 바람직하게는 적어도 14일까지, 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 84

제1항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 5-MeO-DMT 또는 이의 염은 상기 환자가 최고의 환각 경험을 하게 하는 용량 또는 용량 용법으로 투여되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 85

제1항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 5-MeO-DMT 약 4 mg 내지 약 20 mg의 용량이 투여되거나, 동일 몰량의 상기 약학적으로 허용되는 염이 5-MeO-DMT 대신에 투여되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 86

제1항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 약 6 mg; 또는 약 12 mg; 또는 약 18 mg의 용량이 투여되거나, 동일 몰량의 상기 약학적으로 허용되는 염이 5-MeO-DMT 대신에 투여되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 87

제1항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 5-MeO-DMT 또는 이의 염은 제1 투여에 제1 용량으로 투여되고, 상기 5-MeO-DMT 또는 이의 염은 0회 내지 6회의 후속 투여로 투여되고, 각각의 후속 투여는 상기 환자가 최고의 환각 경험을 하지 않는 한 이전 투여보다 더 많은 용량을 사용하는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 88

제1항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 5-MeO-DMT 또는 이의 염은 제1 투여에 약 2 mg 내지 약 8 mg의 용량으로 투여되고, 그 다음 상기 환자가 이미 최고의 환각 경험을 하지 않는 한 제2 투여에 약 8 mg 내지

약 14 mg의 용량으로 증가되고, 그 다음 상기 환자가 이미 최고의 환각 경험을 하지 않는 한 제3 투여에 약 14 mg 내지 약 20 mg의 용량까지 증가되거나, 동일 몰량의 상기 약학적으로 허용되는 염이 5-MeO-DMT 대신에 투여되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 89

제88항에 있어서, 5-MeO-DMT의 상기 제1 용량은 약 6 mg이고, 5-MeO-DMT의 상기 제2 용량은 약 12 mg이고, 5-MeO-DMT의 상기 제2 용량은 약 18 mg이거나, 동일 몰량의 상기 약학적으로 허용되는 염이 5-MeO-DMT 대신에 투여되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 90

제87항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 두 투여 사이의 간격은 1시간 내지 24시간, 예컨대 약 1 내지 4시간, 바람직하게는 1 내지 2시간인, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 91

제84항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 최고의 환각 경험의 발생은 30개 항목의 개정 신비 체험 설문지[30-item revised Mystical Experience Questionnaire, MEQ30]의 4개의 하위 척도(신비, 긍정적 기분, 시간과 공간의 초월 및 형언할 수 없음)의 각각에서 가능한 최대 점수의 적어도 60%의 달성을 통해 식별되거나, 변성 의식 상태[Altered States of Consciousness, ASC] 설문지의 대양같은 무경계[Oceanic Boundlessness, OBN] 차원의 가능한 최대 점수의 적어도 60%의 달성을 통해 식별되거나, 적어도 75점의 최고 경험 척도[Peak Experience Scale, PES] 총점의 달성을 통해 식별되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 92

제91항에 있어서, 상기 최고의 환각 경험의 발생은 적어도 75점의 최고 경험 척도[PES] 총점의 달성을 통해 식별되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 93

제1항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 5-MeO-DMT 또는 이의 염은 흡입을 통해 또는 비강, 협측 또는 설하 투여에 의해 투여되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 94

제93항에 있어서, 상기 5-MeO-DMT 또는 이의 염은 5-메톡시-N,N-디메틸트립타민(5-MeO-DMT) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 (a) 약학적으로 허용되는 가스; (b) 에어로졸 입자를 포함하는 에어로졸의 형태로 투여되되, 상기 에어로졸은 에어로졸 입자 질량 밀도가 약 0.5 mg/l 내지 약 18 mg/l, 예컨대 약 12.5 mg/l까지인, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 95

제94항에 있어서, 상기 에어로졸은 a) 고체 지지체상에 구성된 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 박층을 열 에너지에 노출시키고, b) 공기를 상기 박층 위에 통과시켜 에어로졸 입자를 생산함으로써 생성되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 96

제93항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서, 환자에게 투여될 5-MeO-DMT 또는 약학적으로 허용되는 염의 용량은 단일 호흡으로 흡입되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 97

제93항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 5-MeO-DMT는 유리 염기의 형태로 사용되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 정신장애 또는 신경계 장애, 예컨대 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애, 예를 들어 주요 우울 장애[Major Depressive Disorder, MDD], 양극성 장애[Bipolar Disorder, BD], 예컨대 I형 양극성 장애 및 II형 양극성 장애, 산후 우울증[Postpartum Depression, PPD], 계절성 정서 장애 및 지속성 우울 장애; 불안 장애, 예를 들어 범불안장애[Generalised Anxiety Disorder, GAD] 및 사회불안장애[Social Anxiety Disorder, SAD]; 강박 및 관련 장애, 예를 들어 강박 장애[Obsessive Compulsive Disorder, OCD] 및 신체 이형 장애[Body Dysmorphic Disorder, BDD]; 외상 후 스트레스 장애[Post-Traumatic Stress Disorder, PTSD]; 통증 장애, 예를 들어 만성 통증 및 섬유근육통; 정신 활성 물질 사용으로 인한 정신장애 및 행동 장애, 예를 들어 물질 사용 장애[Substance Use Disorder, SUD]; 정신병적 장애, 예를 들어 조현병; 치매, 예를 들어 알츠하이머 치매[Alzheimer's Dementia, AD]; 루이소체 치매[Dementia with Lewy Body, DLB]; 혈관성 치매 및 전두측두엽 치매[Fronto-Temporal Dementia, FTD]; 파킨슨병[Parkinson's Disease, PD]; 섭식 장애; 자폐 스펙트럼 장애[Autism Spectrum Disorder, ASD]; 주의력 결핍 과잉행동 장애[Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD]; 및 인격 장애, 예를 들어 조현형 인격 장애 및 경계선 인격 장애[Borderline Personality Disorder, BPD]를 앓고 있는 환자에서 사회적/정서적 위축 또는 분리의 치료를 위한 개선된 방법에 관한 것이다.

[0002] 사회적/정서적 위축 또는 분리는 수면 장애, 예를 들면 불면증을 앓고 있는 환자에게도 발생할 수 있다.

[0003] 사회적/정서적 위축 또는 분리는 외상성 뇌 손상[Traumatic Brain Injury, TBI]을 포함하는 연관된 정신 병태 또는 신경계 병태로 이어지는 의학적 건강 병태를 앓고 있는 환자에게도 발생할 수 있다.

[0004] 치료는 이를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 5-메톡시-N,N-디메틸트립타민(5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine, 5-MeO-DMT) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함한다.

배 경 기 술

[0005] 무쾌감증, 정서적 위축 및 정동 둔마와 같은 증상은 본원에서 사회적/정서적 위축 또는 분리로서 함께 묶인다. 사회 참여 감소는 사회적/정서적 위축 또는 분리와 연관된 추가 양태이다.

[0006] 무쾌감증은 쾌감을 경험할 수 없는 것이다. 환자는 일상 생활에서 주관적으로 쾌감을 경험하는 능력이 감소하면 무쾌감증을 앓는다. 무쾌감증은 소모적(또는 좋아하는) 및 기대적(또는 원하는) 구성요소를 포함한다. 소모적 쾌감은 대상이 즐거운 활동에 직접 참여하여 경험하는 '순간' 쾌감을 지칭하는 반면, 기대적 쾌감은 미래 활동과 관련된 쾌감의 경험을 지칭한다.

[0007] 정서적 위축 또는 분리는 정서적 수준에서 다른 사람들과 소통하지 못하거나 소통할 의지가 없는 것이다.

[0008] 정동 둔마는 감정 또는 정서의 강도 또는 범위가 감소한다는 주관적인 감각을 특징으로 한다.

[0009] 사회 참여 감소는 사회 및 대인관계적 참여 또는 상호작용 감소의 주관적인 보고를 특징으로 한다.

[0010] 사회적/정서적 위축 또는 분리는 삶의 질에 심각한 영향을 미칠 뿐만 아니라 다양한 이차 건강 문제로 이어질 수 있다.

[0011] 따라서, 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 정신장애 또는 신경계 장애와 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리의 치료를 위한 개선된 방법이 필요하다.

발명의 내용

[0012] 본 발명의 목적은 특히 이전에 기술된 치료법보다 더 효과적인 개선된 치료법(즉, a) 임상 반응을 경험하는 환자의 더 높은 백분율, b) 더 높은 평균 임상 반응, c) 더 이른 임상 반응 발생 및/또는 d) 더 지속 가능한 임상 반응)을 제공하는 것이다.

[0013] 본 발명의 추가의 목적은 이전에 기술된 치료법보다 더 양호한 안전성 프로파일을 갖고/갖거나 더 양호한 내약성을 갖는 개선된 향정신성 치료법 및 상기 치료법의 투여 요법을 위한 화합물을 제공하는 것이다. 본 발명의 또 다른 목적은 이전에 기술된 치료법보다 더 편리한 개선된 향정신성 치료법 및 상기 치료법의 투여 요법을 위한 화합물을 제공하는 것이다. 본 발명의 또 다른 목적은 이전에 기술된 치료법보다 더 높은 환자 순응률(더 높은 치료 개시율을 포함)과 관련된 개선된 향정신성 치료법 및 상기 치료법의 투여 요법을 위한 화합물을 제공하

는 것이다. 본 발명의 더 추가의 목적은 이러한 개선된 향정신성 치료법의 혜택을 받는 특정 질병 양태 및 질병 양태의 특정 하위군을 확인하는 것이다.

[0014] 본 발명은 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증, 정서적 위축, 정동 둔마 및/또는 사회 참여 감소와 같은 증상을 앓고 있는 환자를 치료하기 위해 사용하기 위한 5-메톡시-N,N-디메틸트립타민(5-Methoxy-N,N-dimethyltryptamine, 5-MeO-DMT) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0015] 본 발명은 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 정신장애 또는 신경계 장애, 예컨대 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애, 예를 들어 주요 우울 장애[Major Depressive Disorder, MDD], 양극성 장애[Bipolar Disorder, BD], 예컨대 I형 양극성 장애 및 II형 양극성 장애, 산후 우울증[Postpartum Depression, PPD], 계절성 정서 장애 및 지속성 우울 장애; 불안 장애, 예를 들어 범불안장애[Generalised Anxiety Disorder, GAD] 및 사회불안장애[Social Anxiety Disorder, SAD]; 강박 및 관련 장애, 예를 들어 강박 장애[Obsessive Compulsive Disorder, OCD] 및 신체 이형 장애[Body Dysmorphic Disorder, BDD]; 외상 후 스트레스 장애[Post-Traumatic Stress Disorder, PTSD]; 통증 장애, 예를 들어 만성 통증 및 섬유근육통; 정신 활성 물질 사용으로 인한 정신장애 및 행동 장애, 예를 들어 물질 사용 장애[Substance Use Disorder, SUD]; 정신병적 장애, 예를 들어 조현병; 치매, 예를 들어 알츠하이머 치매[Alzheimer's Dementia, AD]; 루이소체 치매[Dementia with Lewy Body, DLB]; 혈관성 치매 및 전두측두엽 치매[Fronto-Temporal Dementia, FTD]; 파킨슨병[Parkinson's Disease, PD]; 섭식 장애; 자폐 스펙트럼 장애[Autism Spectrum Disorder, ASD]; 주의력 결핍 과잉행동 장애[Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD]; 및 인격 장애, 예를 들어 조현형 인격 장애 및 경계선 인격 장애[Borderline Personality Disorder, BPD]를 앓고 있는 환자에서 사회적/정서적 위축 또는 분리의 치료를 위한 개선된 방법을 제공한다.

[0016] 본 발명은 또한 수면 장애, 예를 들어 불면증을 앓고 있는 환자에서 사회적/정서적 위축 또는 분리의 치료를 위한 개선된 방법을 제공한다.

[0017] 본 발명은 또한 외상성 뇌 손상[Traumatic Brain Injury, TBI]을 포함하는 연관된 정신 병태 또는 신경계 병태로 이어지는 의학적 건강 병태를 앓고 있는 환자에서 사회적/정서적 위축 또는 분리의 치료를 위한 개선된 방법을 제공한다.

[0018] 본 발명은 또한 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증, 정서적 위축, 정동 둔마 및/또는 사회 참여 감소의 치료에 유용한 용량 범위 및 투여 요법을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0019] **정의**

[0020] 본 발명의 맥락에서 사용되는 것과 같이, 달리 언급되지 않는 한, '5-MeO-DMT'의 용어는 유리 염기 5-MeO-DMT를 지칭한다. 5-MeO-DMT의 약학적으로 허용되는 염도 사용될 수 있다고 고려된다. 이러한 염은 특히 산부가염이고, 여기서 산은 예를 들어 아세트산, 벤조산, 시트르산, 푸마르산, 브롬화수소산, 염화수소산, 불화수소산, 요오드화수소산, 옥살산, 숙신산 및 트리플산에서 선택될 수 있다. 바람직한 예로는 브롬화수소 염이 있다. 투여될 염의 적절한 중량은 동일 몰량이 사용된다고 가정하여 유리 염기의 중량으로부터 계산될 수 있다.

[0021] 본 발명의 맥락에서 사용되는 것과 같이, 치료하고자 하는 '환자'는 허용되는 의료 행위에 따라 면허를 소지한 전문가에 의해 사회적/정서적 위축 또는 분리를 앓거나 허용되는 의료 행위에 따라 면허를 소지한 전문가에 의해 사회적/정서적 위축 또는 분리와 연관된 정신 장애 또는 신경계 장애로 진단을 받는 인간 대상이다. 후자의 경우, 사회적/정서적 위축 또는 분리를 평가하는 것은 진단의 일부일 수 있거나 그렇지 않을 수 있다.

[0022] 정신 장애 또는 신경계 장애의 진단은, 예를 들어, 미국 정신 협회[American Psychiatric Association]가 발표한 정신 장애 진단 및 통계 매뉴얼(제5판)[Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fifth Edition, DSM-5]에 따를 수 있다. 일부 경우에, 하기 특정 병태의 논의로부터 알 수 있는 것과 같이, 본 발명에 따른 치료의 혜택을 특히 받는 환자 또는 환자 군을 더 잘 정의하도록 기준이 변형되거나 보완될 수 있다. 어떤 경우에 의사 또는 심리학자에 의해 진단이 이루어질 것이다. 인간 대상 자신이 장애를 앓고 있다고 생각하는 것만으로는 충분하지 않다.

[0023] 본 발명의 맥락에서 사용되는 것과 같이, '치료하는' 및 '치료'의 용어는 달리 언급되지 않는 한 질병, 병태 또는 장애와 싸우기 위한 목적으로 환자를 관리하고 치유하는 것을 포함하고, 질병의 징후 및/또는 증상을 완화하거나 질병, 병태 또는 장애를 제거하기 위한 본 발명에 따른 화합물 및 방법의 투여를 포함한다.

[0024] '사회적/정서적 위축 또는 분리의 치료'는 사회적/정서적 위축 또는 분리와 싸우기 위한 목적으로 환자를 관리하고 치유하는 것을 포함하고, 사회적/정서적 위축 또는 분리의 징후 및/또는 증상을 완화하거나 사회적/정서적 위축 또는 분리를 제거하기 위한 본 발명에 따른 화합물 및 방법의 투여를 포함한다.

[0025] 사회적/정서적 위축 또는 분리는 수면 장애, 예를 들어 불면증, 정신 장애 또는 신경계 장애 또는 또 다른 의학적 병태와 연관될 수 있다.

[0026] 환자는 치료 저항성 질환을 앓을 수 있다. 치료 저항성은 적어도 두 차례의 적절한 치료 과정 후에도 적절한 개선을 갖지 않음을 의미한다. 특히 환자는 적어도 두 차례의 적절한 치료 과정 후에도 적절한 개선을 갖지 않고, 두 차례의 적절한 치료 과정 중 적어도 하나는 약물요법이고, 예를 들어 환자는 적어도 두 차례의 적절한 약물요법 과정 후에도 적절한 개선을 갖지 않았다. 특히 현재 우울증 삽화에서 환자가 현재 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애를 앓고 있으면 현재 질병 삽화에서 적어도 두 차례의 이전 치료 과정이 시행되었다.

[0027] 본 발명의 맥락에서 사용되는 것과 같이, 달리 언급되지 않는 한, '치료 유효량'의 용어는 치료하고자 하는 질병, 병태 또는 장애의 징후 및/또는 증상의 완화를 포함하는 연구자, 의사 또는 다른 임상의가 추구하는 인간에서의 생물학적 반응 또는 임상 반응을 이끌어내는 활성 화합물 또는 약학적 성분의 양을 의미할 것이다.

[0028] '임상 반응'은 등급 척도의 개선을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 이들의 척도는 (i) 사회적/정서적 위축 또는 분리 또는 사회적/정서적 위축 또는 분리의 양태 및/또는 (ii) 정신장애 또는 신경계 장애 또는 이러한 장애의 양태, (iii) 연관된 정신 병태 또는 신경계 병태로 이어지는 의학적 병태 및/또는 (iv) 수면을 평가한다.

[0029] 병태의 중증도뿐만 아니라 중증도의 변화는 증상 중증도, 치료 반응 및 치료의 효능의 측정치인 전반적 임상 인상[Clinical Global Impression, CGI] 등급 척도에 의해 평가될 수 있다.

[0030] CGI 평가 척도는 치료 전 및 후에 환자의 전반 기능의 임상의의 견해의 간략하고 독립적인 평가를 제공하기 위해 개발되었다(문헌[Busner, J. and Tagrum, S. D., 2007. The Clinical Global Impressions Scale: Applying a Research Tool in Clinical Practice. Psychiatry 2007, 29-37]).

[0031] CGI-S 중증도 척도[Clinical Global Impression - Severity, CGI-S]는 임상의가 답을 해야 하는 한 가지 질문에 근거한다. '이 특정 집단에 대한 당신의 전체 임상 경험을 고려하여, 현재 환자는 얼마나 정신적으로 아픈가?' 이는 다음과 같은 7점 척도로 평가된다. 1 = 정상, 전혀 아프지 않음; 2 = 경계선상 정신적으로 아픔; 3 = 약간 아픔; 4 = 중간 정도로 아픔; 5 = 현저히 아픔; 6 = 심각하게 아픔; 7 = 가장 극도로 아픈 환자 중.

[0032] CGI-S는 치료 전 및 후의 점수를 비교하여 치료 성공을 평가하기 위해 사용될 수 있다.

[0033] 임상 반응은 전반적 임상 인상 중증도 척도[CGI-S] 점수의 감소에 의해 반영될 수 있다. 본 발명에 따르면, CGI-S 점수의 감소는 CGI-S가 적어도 1만큼 감소함을 의미한다. 바람직하게는, CGI-S는 적어도 2만큼 및/또는 0점으로 감소한다. CGI-S가 적어도 3만큼 및/또는 0점으로 감소하면 특히 바람직하다.

[0034] 또는, 형식이 유사하게 간단한 CGI 개선도 척도[CGI-Improvement, CGI-I]을 사용하여 치료 성공을 평가할 수 있다. 치료 후, 임상의는 환자의 전반 임상 병태를 치료 전의 임상 병태(소위 기준선 값)와 비교한다. 다시, 오직 하나의 질문이 7점 척도로 평가된다. '[투약 개시 전] 프로젝트에 가입 시 환자의 병태와 비교할 때, 이 환자의 병태는 1 = 치료 개시 이후로 매우 훨씬 개선된, 2 = 훨씬 개선된, 3 = 최소로 개선된, 4 = 기준치 변경 없음(치료 개시), 5 = 최소로 악화된, 6 = 훨씬 악화된, 7 = 치료 개시 이후로 매우 훨씬 악화된.'

[0035] 전반적 대상 인상[Subject Global Impression, SGI]으로도 알려진 전반적 환자 인상 척도[Patient Global Impression scale, PGI]는 전반적 임상 인상 척도[CGI]에 대한 대응물이다. 이것은 CGI에 기초하고 환자에게 적응된 하나의 항목으로 이루어진다. 이것은 질병 중증도[PGI-S] 또는 질병 개선[PGI-I]을 측정할 수 있다,

[0036] 본원에 기재된 것과 같은 척도의 개별 항목뿐만 아니라 개별 항목의 하위조합은 특정 질병 양태를 평가하기 위해 사용될 수 있다.

[0037] 본 발명의 맥락에서 사용되는 것과 같이, 달리 언급되지 않는 한, '투여'(또는 '적용')의 용어는 임의의 경로를 통해 환자에게 미리 결정된 양일 수 있는 양의 활성 화합물 또는 약학적 성분을 도입하는 것을 의미할 것이다. 바람직하게는, 활성 화합물은 흡입에 의해, 비강으로, 협측 투여에 의해 또는 설하 투여에 의해 투여된다.

[0038] 본 발명의 맥락에서 사용되는 것과 같이, 달리 언급되지 않는 한, '용량' 및 '투여량' 및 '복용량'의 용어는 개별 투여에서 환자에게 투여되는 활성 화합물 또는 약학적 성분의 양을 의미할 것이다. '용량 용법'(또는 '투여

요법')의 용어는 하나 이상의 개별 투여의 정의된 순서를 의미할 것이다.

[0039] 본원에 사용되는 것과 같이, '에어로졸'은 가스 매질(공기와 같이 약학적으로 허용되는 가스) 및 소량의 현탁된 고체 및/또는 액체 입자로 이루어지는 안정한 시스템을 의미한다. '분해 생성물'의 용어는 에어로졸 형성 동안 화학 반응의 결과로 5-MeO-DMT의 화학 변형으로 생긴 화합물을 지칭한다. 이러한 반응은, 제한 없이, 산화를 포함한다. 본 발명의 맥락에서 '분해 생성물'의 백분율이 기재될 때, 이것은 샘플에 존재하는 5-MeO-DMT 분해 생성물의 분량을 샘플에 존재하는 5-MeO-DMT와 5-MeO-DMT 분해 생성물의 분량에 의해 나누고 100%를 곱한 것, 즉 (샘플에 존재하는 모든 5-MeO-DMT 분해 생성물의 분량의 합) / ((샘플에 존재하는 5-MeO-DMT의 분량) + (샘플에 존재하는 모든 5-MeO-DMT 분해 생성물의 분량의 합)) x 100%를 지칭한다. 본원에 사용되는 것과 같이, '불순물'의 용어는 5-MeO-DMT(또는 이의 약학적으로 허용되는 염)의 샘플을 오염시키는 원치 않는 화합물을 지칭한다. 불순물은 에어로졸 형성 전에 출발 물질에 함유될 수 있거나 분해 생성물일 수 있다.

[0040] '순도'의 용어는 100%에서 존재하는 모든 5-MeO-DMT 분해 생성물 및 모든 다른 불순물의 퍼센트를 뺀 것, 즉 100% - (존재하는 모든 5-MeO-DMT 분해 생성물의 분량의 합 + 존재하는 모든 다른 불순물의 분량의 합) / (존재하는 5-MeO-DMT의 분량 + 존재하는 모든 5-MeO-DMT 분해 생성물의 분량의 합 + 존재하는 모든 다른 불순물의 분량의 합) x 100%를 지칭한다.

[0041] '질량 중위 공기역학적 직경'[mass median aerodynamic diameter, MMAD]의 용어는 에어로졸에 존재하는 입자의 50%가 이 계산된 직경보다 크고 50%가 더 작은 직경이다. '에어로졸 입자 질량 밀도'의 용어는 에어로졸 단위 부피당 에어로졸 입자의 질량을 지칭한다. '에어로졸 입자 형성 속도'의 용어는 에어로졸화 시간의 단위당 5-MeO-DMT의 에어로졸화 질량을 지칭한다.

[0042] **사회적/정서적 위축 또는 분리**

[0043] 무쾌감증, 정서적 위축 및 정동 둔마와 같은 증상은 사회적/정서적 위축 또는 분리로서 본원에서 함께 묶인다. 사회 참여 감소는 사회적/정서적 위축 또는 분리와 연관된 추가 양태이다.

[0044] 무쾌감증은 쾌감을 경험할 수 없는 것이다. 환자는 일상 생활에서 주관적으로 쾌감을 경험하는 능력이 감소하지 않으면 무쾌감증을 앓지 않는다. 무쾌감증은 평소 즐거운 활동에서 쾌감이 약간 감소하는 경우 경미하거나, 평소 즐거운 활동에서 쾌감이 크게 감소하거나 위축된 활동에서 일부 쾌감이 유지되는 경우 중등도이거나, 쾌감을 완전히 경험할 수 없는 경우 중증이다.

[0045] 무쾌감증은 소모적(또는 좋아하는) 및 기대적(또는 원하는) 구성요소를 포함한다. 소모적 쾌감은 대상이 즐거운 활동에 직접 참여하여 경험하는 '순간'의 쾌감을 지칭하는 반면, 기대적 쾌감은 미래 활동과 관련된 쾌감의 경험을 지칭한다.

[0046] 정동 둔마는 감정 또는 정서의 강도 또는 범위가 감소한다는 주관적 감각을 특징으로 한다. 대상은 감정 또는 정서의 강도 또는 범위 감소에 대한 감각이 없으면 정동 둔마를 나타내지 않는다. 이것은 약간의 영향 범위 제한 또는 일시적 감정 범위 또는 강도 감소의 경우 경미하고, 일부 정서의 보존, 예를 들어 울 수 없음과 함께 감정 범위 또는 강도의 상당한 제한의 경우 중등도이고, 현저하고 만연한 영향 범위 제한 또는 일반 정서를 경험할 수 없는 경우 중증이다.

[0047] 정서적 위축 또는 분리는 정서적 수준에서 다른 사람들과 소통하지 못하거나 의지가 없는 것이다. 예를 들어, BPRS는 정서적 위축과 관련된 항목을 함유하고, 이는 인터뷰 상황 동안 대상이 정서적으로 관련하는 능력이 부족한 것을 특징으로 한다. 이 BPRS 항목의 설명에 따르면, 때때로 상호 의견을 제시하지 않거나 때로는 몰두하는 것처럼 보이거나 부자연스러운 방식으로 미소 짓는 것으로 보이는 정서적 참여가 부족하지 않지만 대부분의 시간에 자연스럽게 인터뷰 진행자와 소통한다면 정서적 위축이 없다. 눈에 띄게 상호 의견을 제시하지 않거나 몰두하는 것처럼 보이거나 따뜻함이 부족한 것으로 보이는 정서적 관여가 부족하지만 인터뷰 진행자가 접근할 때 반응하면 경미한 형태의 정서적 위축이 있다. 대상이 세심하게 응답하지 않거나 눈을 마주치지 않거나 인터뷰 진행자가 듣고 있는지를 신경 쓰는 것처럼 보이지 않거나, 정신병적 자료에 몰두할 수 있어 정서적 접촉이 인터뷰에 많이 나타나지 않으면 이것은 중등도이다. 또한 대부분의 인터뷰에 정서적 접촉이 없으면 이것은 중등도 중증이다. 대상이 정서적 참여를 적극적으로 피하면 또는 대상이 자주 응답하지 않거나 '예/아니오'로 응답하거나 최소한의 영향으로만 응답하면 중증 형태가 존재한다. 대상이 지속적으로 정서적 참여를 피하거나 응답하지 않거나 '예/아니오'로 응답하거나 인터뷰 중에 나가거나 아예 응답하지 않을 수 있으면 이것은 극도로 중증이다.

[0048] 사회 참여 감소는 사회적 및 대인관계적 참여 감소 또는 상호작용 감소의 주관적 보고를 특징으로 한다. 사회적

및 대인관계적 참여 감소 또는 상호작용 감소의 보고가 없으면 사회 참여 감소가 없다. 이것은 사회적 또는 대인관계적 기능의 손상 없이 사회 참여가 약간 감소한 경우 경미하고, 약간의 기능적 후유증, 예를 들어 약간의 사회 참여 또는 대화의 회피로 사회 참여가 명확하게 감소한 경우 중등도이고, 사회적 상호작용이 현저하게 감소하거나 거의 모든 형태의 사회적 접촉을 회피하는, 예를 들어 전화를 받거나 친구 또는 가족을 만나는 것을 거부하는 경우 중증이다.

[0049] 사회적/정서적 위축 또는 분리는 정신장애 또는 신경계 장애 또는 일부 다른 의학적 병태와 연관될 수 있다.

[0050] 사회적/정서적 위축 또는 분리로 이어지거나 이와 연관된 정신장애 또는 신경계 장애는 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애, 예를 들어 주요 우울 장애[MDD], 양극성 장애[BD], 예컨대 I형 양극성 장애 및 II형 양극성 장애, 산후 우울증[PPD], 계절성 정동 장애 및 지속성 우울 장애; 불안 장애, 예를 들어 범불안장애[GAD] 및 사회불안장애[SAD]; 강박 및 관련 장애, 예를 들어 강박 장애[OCD] 및 신체 이형 장애[BDD]; 외상 후 스트레스 장애[PTSD]; 통증 장애, 예를 들어 만성 통증 및 섬유근육통; 정신 활성 물질 사용으로 인한 정신 장애 및 행동 장애, 예를 들어 물질 사용 장애[SUD]; 정신병적 장애, 예를 들어 조현병; 치매, 예를 들어 알츠하이머 치매[AD]; 루이소체 치매[DLB]; 혈관성 치매 및 전두측두엽 치매[FTD]; 파킨슨병[PD]; 섭식 장애; 자폐 스펙트럼 장애[ASD]; 주의력 결핍 과잉행동 장애[ADHD]; 및 인격 장애, 예를 들어 조현형 인격 장애 및 경계선 인격 장애[BPD] 등을 포함한다.

[0051] 사회적/정서적 위축 또는 분리는 수면 장애, 예를 들어 불면증을 앓고 있는 환자에게도 발생할 수 있다.

[0052] 사회적/정서적 위축 또는 분리는 외상성 뇌 손상[Traumatic Brain Injury, TBI]을 포함하는 연관된 정신 병태 또는 신경계 병태로 이어지는 의학적 병태를 앓고 있는 환자에게도 발생할 수 있다.

[0053] **사회적/정서적 위축 또는 분리의 측정**

[0054] 사회적/정서적 위축 또는 분리 또는 무쾌감증, 정서적 위축 및 정동 둔마와 같은 이의 개별 양태는 설문지 또는 척도와 같은 다양한 도구에 의해 평가될 수 있다.

[0055] 설문지는 환자 자신, 간병인 또는 설문지를 관리하는 임상의에 의한 관찰에 기초하여 환자의 정신 상태를 평가한다. 환자가 특정 정신장애 또는 신경계 장애를 앓고 있는지를 평가하기 위해 사용되는 설문지는 사회적/정서적 위축 또는 분리와 관련된 항목을 포함할 수 있다.

[0056] 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[Snaith-Hamilton Pleasure Scale, SHAPS]는 무쾌감증, 즉 쾌감을 경험하지 못함을 측정하는 14개의 항목 척도이다. 이 항목은 사회적 상호작용, 음식 및 음료, 감각 경험 및 흥미/향락의 영역을 다룬다. 2점 이하는 '정상' 점수를 구성하지만, '비정상' 점수는 3점 이상으로 정의된다. 각각의 항목은 네 가지의 가능한 응답을 갖는다. 강하게 동의하지 않음, 동의하지 않음, 동의함 또는 강하게 동의함. '동의하지 않음' 응답 중 어느 것은 1점을 기록하고, '동의함' 응답 중 어느 것은 0점을 기록한다. 따라서, 최종 점수는 0 내지 14의 범위이다. SHAPS는 적절한 구성 타당성 및 만족스러운 시험-재시험 신뢰성을 갖는다. 높은 내부 일관성도 보고되었다. SHAPS는 우울증에서 무쾌감증을 측정하기 위해 사용되었지만, 다른 환자 군에서 무쾌감증을 평가하기 위해서도 자주 사용된다.

[0057] SHAPS는 원칙적으로 14개의 가설에 근거해서 공식화된 항목으로 지난 며칠 동안 쾌감적 톤을 측정한다. 그러나, 항목의 가상적 특성으로 인해 조기 평가 시점에 더 짧은 적절한 회상 기간도 적용될 수 있다.

[0058] 대안적으로 또는 추가로, 무쾌감증의 평가에 취미, 음식/음료, 사회 활동 및 감각 경험인 네 개의 영역에 걸쳐 흥미, 동기, 노력 및 소비적 쾌감을 측정하는 차원적 무쾌감증 평가 척도[Dimensional Anhedonia Rating Scale, DARS]를 사용할 수 있다. 이것은 현재 무쾌감증 상태를 평가하는 17개의 항목으로 이루어진다. DARS는 0점(전혀 그렇지 않음)에서 4점(매우 그러함)의 5점 리커트(Likert) 척도로 평가되고, 더 높은 값은 더 적은 무쾌감증을 나타낸다. 모든 항목은 0점 내지 68점 범위의 총점으로 합산된다. 4개의 쾌감 영역인 취미(4개의 항목, 합계 점수 0점 내지 16점), 음식/음료(4개의 항목, 합계 점수 0점 내지 16점), 사교 활동(4개의 항목, 합계 점수 0점 내지 16점) 및 감각 경험(5개의 항목, 합계 점수 0점 내지 20점)의 각각에 대해, 참가자들은 자신이 좋아하는 예시 중 2개 내지 3개를 제공하도록 요청된다.

[0059] DSM-5의 성격 질문지[Personality Inventory for DSM-5, PID-5] - 성인은 18세 이상 성인을 대상으로 한 220개의 항목의 자체 평가 성격 특성 평가 척도이다. 이것은 무쾌감증, 불안감, 주의 추구, 냉담함, 속임수, 탈압박성, 산만함, 괴팍함, 감서적 불안정, 과장, 적대감, 충동성, 친밀감 회피, 무책임함, 조작성, 지각 조절장애, 인내심, 제한된 정동, 경직된 완벽주의, 위험 감수, 분리 불안감, 순종성, 의심스러움, 비정상적 믿음 및 경험,

및 위축을 포함하는 25개의 성격 특질 양상을 평가하고, 각각의 특질 양상은 4개 내지 14개의 항목으로 이루어진다.

[0060] 특질 양상 무쾌감증은 항목 1, 23, 26, 30R, 124, 155R, 157, 189(역으로 점수화된 항목은 문자 'R'로 표시됨)를 함유하고, 특질 양상 위축은 항목 10, 20, 75, 82, 136, 146, 147, 161, 182, 186을 함유하고, 특질 양상 친밀감 회피는 항목 89, 97R, 108, 120, 145, 203을 함유한다. 분리로 지정된 더 광범위한 형질 영역을 생성하기 위해 이 3가지 특질 양상을 조합할 수 있다.

[0061] 임상의를 방문하기 전에 개체가 측정을 완료한다. 각각의 항목은 개체에게 항목이 자신을 일반적으로 얼마나 잘 설명하는지를 평가하도록 요청한다.

[0062] 측정치의 각각의 항목은 4점 척도로 평가된다. 항목에 대한 응답 범주는 0 = 매우 거짓 또는 종종 거짓, 1 = 때때로 또는 다소 거짓, 2 = 때때로 또는 다소 진실, 3 = 매우 진실 또는 종종 진실이다. 항목 7, 30, 35, 58, 87, 90, 96, 97, 98, 131, 142, 155, 164, 177, 210 및 215의 경우, 척도 점수 계산에 들어가기 전에 항목을 역코딩한다.

[0063] 각 특질 양상 내 항목의 점수를 합산하여 적절한 원시 양상 점수 상자에 입력해야 한다. 또한, 임상의는 각각의 양상 및 영역에 대한 평균 점수를 계산하고 사용하도록 요청된다. 평균 점수는 전체 점수뿐만 아니라 각각의 영역의 점수를 4점 척도로 감소시키고, 이는 임상의가 관찰된 규범에 대해 개체의 성격 기능장애를 생각할 수 있게 한다. 평균 양상 점수는 원시 양상 점수를 양상의 항목 수로 나누어 계산한다(예를 들어, '무쾌감증' 양상 내의 모든 항목이 '때때로 또는 다소 사실'로 평가되면 평균 양상 점수는 16/8 = 2일 것이고, 이는 중등도의 무쾌감증을 나타냄). 평균 영역 점수는 주로 특정 영역에 기여하는 세 개의 양상 점수를 합산한 다음 평균하여 계산된다. 예를 들어, 무쾌감증, 친밀감 회피 및 위축(주로 분리를 지표화하는 척도)의 평균 양상 점수가 모두 2인 경우, 이들 점수의 합은 6이고, 평균 영역 점수는 6/3 = 2일 것이다. 더 높은 평균 점수는 특정 성격 특질 양상 또는 영역에서 더 큰 기능장애를 나타낸다.

[0064] 양상 또는 영역에 대한 높은 점수는 추가 평가, 치료 및 후속 조치가 타당할 수 있는 치료를 받는 개체에 대해 중요하고 문제가 되는 영역을 나타낼 수 있다.

[0065] **정신 및 신경계 장애를 평가하는 척도**

[0066] 정신장애 또는 신경계 장애의 중증도를 평가하기 위해 다양한 척도가 제안되었다. 이러한 척도는 자체적으로 투여하거나 임상의가 투여할 수 있는 검사에 기초한다.

[0067] 본 발명에 따라 사용될 수 있는 척도는 하기에 더 자세히 논의되는 정신장애 또는 신경계 장애를 진단 및/또는 모니터링하기 위해 당해 분야에 공지된 척도를 포함한다.

[0068] 치료 과정을 완료한 후 하나 이상의 시점에서 하나 이상의 지수 또는 척도를 사용하여 치료 결과를 평가한다.

[0069] 급성 환각 경험이 가라앉은 후 평가를 수행할 수 있다. 조기 평가의 적절한 시점은 일반적으로 마지막 투여 후 약 2시간 내지 3시간이다. 예를 들어, 조기 평가는 일반적으로 마지막 투여 후 약 2시간 또는 약 3시간 후에 수행될 수 있다.

[0070] 그러나 수면 장애에 대한 영향의 평가는 치료 다음 날(즉, 1일 차) 가장 빠르게 수행될 수 있어서, 치료된 환자가 적어도 1박 동안 수면을 취할 기회를 갖는다.

[0071] 따라서, 1일에 또는 1일 차 평가는 투여 다음 날에 평가하는 것을 의미한다. 평가는 마지막 투여 후 12시간 뒤에 수행되고, 어떤 경우에도 마지막 투여 후 1박 뒤에 수행되고, 마지막 투여 후 36시간 이내에 수행된다. 평가는 약 24시간 후에 수행할 수 있다.

[0072] 7일에 또는 7일 차 평가는 투여 후 7일째에 평가하는 것을 의미한다(투여일은 0일째이다). 일자로 측정된 다른 평가 시기에도 유사한 정의가 적용된다.

[0073] 임상 반응을 평가할 때, 예를 들어, 더 긴 회상 기간(예를 들어, MADRS의 경우 보통 7일) 동안 개발된 종점을 기준으로 약물 투여 후 초기 시점(예를 들어, 2시간 시점)에 정신장애 또는 신경계 장애의 중증도를 평가하기 위해 척도 중 하나를 사용하여, 이러한 종점을 합리적으로 수정(예를 들어, MADRS 회상 기간을 2시간으로 변경하고 약물 투여 전 기준선에 기록된 수면 항목을 이월)할 수 있다. 회상 기간이 구체적으로 명시되지 않는 한, 본원에 적용되는 다른 척도와 관련하여 동일하게 적용된다.

[0074] 요약된 고려사항은 한편으로는 임상 반응을 평가하기 위해 치료 전 환자 상태가 치료 후 기록된 임의의 점수에 미치는 영향을 가능한 한 낮게 유지해야 하는 반면, 다른 한편으로는 약물 투여 2시간 후에 수면 항목을 평가할 수 없기 때문에 초기 시점에 적용된다.

[0075] 예를 들어, 1일 차 이상의 후기 시점에서, 필요하면 적응된 회상 기간을 사용하여 통상적으로 임상 반응을 평가하기 위해 관련 척도의 모든 항목을 평가할 수 있어서, 임의의 치료전 점수를 수행할 필요가 없다.

[0076] **휴지기 신경망 및 사회적/정서적 위축 또는 분리**

[0077] 뇌 처리과정은 기능적 자기 공명 영상[functional magnetic resonance imaging, fMRI]을 통해 연구될 수 있다. 뇌 활동은 혈류와 연관되고, 상이한 뇌 영역 간의 자발적인 혈중산소치의존[blood oxygen level dependent, BOLD] 신호 변동의 시간적 상관관계를 측정할 수 있다.

[0078] 뇌의 기능적 영상을 몇 분에 걸쳐 획득한다. 저주파 BOLD 신호 진동의 패턴이 뇌 전체에 걸쳐 관찰된다. 이 자발적 신호의 분해는 상관관계가 있고 반상관관계가 있는 변동을 갖는 분포된 영역을 보여준다.

[0079] 이러한 방식으로, 휴지기 fMRI는 명시적인 인지 작업(즉, 정지 상태) 없이 조직화된 활동을 보이는 일련의 공간적으로 구별되는 뇌 영역인 대규모 기능 신경망, 특정 휴지기 신경망[resting-state network, RSN]을 특성화하기 위해 사용할 수 있다. 신호 변화의 일관된 패턴을 갖는 뇌 영역 신경망을 특징화하는 관찰된 패턴은 휴지기 신경망[RSN]으로 칭해진다.

[0080] 상이한 휴지기 신경망이 확인되었고, 대부분 작업 fMRI 실험에서 볼 수 있는 휴지기 신경망과 활성화 패턴 간의 공간적 유사성을 기반으로 명명되었다.

[0081] 따라서 휴지기 fMRI는 뇌의 내재적 기능 조직을 평가하기 위해 사용될 수 있다. 휴지기 신경망은 주의력, 기억력, 인지 제어, 기본 모드, 운동 및 감각 시스템 양태에 대해 특징지어진다.

[0082] RSN은 복잡한 뇌 기능의 다양한 양태를 담당하는 것으로 나타났고, 이 연결성 신경망이 다양한 질병 상태에서 손상되는 것으로 발견되었다. 소정의 형태의 사회적/정서적 위축 또는 분리를 포함하는 이러한 질병 상태는 특정 휴지기 신경망 내 및/또는 하나 이상의 추가 휴지기 신경망에서 하나 이상의 영역 간의 기능적 연결성 변경과 연관된다.

[0083] RSN의 변경은 사회적/정서적 위축 또는 분리의 하나의 핵심 양태인 무쾌감증에도 수반된다. 보다 구체적으로, 무쾌감증은 시각적 신경망 초연결성 및 시각적 신경망, 배측 주의 신경망[dorsal attention network, DAN] 및 기본 모드 신경망[default mode network, DMN]의 확장과 연관된다. 무쾌감증은 또한 DMN, 현출성, DAN, 신체운동 및 시각적 신경망 중에 신경망 간 연결성 감소를 수반한다.

[0084] 또한, 성인 정신병증의 정서적 분리는 배측 DMN의 구조적 이상과 연관된다. 배측 DMN은 이와 연관된 기능으로 인해 정신병증의 발병에 특히 관심이 높다. 구체적으로, 배측 DMN과 이것이 연결하는 영역(내측 전전두엽 피질 및 후방 대상 피질[posterior cingulate cortex, PCC])은 정동, 사회적 및 도덕적 처리를 뒷받침한다. 성인 정신병증에서, 배측 DMN 내의 미세구조적 이상은 장애를 정의하는 정동 및 대인관계적 차이와 관련된다.

[0085] 따라서, 사회적/정서적 위축 또는 분리를 앓고 있는 환자는 건강한 연령 일치 대조군과 비교하여 RSN 내 및/또는 RSN 간에 기능적 연결성의 변경을 보여준다. DMN, 현출성, DAN, 신체운동 및 시각적 신경망 내 및/또는 간에 변경이 관찰된다.

[0086] 많은 경우, 사회적/정서적 위축 또는 분리에 관여된 RSN은 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애, 예를 들어 주요 우울 장애[MDD], 양극성 장애[BD], 예컨대 I형 양극성 장애 및 II형 양극성 장애, 산후 우울증[PPD], 계절성 정동 장애 및 지속성 우울 장애; 불안 장애, 예를 들어 범불안 장애[GAD] 및 사회 불안 장애[SAD]; 강박 장애 및 관련 장애, 예를 들어 강박 장애[OCD] 및 신체 이형 장애[BDD]; 외상 후 스트레스 장애[PTSD]; 통증 장애, 예를 들어 만성 통증 및 섬유근육통; 정신 활성 물질 사용으로 인한 정신 장애 및 행동 장애, 예를 들어 물질 사용 장애[SUD]; 정신병적 장애, 예를 들어 조현병; 치매, 예를 들어 알츠하이머 치매[AD]; 루이소체 치매[DLB]; 혈관성 치매 및 전두측두엽 치매[FTD]; 파킨슨병[PD]; 섭식 장애; 자폐 스펙트럼 장애[ASD]; 주의력 결핍 과잉행동 장애[ADHD]; 및 인격 장애, 예를 들어 조현형 인격 장애 및 경계선 인격 장애[BPD]와 같은 정신장애 또는 신경계 장애에 의해 영향을 받는다.

[0087] 사회적/정서적 위축 또는 분리에 관여된 휴지기 신경망은 외상성 뇌 손상[TBI]과 같은 소정의 의료 병태의 결과인 정신 병태 또는 신경계 병태에 의해 또한 영향을 받는다.

[0088] 사회적/정서적 위축 또는 분리에 관여된 휴지기 신경망은 수면 장애, 예를 들어 불면증에 의해 또한 영향을 받는다. 실제로, 사회적/정서적 위축 또는 분리 및 수면 장애는 상관관계가 있다.

[0089] **사회적/정서적 위축 또는 분리 및 정신장애 또는 신경계 장애의 치료**

[0090] 본 발명에 따르면, 정신장애 또는 신경계 장애를 앓고 있는 환자에서 발생하는 사회적/정서적 위축 또는 분리를 치료할 수 있다. 더욱이, 수면 장애, 예를 들어 불면증을 앓고 있는 환자에서 발생하는 사회적/정서적 위축 또는 분리를 치료할 수 있다.

[0091] 위에 자세히 기술된 것과 같은 또 다른 병태와 연관하여 사회적/정서적 위축 또는 분리를 앓고 있는 환자에서, 본 발명에 따른 사회적/정서적 위축 또는 분리의 치료는 사회적/정서적 위축 또는 분리와 연관된 병태를 개선한다.

[0092] 본 발명에 따른 치료는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것이다.

[0093] 환자에게 투여된 5-MeO-DMT는 휴지기 신경망 내 및/또는 간의 확립된 기능적 연결성 패턴을 방해한다. 이러한 방해는 신경망이 재연결되면서 병리학적으로 잘못 연결된 연결을 재설정한다. 새롭고 건강한 기능적 연결은 지속적인 효과로 확립된다.

[0094] 따라서, 본 발명에 따르면, 본원에 기재된 것과 같은 치료법에 의해 이 신경망에 영향을 미치는 것은 사회적/정서적 위축 또는 분리를 개선할 것이고, 치료된 환자가 정신장애 또는 신경계 장애를 앓고 있으면, 또한 그 장애를 개선하고, 치료된 환자가 수면 장애, 예를 들어 불면증을 앓고 있으면, 또한 수면 장애, 예를 들어 불면증을 개선할 것이다.

[0095] 사회적/정서적 위축 또는 분리를 앓고 있는 환자에서 5-MeO-DMT의 임상 적용을 더 지원하기 위해, 본 발명자들은 정신 질환으로 인해 치료된 환자에서의 5-MeO-DMT 사용과 관련된 임상 데이터를 평가하였고, 다른 장애를 갖는 환자에서도 통상적으로 관찰되는 사회적/정서적 위축 또는 분리의 특정한 개선에 주목하였다.

[0096] 이 데이터는 치료 저항성 우울증[Treatment Resistant Depression, TRD; 하기 실시예 부문을 또한 참조] 진단을 받은 환자의 치료에 5-MeO-DMT를 사용하는 것을 조사하는 최근 완료된 임상 시험에서 유래한다. TRD는 특정 질환이지만, 하기에 자세히 논의된 것과 같이, 본 발명자들은 임상시험에서 소정의 임상 관찰이 사회적/정서적 위축 또는 분리와 연관된 다른 병태에 대한 치료법을 고안하는 데 관련된다고 판단하였다.

[0097] 임상시험에서, 5-MeO-DMT는 (하기 실시예 부문에 더 자세히 기재된 것과 같이) 흡입을 통해 투여되었다. 환자는 서로 다른 군에 배정되었다. 본 발명의 맥락에서, 단일, 12 mg 용량을 받은 군 및 환자가 보고한 환각 경험의 강도에 따라 유발된 하루 내에 다수의 증량 용량(6 mg, 12 mg 및 18 mg)이 허용된 하루 내 개별화된 투여 요법[individualized dosing regimen, IDR]을 받은 군이 관심 대상이다.

[0098] 수집된 데이터는 몽고메리-아스버그 우울증 평가 척도[Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MADRS] 및 간편 정신상태 평가 척도[Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS]를 포함하는 여러 척도에 대한 치료 환자의 평가를 포함한다. 임상시험의 초점은 전반적 MADRS 점수의 개선을 통해 치료 효능을 입증하는 데 맞춰져 있었지만, 본 발명자들은 다양한 평가 척도를 포함하는 항목에 집중하였고 사회적/정서적 위축 또는 분리와 관련된 항목과 같은 특정 하위점수 항목이, 사회적/정서적 위축 또는 분리가 기본 모드 신경망, 현출성, 배측 주의력, 신체운동 및 시각적 신경망 내 및/또는 간의 유사하게 변경된 기능적 연결성에 기초하는 다른 조건과 관련된다는 것을 발견하였다.

[0099] 모집된 코호트 내에서 여러 명의 환자가 유의미한 개선을 나타내고, 이는 5-MeO-DMT가 이들 증상을 보이는 환자를 치료하는 데 적합한 화합물이라는 본 발명자들의 발견을 확인시켜주는 결과이다.

[0100] 더 특히, 5-MeO-DMT 투여에 의해 치료될 수 있는 양태는 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무호흡증, 정서적 위축 및/또는 정동 둔마이다. 추가 치료 양태는 사회 참여 감소이다. 5-MeO-DMT를 환자에게 투여하여 상기 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증, 정서적 위축 및/또는 정동 둔마를 감소시키거나 제거할 수 있다. 또한 감소된 사회 참여가 개선되어 감소 또는 제거된다.

[0101] 사회적/정서적 위축 또는 분리와 특히 관련되는 MADRS 척도 항목인 '**느끼지 못함**'은 주변에 대한 관심이 감소하거나 일반적으로 쾌감을 주는 활동을 주관적으로 경험하는 것을 나타낸다. 상황 또는 사람에 대한 적절한 정서로 반응하는 능력이 감소한다.

[0102] 0점은 주변에 대한 정상 관심을 나타내고, 다른 사람에서 2점은 평소 관심사를 즐기는 능력이 감소함을 나타낸다. 주변에 대한 관심 상실과 친구 및 지인에 대한 감정 상실의 경우 4점이 부여된다. 6점은 정서적 마비, 분노, 슬픔 또는 쾌감을 느끼지 못함, 가까운 친척 및 친구에 대한 완전하거나 심지어 고통스러운 실패의 경험을 반영한다.

[0103] 개별화된 투여 요법을 받은 연구 군에서, 모든 8명의 환자에 걸쳐 MADRS 항목 '느끼지 못함'의 집계 점수는 기준선에서 36점이었다. 2시간 후에, 이것은 24점 또는 67%의 개선에 해당하는 12점으로 감소하였다. 치료 후 1일차에, 이것은 34점 또는 94%의 개선에 해당하는 2점으로 감소하였다. 치료 후 7일차에, 이것은 30점 또는 83%의 개선에 해당하는 6점으로 감소하였다.

[0104] 12 mg 군에서, 모든 4명의 환자에 걸쳐 MADRS 항목 '느끼지 못함'의 집계 점수는 기준선에서 16점이었다. 2시간 후에, 이것은 7점 또는 44%의 개선에 해당하는 9점으로 감소하였다. 치료 후 1일 차에, 이것은 15점 또는 94%의 개선에 해당하는 1점으로 감소하였다. 치료 후 7일 차에, 이것은 15점 또는 94%의 개선에 해당하는 1점으로 감소하였다.

[0105] 사회적/정서적 위축 또는 분리와 특히 관련되는 BPRS 척도 항목은 '**느낄 수 없음**' 및 '**둔화 정동**'이다.

[0106] BPRS 항목 '**정서적 위축**'은 인터뷰 상황 동안 환자의 정서적 관련 능력의 부족과 관련된다. 가능한 점수는 다음과 같다.

[0107] 1 - 정서적 위축이 없다.

[0108] 2 - 매우 경미. 정서적 참여가 부족하여 때때로 상호 의견을 제시하지 않거나, 때때로 몰두한 것처럼 보이거나, 어색하게 웃지만 대부분의 경우 인터뷰 진행자와 자발적으로 소통한다.

[0109] 3 - 경미. 정서적 참여가 부족하여 눈에 띄게 상호 의견을 제시하지 않거나, 몰두한 것처럼 보이거나, 따뜻함이 부족하지만 인터뷰 진행자가 접근할 때 반응한다.

[0110] 4 - 중등도. 대상이 세심하게 응답하지 않거나, 눈을 마주치지 않거나, 인터뷰 진행자가 듣고 있는지 신경 쓰는 것처럼 보이지 않거나, 정신병적 자료에 몰두할 수 있기 때문에 감정적 접촉이 인터뷰에 많이 나타나지 않는다.

[0111] 5 - 중등도 중증. '4'와 동일하지만 대부분의 인터뷰에 감정적 접촉이 나타나지 않는다.

[0112] 6 - 중증. 정서적 참여를 적극적으로 피한다. 자주 응답하지 않거나 예/아니오 답변으로 응답한다(단순히 박해적 망상 때문은 아님). 최소한의 영향으로만 응답한다.

[0113] 7 - 극도로 중증. 지속적으로 정서적 참여를 피한다. 응답하지 않거나 예/아니오 답변으로 응답한다(단순히 박해적 망상 때문은 아님). 인터뷰 중에 나가거나 아예 응답하지 않을 수도 있다.

[0114] BPRS 항목 '정서적 위축'의 집계 점수는 기준선에서 13점이었다. 3시간 후에, 이것은 5점 또는 38%의 개선에 해당하는 8점으로 감소하였다. 치료 후 1일 차에, 이것은 5점 또는 38%의 개선에 해당하는 8점으로 감소하였다. 치료 후 7일 차에, 이것은 5점 또는 38%의 개선에 해당하는 8점으로 감소하였다.

[0115] 12 mg 군에서, BPRS 항목 '정서적 위축'의 집계 점수는 기준선에서 13점이었다. 3시간 후에, 이것은 2점 또는 15%의 개선에 해당하는 11점으로 감소하였다. 치료 후 1일 차에, 이것은 5점 또는 38%의 개선에 해당하는 8점으로 감소하였다. 치료 후 7일 차에, 이것은 7점 또는 54%의 개선에 해당하는 6점으로 감소하였다.

[0116] BPRS 항목 '**둔화 정동**'은 얼굴, 목소리 및 제스처의 감정 표현 범위가 제한될 뿐만 아니라 고통스러운 주제에 대해 논의할 때에도 현저한 무관심이나 밋밋함과 관련된다. 가능한 점수는 다음과 같다.

[0117] 1 - 둔화 정동 없음.

[0118] 2 - 매우 경미. 감정 범위는 약간 가라앉거나 유보되지만 정상 범위 내에 있는 적절한 얼굴 표정과 목소리 톤을 나타낸다.

[0119] 3 - 경미. 자발적이고 적절한 감정 반응이 많지 않으면서 전반적으로 감정 범위가 줄어들거나 가라앉거나 유보된다. 목소리 톤은 약간 단조롭다.

[0120] 4 - 중등도. 정서적 범위가 눈에 띄게 줄어들고, 환자가 드물게 외에는 고통스러운 주제에 감정을 드러내거나 고통스러운 주제에 웃거나 반응하지 않는다. 목소리 톤이 단조롭거나 자발적인 움직임이 눈에 띄게 감소한다. 감정이나 제스처가 나타난 후 보통 둔화 정동으로 돌아간다.

[0121] 5 - 중등도 중증. 감정 범위가 매우 줄어들고, 환자가 최소한의 제스처 몇 가지를 제외하고는 감정을 드러내거나 고통스러운 주제에 웃거나 반응하지 않고, 얼굴 표정이 자주 변하지 않는다. 보이스 톤은 대부분 단조롭다.

[0122] 6 - 중증. 감정 범위나 표현이 거의 없다. 대부분의 경우 말과 제스처가 기계적이다. 변하지 않는 얼굴 표정. 보이스 톤은 대부분 단조롭다.

[0123] 7 - 극도로 중증. 감정 범위나 표현력이 거의 없고 움직임이 뻣뻣하다. 보이스 톤은 항상 단조롭다.

[0124] BPRS 항목 '둔화 정동'의 집계 점수는 기준선에서 15점이었다. 3시간 후에, 이것은 4점 또는 27%의 개선에 해당하는 11점으로 감소하였다. 치료 후 1일 차에, 이것은 7점 또는 47%의 개선에 해당하는 8점으로 감소하였다. 치료 후 7일 차에, 이것은 7점 또는 47%의 개선에 해당하는 8점으로 감소하였다.

[0125] 12 mg 군에서, BPRS 항목 '둔화 정동'의 집계 점수는 기준선에서 11점이었다. 3시간 후, 이것은 3점 또는 27%의 개선에 해당하는 8점으로 감소하였다. 치료 후 1일 차에, 이것은 5점 또는 45%의 개선에 해당하는 6점으로 감소하였다. 치료 후 7일 차에, 이것은 6점 또는 55%의 개선에 해당하는 5점으로 감소하였다.

[0126] 따라서, 사회적/정서적 위축 또는 분리, 즉 '느끼지 못함'(MADRS), '정서적 위축'(BPRS) 및 '둔화 정동'(BPRS)과 특히 관련되는 척도 항목의 점수가 현저히 개선된다. 본 발명자들은 5-MeO-DMT가 환자에서, 특히 정신장애 또는 신경계 장애 또는 수면 장애, 예를 들어 불면증도 앓고 있는 환자에서 사회적/정서적 위축 또는 분리를 치료하기 위해 사용될 수 있다고 결론지었다.

[0127] 따라서, 본 발명에 따르면, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에 의한 사회적/정서적 위축 또는 분리를 앓고 있는 환자의 치료는 사회적/정서적 위축 또는 분리를 감소시키거나 제거한다.

[0128] **활성제**

[0129] 위의 논의는 이러한 사회적/정서적 위축 또는 분리가 심각한 질환 부담을 제시하고 적절한 치료를 받을 자격이 있음을 보여준다.

[0130] 본 발명자들은 신중하게 선택된 환각제가 사회적/정서적 위축 또는 분리의 중요한 양태의 치료를 개선를 할 수 있거나 그 병태를 전반적으로 개선할 수 있다고 고려하였다.

[0131] 환각제 중 하나의 군은 세로토닌 수용체로도 지칭되는 5-하이드록시트립타민(5-hydroxytryptamine, 5-HT) 수용체에 결합하는 화합물을 수반한다(여러 아류형을 갖는 7개 계열 5-HT1 내지 5-HT7이 기재됨). 예는 리서그산 디에틸아마이드[lysergic acid diethylamide, LSD], 실로사이빈 및 N,N-디메틸트립타민(dimethyltryptamine, DMT)이 있다. 이러한 세로토닌성 작용제는 종종 '환각제'로 지칭되고, 행복감, 무아지경, 시간과 공간의 초월, 영적 경험, 자기 경계 해체, 또는 심지어 임사 체험과 같은 질적으로 변경된 의식 상태를 유도하는 이의 주요 능력이 강조되는 반면, 진정, 혼수 또는 과도한 자극과 같은 다른 효과는 미미하다.

[0132] 화학적으로, 세로토닌성 환각제는 페닐알킬아민 또는 인돌아민이고, 인돌아민 종류는 어골린 및 트립타민의 2가지 하위집합으로 나뉘고, 후자는 트립타민에서 유래된다.

[0133] 다양한 세로토닌성 환각제는 다양한 세로토닌 수용체, 특히 5-HT1A, 5-HT2A 및 5-HT2C에 대해 상이한 결합 친화도 및 활성화 효력을 갖고, 모노아민 수송체 및 미량 아민 연관 수용체와 같은 다른 표적과의 상호작용에 의해 이의 활성이 또한 조절될 수 있다.

[0134] 소정의 정신장애에 LSD, 실로사이빈 및 DMT(DMT를 함유하는 샤머니즘 음료 아야화스카 사용)와 같은 세로토닌성 환각제를 사용한 최근 공개된 임상 연구는 이 화합물이 소정의 정신장애에 대한 현재 이용가능한 치료에 대한 대안을 제공할 수 있다고 제안한다. 그러나, 이러한 화합물이 우울 증상을 앓고 있는 환자에서 조증을 유발할 수 있다는 보고가 있고 이는 이의 임상 사용을 제한할 수 있다.

[0135] 예를 들어, 문헌[Lake et al. (Lake, C. R., Stirba, A. L., Kinneman, R. E. Jr, Carlson, B., Holloway, H. C., 1981. Mania associated with LSD ingestion. American Journal of Psychiatry. 138(11):1508-9)]은 LSD 또는 LSD 유사체를 섭취한 후 조증 발작을 겪은 환자에 대해 보고한다. 환자는 LSD 중독의 급성 증상을 경험하였고, 이는 해결되었지만 약 3주 후에 통상적인 정신병적 크기의 조증 삽화가 뒤따랐다. 문헌[Hendin and Penn (Hendin, H.M., Penn, A. D., 2021. An episode of mania following self-reported ingestion of psilocybin mushrooms in a woman previously not diagnosed with bipolar disorder: A case report. Bipolar Disorders 23(4):1-3)]은 자가 보고 실로사이시빈 버섯 섭취 후 조증의 삽화에 대해 보고한다. 문헌[Szmulewicz et al. (Szmulewicz, A. G., Valerio, M. P., and Jose M Smith, J. M., 2015. Switch to mania after ayahuasca

consumption in a man with bipolar disorder: a case report. International Journal of Bipolar Disorders (2015) 3:4)]은 양극성 장애가 있는 남성이 DMT 함유 음료인 아야화스카를 섭취 후 조증으로 전환됨을 보고한다.

[0136] 추가 사례 보고는 문헌[Brown, T., Shao, W., Ayub, S., Chong, D., & Cornelius, C. (2017). A Physician's attempt to self-medicate bipolar depression with N, N-dimethyltryptamine (DMT). *Journal of Psychoactive Drugs*, *49*(4), 294-296]에서 발견된다.

[0137] 본 발명자들은 조증 또는 경조증의 유발을 피하거나 적어도 조증 또는 경조증의 유발 위험을 감소시키기 위해 투여되는 화합물을 적절하게 선택해야 하고, 바람직하게는 특정 투여 요법으로 투여하는 것을 고려하였다.

[0138] 본 발명자들은 치료에 사용하기 위해 특히 관심 있는 환각제로서 5-메톡시-N,N-디메틸트립타민(5-MeO-DMT)을 확인하였다. 5-MeO-DMT는 다른 환각제 화합물의 약리학적 프로파일과는 다른 독특한 약리학적 프로파일을 갖는다.

[0139] 5-MeO-DMT는 5-HT1A 수용체 및 5-HT2A 수용체 둘 다에서 작용하는 강력하고 속효성인 자연 발생 세로토닌(5-HT) 작용제이고, 다른 고전적 환각제와 비교하여 5-HT1A 수용체 아류형에 대한 친화도가 더 높다.

[0140] 실로신(실로사이빈을 흡수한 후 형성되는 실로사이빈의 탈인산화 형태), DMT 및 5-MeO-DMT에 대해 하기 실시예 부문에 더 자세히 기재된 것과 같은 억제 상수(K_i 값)는 사후 인간 뇌의 해마에 위치한 5-HT1A 수용체에서 각각 48, 38 및 1.80 nM이다. 따라서, 5-MeO-DMT는 높은 친화도를 나타내고, 실로신 및 DMT는 5-HT1A 수용체에 대해 중간 친화도를 나타낸다. 실로신, DMT 및 5-MeO-DMT에 대한 억제 상수(K_i 값)는 사후 인간 뇌의 전두엽 피질에 위치한 5-HT2A 수용체에서 각각 37, 117 및 122 nM이다. 따라서, 실로신은 중간/강한 친화도를 나타내고, DMT 및 5-MeO-DMT는 5-HT2A 수용체에 대해 상대적으로 약한 친화도를 나타낸다.

[0141] 이전에 언급된 다른 정신 활성 화합물에 비해, 5-MeO-DMT는 5-HT1A 수용체에 대한 향상된 친화도를 나타내고, 이는 강력한 작용제로서 작용한다. 실로신 및 DMT의 경우, 5-MeO-DMT에 비해 5-HT2A 결합의 기여도가 증가하고, 후자는 3가지 화합물 중 5-HT2A에 비해 5-HT1A에 대해 가장 큰 차별적 친화도를 나타낸다. 따라서, 5-HT1A 결합은 다른 두 개의 화합물과 비교하여 5-HT2A 결합에 비해 5-MeO-DMT의 전체 효과에서 훨씬 더 큰 역할을 한다.

[0142] 5-HT1A 효현작용이 충동성 및 공격성을 감소시키는 반면, 5-HT2A 효현작용은 이들 동일한 특성을 단기간 증가시킬 수 있다고 보고되어 있다. 더욱이, 도파민 시스템은 조증에 기여하는 데 관여하고, 도파민 추진력 증가는 조증과 연결된다. LSD, 실로사이빈 및 DMT는 모두 5-MeO-DMT에 비해 다양한 도파민 수용체에 대해 증가된 친화도를 나타낸다.

[0143] LSD, 실로사이빈 또는 DMT와 같은 다른 환각제와 비교하여, 5-MeO-DMT는 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애, 예를 들어 주요 우울 장애[MDD], 산후 우울증[PPD], 지속성 우울 장애, 계절성 정동 장애 및 양극성 장애[BD], 예컨대 I형 양극성 장애 및 II형 양극성 장애; 정신병적 장애, 예컨대 조현병; 또는 인격 장애, 예컨대 조현형 인격 장애를 포함하는 정신장애 또는 신경계 장애를 앓고 있는 환자에서 조증 또는 경조증을 유발할 상당한 위험 없이 바람직하게는 본원에 기재된 것과 같은 투여 계획을 사용하여 환자에게 투여될 수 있다. 본 발명에 따라 치료되는 이러한 정신장애 또는 신경계 장애를 앓고 있는 환자는 치료 응급 조증 또는 경조증을 경험하지 않는다.

[0144] 정신 활성 물질 사용과 관련된 치료 응급 조증 또는 경조증의 보고가 많은 분량의 각각의 화합물(예를 들어, DMT/아야와스카, 실로사이빈, LSD)이 사용되었음을 나타내는 것으로 보임에 또한 주목한다.

[0145] 5-MeO-DMT의 순차적 상향 적정에 대한 본 발명자들의 접근법은 수반한 이상 사례 가능성으로 과도한 용량 투여의 위험을 유의미하게 감소시킨다.

[0146] 더욱 추가로, 치료 저항성 우울증[TRD]을 앓고 있는 환자에서 유례없는 경조증 사례의 항우울제에 의한 유발이 보고되었다(문헌[Bader, Cynthia D., and David L. Dunner. "Antidepressant-induced hypomania in treatment-resistant depression."Journal of Psychiatric Practice 13.4 (2007): 233-237]). 그러나, TRD 환자에서의 최근에 결론지어진 5-MeO-DMT 임상 시험은 경조증 유발의 증거를 나타내지 않았다.

[0147] 5-MeO-DMT는 다른 환각제보다 더 빠르게 종종 '우주와의 일체감'이라는 압도적인 느낌으로 절정에 달하는 '자아 상실'로 기재되는 최고의 경험, 즉 감정적 관점 변화를 특징으로 하는 경험을 유도할 수 있고, 급성 환각 효과의 지속기간이 짧다(예를 들어, 경구 실로사이빈 및 경구 LSD의 경우의 몇 시간과 비교하여 흡입 후 5분 내지 30분). 5-MeO-DMT의 이들 특징은 5-MeO-DMT 처리하에 휴지기 신경망[Resting State Network, RSN] 활성의 특정

변경에 의해 설명될 수 있는 개선된 치료 프로파일과 연관된다.

[0148] 더욱이, 5-MeO-DMT는 수용체에 대해 높은 친화도를 보여주는 5-HT7 수용체 작용제이다. 본 발명자들은 비특이적 결합을 추정하도록 재조합 인간 5-HT7 수용체, 방사성 리간드로서의 [^{3}H]LSD 및 세로토닌을 사용하여 2.3 nM의 K_i를 결정하였다.

[0149] 따라서, 위에 논의된 5-HT1A 및 5-HT2A 수용체 외에도, 5-MeO-DMT는 5-HT7 수용체와도 상호작용한다. 5-MeO-DMT는 이 수용체에서 작용제로서 역할을 하고, 높은 (나노몰) 결합 친화도를 보여준다.

[0150] 5-HT7 수용체는 신경발생, 시냅스생성 및 수지상 척추 형성에 중요한 역할을 한다. 이것은 무엇보다도 학습 및 기억과 같은 중심 과정, 수면 조절 및 일주기 리듬 및 통각과 연관된다.

[0151] 5-HT7 수용체는 특히 척수, 솔기핵, 시상, 시교차상핵을 포함하는 시상하부, 해마, 전전두엽 피질, 선조체 복합체, 편도체 및 소뇌의 푸르킨제 뉴런에서 발현된다.

[0152] 시교차상핵은 일주기 시간 체계의 중심 속도 조정자이다. 이것은 다양한 뇌 영역에서 일주기 리듬을 조정한다. 이 조정 중단은 질환 상태, 특히 수면 장애를 수반하는 질환 상태를 생성시킬 것이다. 수면 장애를 앓고 있는 환자에서, 휴지기 기능적 연결성 분석은 시교차상핵 및 기본 모드 신경망 내 영역 간의 기능적 연결성의 변경을 보여준다.

[0153] 시교차상핵에서 5-HT7 수용체의 발현은 수면/각성 주기의 조절에서 수용체의 기능에 해당한다. 본 발명자들은 이것이 수용체에 작용하는 5-MeO-DMT에 의한 수면 장애를 앓고 있는 환자의 치료를 허용한다고 고려한다.

[0154] 본 발명자들은 신경망의 기능적 연결성 '재설정' 및 신경가소성 효과를 수반하는 5-MeO-DMT의 약리학적 효과의 하나의 매개체로서 5-HT7 수용체에 5-MeO-DMT를 결합시키는 것이 수면 장애를 앓고 있는 환자의 치료에서 5-MeO-DMT의 유리한 효과에 기여한다고 고려한다.

[0155] 본 발명자들은 또한 신경망의 기능적 연결성 '재설정' 및 신경가소성 효과를 포함하는 5-MeO-DMT가 발휘하는 효과의 두 개의 매개체로서 5-HT7 수용체뿐만 아니라 5-HT1A 수용체에 5-MeO-DMT를 결합시키는 것이 인지 기능 장애, 불안, 정신운동 지연, 부정적 사고 또는 수면 장애와 같은 다른 증상 또는 병태를 앓고 있는 환자에게도 유리한 효과의 달성을 허용한다고 추가로 고려한다. 이는 본원에 언급된 연구에서 입증된 임상 결과에 의해 뒷받침된다.

[0156] 5-MeO-DMT의 또 다른 특징은 이의 짧은 반감기이다.

[0157] 5-MeO-DMT는 주로 모노아민 산화효소 A에 의해 매개되는 탈아미노화 경로를 통해 비활성화되고, 이것은 사이토크롬 P450 2D6(cytochrome P450 2D6, CYP2D6) 효소에 의해 O-탈메틸화된다.

[0158] 본 발명자들은 5-MeO-DMT의 약동학적 특성을 조사하고, 흡입된 5-MeO-DMT의 빠른 흡수 및 분포를 관찰하였고, 투여 중 및 투여 직후 최대 농도 및 약리학적 효과가 관찰되었다.

[0159] 흡입 후 5-MeO-DMT의 약동학적 특성의 분석은 혈장 농도가 매우 빠르게 감소한다는 것을 보여준다. 투여 후 이미 10분에, 농도가 Cmax의 10% 이하로 떨어지고, 2시간 후 이것은 Cmax의 1% 이하이고, 3시간 후 혈장에서 5-MeO-DMT가 더 이상 검출되지 않는다. 이는 시험된 전체 용량 범위(6 mg, 12 mg, 18 mg)에 걸쳐 적용된다. 1시간 내지 4시간의 시간 프레임 내에 반복 투여 시 축적이 관찰되지 않는다. 본원에 공개된 대로의 상향 적정은 축적으로 이어지지 않고 따라서 투여 후 예를 들어 10분, 2시간, 3시간에 혈장 농도가 더 높아지지 않을 것이다.

[0160] 5-MeO-DMT의 특성은 특히 정신장애 또는 신경계 장애를 앓고 있는 환자에 대해 사회적/정서적 위축 또는 분리 치료에 이 화합물이 특히 적합하게 한다.

[0161] 5-MeO-DMT의 특성은 하기에 더 자세히 논의된 것처럼 특정 용량 용법도 허용한다.

[0162] 본 발명에 따르면, 5-MeO-DMT의 동위원소 변이체 및 이의 약학적으로 허용되는 염도 사용할 수 있다. 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도가 언급될 때, 동위원소 변이체의 사용도 고려된다.

[0163] 이들 변이체는 특히 5-MeO-DMT의 중수소화 형태 및 이러한 형태의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0164] 5-MeO-DMT의 중수소화 형태는 이 동위원소의 자연 존재비를 기준으로 예상보다 더 높은 중수소 함량을 갖는 형태이다.

[0165] 5-MeO-DMT의 중수소화 형태는 특히 하나 이상의 정의된 수소 위치에 중수소가 도입된 형태이다.

[0166] 5-MeO-DMT의 중수소화 형태의 예로는 제한 없이 1-듀테리오-2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-N,N-다이메틸에탄아민, 1,1-다이듀테리오-2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-N,N-다이메틸에탄아민, 1,1,2,2-테트라듀테리오-2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-N,N-다이메틸에탄아민 및 N,N-다이메틸-2-[5-(트라이듀테리오메톡시)-1H-인돌-3-일]에탄아민을 포함한다.

[0167] 추가 예는 N 결합 메틸기의 하나 이상의 수소 위치에서 중수소가 도입된 5-MeO-DMT 형태를 포함한다. 더욱 추가 예는 하나 이상의 중수소 원자가 인돌 고리계의 수소 원자를 대체하는 5-MeO-DMT 형태를 포함한다. 위의 치환 패턴의 조합도 고려된다는 점에 더욱이 유의한다.

[0168] 이들 화합물의 제조 방법은 당해 분야에 알려져 있다.

[0169] 본 발명에 따르면, 5-MeO-DMT의 중수소화 형태의 혼합물, 하나 이상의 중수소화 형태와 비중수소화 5-MeO-DMT의 혼합물, 5-MeO-DMT의 중수소화 형태의 약학적으로 허용되는 염, 이러한 염의 혼합물뿐만 아니라 중수소화 5-MeO-DMT 및 비중수소화 5-MeO-DMT의 염의 혼합물도 사용할 수 있다.

[0170] 추가로 본 발명에 따르면, 중수소화 5-MeO-DMT 및 중수소화 5-MeO-DMT의 염은 해당 비중수소화 형태의 양과 동일 몰량으로 사용된다.

[0171] 본 발명에 따르면, 5-MeO-DMT의 전구약물 및 이러한 전구약물의 약학적으로 허용되는 염을 또한 사용할 수 있다. 이러한 5-MeO-DMT 전구약물은 대사적으로 5-MeO-DMT로 전환될 수 있다. 따라서, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도를 언급할 때, 이를 5-MeO-DMT 전구약물 또는 이의 염으로 대체할 수 있다.

[0172] 적절한 전구약물에서,인돌 모이어티의 1번 위치의 수소는 투여 후 분리할 수 있는 유기 모이어티로 치환된다.

[0173] 적합한 유기 모이어티의 예는 $-C(O)OR^1$, $-C(O)R^2$, $-CH(R^3)OR^4$, $-C(O)OCH(R^3)OC(O)R^4$, $-C(O)OCH(R^3)OC(O)OR^4$, $-CH(R^3)C(O)R^4$, $-CH(R^3)OC(O)R^4$, $-CH(R^3)OC(O)OR^4$가 있고, 여기서 R^1, R^2, R^3 및 R^4의 각각은 독립적으로 수소, 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 각각의 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 치환되거나 비치환된다.

[0174] 유기 모이어티의 바람직한 예는 $-CH(R^3)OC(O)R^4$ 및 $-C(O)OR^1$이 있고, 여기서 R^1, R^3 및 R^4는 위에 정의된다.

[0175] 전구약물, 특히 위 구조의 전구약물은 약학적으로 허용되는 염의 형태로도 사용될 수 있다.

[0176] 전구약물의 구체적인 예로는 5-MeO-DMT 카복시-아이소프로필 발리네이트가 있고, 특히 다이트라이플루오로아세테이트(1-(((S)-2-아미노-3-메틸뷰탄오일)옥시)-2-메틸프로필 3-(2-(다이메틸아미노)에틸)-5-메톡시-1H-인돌-1-카복실레이트 다이-트라이플루오로아세테이트) 및 5-MeO-DMT 메틸 피발레이트(3-(2-(다이메틸아미노)에틸)-5-메톡시-1H-인돌-1-일)메틸 피발레이트와 같은 염 형태가 바람직하다.

[0177] 본원에 논의된 것과 같은 전구약물의 제조 방법은 당해 분야에 알려져 있다.

[0178] 본 발명에 따르면, 전구약물을 10 mg/kg으로 경구 투여한 후 수컷 스프라그-다울리(Sprague-Dawley, SD) 래트에서 측정된 대사산물 5-MeO-DMT의 T_{max} 값은 바람직하게는 1시간 이하, 더 바람직하게는 0.7시간 이하 및 특히 0.5시간 이하이다.

[0179] 추가로 본 발명에 따르면, 5-MeO-DMT의 전구약물 및 5-MeO-DMT의 전구약물의 염은 상응하는 비전구약물 형태의 양과 동일 몰량으로 사용된다.

[0180] **투여 방식**

[0181] 치료 유효량의 5-MeO-DMT는 흡입, 비강 투여, 협측 투여 또는 설하 투여에 의해 투여된다. 이들 경로를 통한 투여는 빠른 작용 시작을 보장할 수 있다. 가장 바람직한 투여 경로는 흡입에 의한 투여이다. 바람직하게는, 치료 유효량의 5-MeO-DMT의 흡입은 단일 호흡으로 발생한다.

[0182] 비강 투여의 경우, 5-MeO-DMT는 미처리 물질 또는 비강 투여용 제형의 형태로 이용될 수 있고, 이의 예는 당해 분야에 알려져 있다. 비강 투여의 경우, 5-MeO-DMT는 약학적으로 허용되는 염, 바람직하게는 하이드로브로마이드 염으로 또는 약학적으로 허용되는 염, 바람직하게는 하이드로브로마이드 염의 제형의 형태로 이용될 수 있다. 적절한 장치의 예는 당해 분야에 알려져 있다.

[0183] 협측 투여 또는 설하 투여는 또한 자체 또는 예를 들어 당해 분야에 일반적으로 알려진 정제, 필름, 스프레이, 크림과 같은 제형의 형태의 5-MeO-DMT의 약학적으로 허용되는 염, 바람직하게는 하이드로브로마이드 염에 의존할 수 있다.

[0184] 특히 에어로졸의 흡입에 의해 투여한다. 이러한 에어로졸은 (a) 약학적으로 허용되는 가스; (b) 5-메톡시-N,N-다이메틸트립타민(5-MeO-DMT) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 에어로졸 입자를 포함하고, 에어로졸은 약 0.5 mg/l 내지 약 18 mg/l, 예컨대 약 0.5 mg/l 내지 약 12.5 mg/l, 바람직하게는 약 1.3 mg/l 내지 약 10 mg/l, 특히 약 2 mg/l 내지 약 9 mg/l의 에어로졸 입자 질량 밀도를 갖는다. 약학적으로 허용되는 가스는 바람직하게는 공기이다.

[0185] 에어로졸 입자는 바람직하게는 1 중량% 미만의 불순물, 특히 0.5 중량% 미만의 불순물을 함유한다. 이들은 더욱이 바람직하게는 에어로졸 형성 중 화학 반응의 결과로서 5-MeO-DMT의 화학 변형으로 생긴 0.5 중량% 미만의 5-MeO-DMT 분해 생성물, 특히 0.2 중량% 미만의 5-MeO-DMT 분해 생성물을 함유한다.

[0186] 추가로 바람직한 양태에서, 에어로졸은 본질적으로 (a) 공기; (b) 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 에어로졸 입자로 이루어진다.

[0187] 에어로졸 입자는 바람직하게는 유리 염기 형태의 5-MeO-DMT를 함유한다.

[0188] 에어로졸은 바람직하게는 3 μm 미만 및 0.1 μm 초과의 질량 중위 공기역학적 직경, 특히 2 μm 미만 및 0.1 μm 초과의 질량 중위 공기역학적 직경을 특징으로 한다.

[0189] 에어로졸은 a) 고체 지지체상에 구성된 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 박층을 열 에너지에 노출시키고, b) 공기를 5-MeO-DMT의 박층 위에 통과시켜 에어로졸 입자를 생산함으로써 생성될 수 있다. 박층은 약 10 μm 미만, 특히 약 7.5 μm 미만의 두께를 가질 수 있다. 이것은 약 0.1 μm 내지 약 10 μm 범위, 특히 약 0.3 μm 내지 약 7.5 μm 범위의 두께를 가질 수 있다.

[0190] 고체 지지체상에 구성된 5-MeO-DMT의 박층은 박층 위를 통과하는 공기를 통해 열 에너지에 노출될 수 있다. 또는, 고체 지지체상에 구성된 5-MeO-DMT의 박층은 고체 지지체를 통해 열 에너지에 노출될 수 있다.

[0191] 박층 위로 통과하는 공기는 약 180 ℃ 내지 약 260 ℃ 범위의 온도를 가질 수 있다. 박층 위로 통과하는 공기는 특히 약 210 ℃의 온도를 가지고 약 15초의 기간 동안 약 12 l/분의 속도로 박층 위로 통과할 수 있다.

[0192] 에어로졸 입자는 약 3 리터 이하의 부피, 특히 약 1 리터 내지 약 3 리터의 부피, 예컨대 약 2 리터 내지 약 3 리터의 부피로 함유될 수 있다. 이것은 바람직하게는 단일 흡입을 통해 환자에게 전달된다.

[0193] 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 의학적 맥락에서 흡입에 적합한 형태로 제공된다. 5-MeO-DMT 및 약학적으로 허용되는 염은 에어로졸 형태로 제공된다. 단일 흡입을 통해 치료 유효 용량의 에어로졸이 환자에게 투여될 수 있도록 이들 에어로졸은 적절한 에어로졸 입자 질량 밀도를 갖는다.

[0194] 본 발명에서 유용한 에어로졸은 열 에너지를 사용하여 형성될 수 있다. 열 에너지를 사용하여 화합물의 에어로졸을 형성할 때, 특히 에어로졸이 폐를 통해 환자에게 그 화합물을 전신적으로 전달하기 위해 사용되면 안전하고 효율적이고 예측 가능한 에어로졸화에 적합한 조건을 예측하는 것은 매우 어렵다. 이러한 맥락에서 관련 변수에는 a) 화합물의 용량, b) 그 화합물이 에어로졸화에 사용될 수 있는 형태학적 상태(예를 들어, 결정 형태 또는 박막 형태), c) 화합물이 노출되는 열 에너지의 양(노출 온도 및 지속기간에 의해 정의됨) 및 d) 에어로졸을 생성하기 위해 도입되는 공기의 부피(공기 흐름의 흐름 속도 및 지속기간에 의해 정의됨)를 포함한다.

[0195] 본원에 기재된 조성물 및 방법은 흡입을 통해 환자에게 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 안전하고 효율적이고 예측 가능한 전신 전달을 하기 위한 것이다. '안전하다'는 것은 에어로졸 입자가 매우 소량의 불순물 및 5-MeO-DMT 분해 생성물만을 함유해야 한다는 것을 의미하고, '효율적이다'는 것은 용량이 정의된 정도로 에어로졸화되고, 바람직하게는 거의 완전하거나 완전하게 에어로졸이 주로 폐포에서의 흡수를 통해 폐를 통해 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 전신적으로 전달하는 데 바람직한 물성을 가짐을 의미하고, 환자가 단일 흡입(즉, 심호흡 1회 이내)에서 에어로졸을 흡입할 수 있다는 것을 의미하고, '예측 가능하다'는 것은 분해 생성물의 양, 에어로졸화 정도 및 에어로졸의 물성에 변동성이 거의 없거나 전혀 없어야 한다는 것을 의미한다.

[0196] 적절한 에어로졸은 a) 고체 지지체에 박층으로서 치료 유효량의 5-MeO-DMT를 제공하고, b) 5-MeO-DMT 박층을 짧은 시간 기간 동안 상승된 제어 온도에 노출시키고, c) 에어로졸이 형성되도록 제어된 양의 공기를 제공함으로

써 달성될 수 있다.

[0197] 치료 유효량의 5-MeO-DMT의 전달을 위한 조성물은 에어로졸을 포함할 수 있고, 여기서 에어로졸은 a) 고체 지지체상에 구성된 5-MeO-DMT의 박층을 열 에너지에 노출시키고, b) 5-MeO-DMT의 박층 위로 공기를 통과시킴으로써 형성되고, 여기서 상기 에어로졸은 하기 특징 중 하나 이상을 갖는다, 1) 이것은 3 마이크론 미만의 질량 중위 공기역학적 직경을 특징으로 하는 에어로졸 입자를 함유하고, 2) 이것은 1 중량% 미만의 불순물 및 0.5% 미만의 5-MeO-DMT 분해 생성물을 특징으로 하는 에어로졸 입자를 함유하고, 3) 이것은 단일 흡입을 통해 환자에게 전달될 수 있다.

[0198] 단일 흡입을 통해 환자에게 전달할 수 있는 에어로졸 부피에서, 1 중량% 미만의 불순물 및 0.5 중량% 미만의 5-MeO-DMT 약물 분해 생성물을 갖는, 3 마이크론 미만의 질량 중위 공기역학적 직경을 특징으로 하는 에어로졸 입자의 생성은 a) 5-MeO-DMT의 박층에 함유된 5-MeO-DMT의 용량, b) 5-MeO-DMT의 얇은 층의 두께, c) 5-MeO-DMT의 박층이 노출되는 열 에너지(노출 온도 및 지속기간에 의해 정의됨) 및 d) 5-MeO-DMT의 박층 위로 통과하는 공기의 총량(공기흐름 속도 및 공기흐름 지속기간에 의해 정의됨)을 정의함으로써 달성된다.

[0199] 바람직하게는, 5-MeO-DMT의 박층은 박층 위를 통과하는 공기를 통해 열 에너지에 노출되고, 이 경우 공기는 가열된다. 박층 위를 통과하는 가열된 공기는 약 180 ℃ 내지 약 260 ℃ 범위의 온도를 가질 수 있다. 박층 위를 통과하는 공기는 특히 약 210 ℃의 온도를 가질 수 있다.

[0200] 또는, 5-MeO-DMT의 박층은 고체 지지체를 통해 열 에너지에 노출되고, 이 경우 박층 위로 통과하는 공기는 가열되지 않지만 고체 지지체는 가열된다. 가열된 고체 지지체는 약 180 ℃ 내지 약 420 ℃의 범위의 온도를 가질 수 있다.

[0201] 바람직하게는, 고체 지지체상에서 박층의 형성에 사용되는 5-MeO-DMT는 적어도 99%, 바람직하게는 적어도 99.5%의 순도로 고도로 순수하다.

[0202] 바람직하게는, 고체 지지체상에 구성된 5-MeO-DMT의 박층에 함유된 5-MeO-DMT의 용량은 약 1 mg 내지 약 25 mg, 바람직하게는 약 2 mg 내지 약 20 mg, 더 바람직하게는 약 4 mg 내지 약 20 mg이다. 유용한 특정 양은 예를 들어 약 4 mg, 약 6 mg, 약 8 mg, 약 10 mg, 약 12 mg, 약 14 mg, 약 16 mg, 약 18 mg 및 약 20 mg이다. 바람직한 특정 양은 예를 들어 약 6 mg, 약 12 mg 및 약 18 mg이다.

[0203] 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공되는 고체 지지체는 다양한 형상을 가질 수 있다. 이러한 형상의 예는 직경 1.0 mm 미만의 원통형, 두께 1.0 mm 미만의 상자형 및 작은(예를 들어, 1.0 mm 미만 크기) 기공에 의해 투과된 실제로 임의의 형상을 제한 없이 포함한다. 바람직하게는, 고체 지지체는 큰 표면 대 부피 비율(예를 들어, 미터당 100 초과) 및 큰 표면 대 질량 비율(예를 들어, 그램당 1 cm^2 초과)을 제공한다.

[0204] 한 가지 형상의 고체 지지체를 상이한 특성을 갖는 또 다른 형상으로도 변형할 수 있다. 예를 들어, 0.25 mm 두께의 평평한 시트는 미터당 대략 8,000의 표면 대 부피 비율을 갖는다. 시트를 직경 1 cm의 중공 실린더에 압연하는 것은 원래 시트의 높은 표면 대 질량 비율을 유지하지만 더 낮은 표면 대 부피 비율(미터당 약 400)을 갖는 지지체를 생산한다.

[0205] 고체 지지체를 구성하기 위해 다수의 상이한 재료가 사용된다. 이러한 재료 종류는 금속, 무기 재료, 탄소질 재료 및 중합체를 제한 없이 포함한다. 다음은 재료 종류의 예이다. 알루미늄, 은, 금, 스테인리스 스틸, 구리 및 텅스텐; 실리카, 유리, 실리콘 및 알루미나; 흑연, 다공성 탄소, 탄소 얀 및 탄소 펠트; 폴리테트라플루오로에틸렌 및 폴리에틸렌 글라이콜. 재료와 코팅된 변형 재료의 조합도 사용된다.

[0206] 알루미늄이 고체 지지체로 사용되는 경우, 알루미늄 호일이 적합한 재료이다. 실리카, 알루미나 및 실리콘 기반 재료의 예는 무정질 실리카 S-5631(Sigma, 미주리주 세인트루이스), BCR171(Aldrich(미주리주 세인트루이스)로부터의 2 m^2/g 초과의 정의된 표면적의 알루미나) 및 반도체 산업에 사용되는 실리콘 웨이퍼를 포함한다. 탄소 얀 및 펠트는 American Kynol, Inc.(뉴욕주 뉴욕)에서 입수 가능하다.

[0207] 바람직하게는, 고체 지지체상에 구성된 5-MeO-DMT의 박층의 두께는 약 10 μm 미만, 특히 약 7.5 μm 미만이다. 이것은 약 0.1 μm 내지 약 10 μm 범위, 특히 0.3 μm 내지 7.5 μm 범위의 두께를 가질 수 있다.

[0208] 바람직하게는 5-MeO-DMT의 박층 위로 통과하는 공기의 총량은 분당 약 6 리터 내지 분당 약 40 리터, 바람직하게는 분당 약 8 리터 내지 분당 약 16 리터의 흐름 속도에 의해 정의되고, 공기흐름의 지속기간은 에어로졸의 총 부피가 약 3 리터를 초과하지 않고, 바람직하게는 약 1 리터 내지 3 리터, 예컨대 2 리터 내지 3 리터이도록

선택된다. 예를 들어, 분당 약 6 리터의 공기흐름 속도에서, 공기흐름의 지속기간은 약 30초 미만이어야 한다. 유용한 특정 공기흐름 속도 및 지속기간은 분당 약 12 리터 및 약 15초이고, 이는 약 3 리터의 에어로졸 부피로 이어진다. 또 다른 유용한 특정 공기흐름 속도 및 지속기간은 분당 10 리터 및 약 15초이고, 이는 약 2.5 리터의 에어로졸 부피로 이어진다. 또 다른 유용한 특정 공기흐름 속도 및 지속기간은 분당 8 리터 및 약 15초이고, 이는 약 2 리터의 에어로졸 부피로 이어진다. 또 다른 유용한 특정 공기흐름 속도 및 지속기간은 분당 10 리터 및 약 12초이고, 이는 약 2 리터의 에어로졸 부피로 이어진다.

[0209] 에어로졸 형성 속도는 0.1 mg/초 초과이다.

[0210] 에어로졸은 약 0.5 mg/l 내지 약 18 mg/l, 예컨대 약 0.5 mg/l 내지 약 12.5 mg/l, 바람직하게는 약 1.3mg/l 내지 약 10 mg/l, 특히 약 2 mg/l 내지 약 9 mg/l의 에어로졸 입자 질량 밀도를 갖는다.

[0211] 5-MeO-DMT 에어로졸 입자는 3 마이크론 미만 및 0.1 마이크론 초과, 바람직하게는 2.5 마이크론 미만 및 0.1 마이크론 초과, 가장 바람직하게는 2 마이크론 미만 및 0.1 마이크론 초과의 질량 중위 공기역학적 직경을 특징으로 한다. 5-MeO-DMT 에어로졸 입자는 1 중량% 미만의 불순물, 바람직하게는 0.5 중량% 미만의 불순물을 특징으로 한다.

[0212] 5-MeO-DMT 에어로졸 입자는 0.5 중량% 미만의 5-MeO-DMT 분해 생성물, 바람직하게는 0.2 중량% 미만의 5-MeO-DMT 분해 생성물을 특징으로 한다.

[0213] 치료 유효량의 5-MeO-DMT의 전달을 위한 조성물은 에어로졸을 포함할 수 있고, 여기서 에어로졸은 a) 15초의 지속기간 동안 박층 위로 가열된 공기를 통과시킴을 통해 210 ℃의 온도로 고체 지지체상에 5 마이크론 두께 미만의 박층으로 구성된 12 mg 5-MeO-DMT의 용량을 노출시킴으로써 형성되고, 여기서 상기 에어로졸은 하기 특징 중 하나 이상을 갖는다. 1) 이것은 3 마이크론 미만의 질량 중위 공기역학적 직경을 특징으로 하는 에어로졸 입자를 함유하고, 2) 이것은 1% 미만의 불순물 및 0.5 중량% 미만의 5-MeO-DMT 분해 생성물을 특징으로 하는 에어로졸 입자를 함유하고, 3) 이것은 단일 흡입을 통해 환자에게 전달될 수 있다.

[0214] 본 발명에 정의된 에어로졸 특징 및 에어로졸화 조건을 알고 있는 숙련자는 적절한 기화 장치 또는 시스템을 확인할 수 있고, 이는 필요한 에어로졸 특징으로 이어진다. 이러한 적절한 기화 장치 또는 시스템의 예로는 예를 들어, 점적 패드를 갖는 연관 투여 캡슐이 있는 Volcano Medic Vaporization System(Storz & Bickel, 독일; EP 0 933 093 B1 및 EP 1 884 254 B1 및 등록 공동체 디자인권 003387299-0001에 공개된 것과 같음) 및 Staccato 장치(Alexza Pharmaceuticals, 미국 마운틴 뷰; 예를 들어, US 7,458,374 B2, US 9,370,629 B2 및 US 9,687,487 B2에 공개된 것과 같음)가 있다. 생성된 에어로졸은 풍선에서 수집되고 환자가 풍선에서 흡입할 수 있다.

[0215] **투여 요법**

[0216] 본 발명은 또한 용량 범위, 특정 용량뿐만 아니라 투여 요법(투여 계획)을 제공한다.

[0217] 본 발명은 부분적으로 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 투여 후 급성기 동안 최고의 환각 경험의 발생이 인과 관계로 또는 적어도 근본적이고 알려지지 않은 치료 메커니즘에 대한 대리 행동 마커로서 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 위에 정의된 양태 중 하나 이상을 앓고 있는 환자에서 이의 치료 이익을 유발한다는 본 발명자들의 결론에 기초한다.

[0218] 그 결과, 이전에 시험된 환각제 및 투여 요법과 비교하여 더 많은 비율의 환자에서 더 빠르게 그리고 개별 환자에서 더 우수한 재현성으로 최고 경험을 달성하는 것은 더 우수한 치료 프로필로 이어질 것이다.

[0219] 추가로, 본 발명은 또한, 5-MeO-DMT의 짧은 작용 지속기간 및 관련 내성의 부재(즉, 재투여 후 환각 효과가 감소하거나 나타나지 않음)에 의존하고, 이를 기반으로 빈번한 재투여(예컨대, 일일 1회 초과 또는 매일)에 의해 투여 요법이 가능하게 하며, 이는 최고 경험의 발생률을 증가시키도록 설계되어 치료 이익을 증가시킨다. 단기간 내 이러한 반복 투여는 또한 과다투여 위험을 감소시키는 개체 내 용량 최적화를 허용하고, 이 위험은 그렇지 않으면 세로토닌 증후군, 나중의 시점에 경험의 회상과 같은 부정적인 정신 반응, 조증 또는 경조증의 유발, 또는 변경된 상태의 기억이 거의 없거나 전혀 없는 덜 의미 있는 환각 경험(소위 '화이트 아웃')과 같은 신체 부작용으로 이어질 수 있다. 추가로, 저용량으로 시작하는 것은 환자가 전반적으로 환각 경험에 익숙해질 수 있게 하고, 더 높은용량에서 더 강한 증상이 발생하는 것에 대비하게 하고, 이는 이 더 높은 용량에서 경험에 긍정적으로 영향을 미칠 것이다. 또한, 저용량으로 치료를 개시할 수 있다는 전망은 치료 접근법의 환자 수용도를 증가시키고 환자 집단 수준에 대한 전반적 순응률을 개선할 것이다.

[0220] 속도를 증가시키고 최고 경험의 재현성을 맞추고, 치료 효과를 개선하고 부작용을 감소시키고 순응률을 개선하기 위한 목적을 위한 세로토닌성 환각제의 빈번한 재투여는 환각 효과의 지연 발생 및 긴 지속기간으로 인해 그리고 며칠 동안 지속할 수 있는 신속한 내성의 발생(즉, 재투여 후 환각 효과가 감소하거나 없음)으로 인해 다른 환각제에 의해서는 가능하지 않을 수 있다.

[0221] 사회적/정서적 위축 또는 분리를 앓는 본원에 정의된 것과 같은 환자는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 투여에 의해 치료된다.

[0222] 바람직한 구현예에서, 5-MeO-DMT는 단독요법으로 투여되고, 즉 환자는 사회적/정서적 위축 또는 분리에 대한 임의의 다른 치료를 받지 않는다.

[0223] 본원에 정의된 것과 같이, 사회적/정서적 위축 또는 분리를 앓고 있는 환자에게 투여되는 5-MeO-DMT의 용량은 약 1 mg 내지 약 25 mg 범위, 또는 이들 내 범위의 임의의 양, 바람직하게는 약 2 mg 내지 약 20 mg, 더 바람직하게는 약 4 mg 내지 약 20 mg이다. 유용한 특정 양은 예를 들어 약 4 mg, 약 6 mg, 약 8 mg, 약 10 mg, 약 12 mg, 약 14 mg, 약 16 mg, 약 18 mg 및 약 20 mg이다. 환자는 또한 하이드로브로마이드 염과 같이 5-MeO-DMT의 약학적으로 허용되는 염의 동일 몰량으로 치료될 수 있다. 본 명세서에서 '약 1 mg 내지 약 25 mg'과 같이 범위가 기재될 때 본 발명자들이 그 범위 내의 모든 이산 값을 고려하고, 단순히 간결함을 목적으로 이 중 일부가 구체적으로 언급되지만 이들 모두가 구체적으로 언급되지는 않는다는 점에 유의한다.

[0224] 바람직한 구현예에서, 본원에서 정의된 것과 같이, 치료 유효량의 5-MeO-DMT에 의한 사회적/정서적 위축 또는 분리를 앓고 있는 환자의 치료를 위한 개선된 방법은 5-MeO-DMT 투여 후 약 2시간 이내에 임상 반응의 발생을 포함한다.

[0225] 바람직한 구현예에서, 본원에서 정의된 것과 같이, 치료 유효량의 5-MeO-DMT에 의한 사회적/정서적 위축 또는 분리를 앓고 있는 환자의 치료를 위한 개선된 방법은 5-MeO-DMT 투여 후 약 2시간 이내, 5-MeO-DMT 마지막 투여 후 적어도 약 6일까지, 바람직하게는 5-MeO-DMT 마지막 투여 후 적어도 약 14일까지, 보다 바람직하게는 5-MeO-DMT 마지막 투여 후 적어도 약 28일까지 일어난 임상 반응을 포함하는 임상 반응의 지속성을 포함한다.

[0226] 바람직한 구현예에서, 본원에서 정의된 것과 같이, 치료 유효량의 5-MeO-DMT에 의한 사회적/정서적 위축 또는 분리를 앓고 있는 환자의 치료를 위한 개선된 방법은 단일 용량 초과의 5-MeO-DMT의 투여를 포함한다.

[0227] 바람직한 구현예에서, 이 단회 용량 초과의 5-MeO-DMT가 하나 이상의 치료 블록에서의 환자에게 투여되고, 각각의 블록은 2회 내지 7회 투여로 이루어지고, 각각의 치료 블록 내의 각각의 투여 사이는 약 1시간 이상 및 약 24시간 이하이고, 한 치료 블록의 종료와 다음 치료 블록의 시작 사이는 약 6일 이상이다.

[0228] 보다 훨씬 바람직한 구현예에서, 이 단회 용량 초과의 5-MeO-DMT가 하나 이상의 치료 블록에서의 환자에게 투여되고, 각각의 블록은 1회 내지 3회 투여로 이루어지고, 각각의 치료 블록 내의 각각의 투여 사이는 약 24시간이고, 한 치료 블록의 종료와 다음 치료 블록의 시작 사이는 약 6일 이상이다.

[0229] 가장 바람직한 구현예에서, 이 단일 용량 초과의 5-MeO-DMT가 하나 이상의 치료 블록에서의 환자에게 투여되고, 각각의 블록은 1회 내지 3회 투여로 이루어지고, 각각의 치료 블록 내의 각각의 투여 사이는 약 1시간 내지 4시간, 바람직하게는 1시간 내지 2시간이고, 한 치료 블록의 종료와 다음 치료 블록의 시작 사이는 약 6일 이상이다.

[0230] 일 구현예에서, 각각의 투여 및 각각의 치료 블록에서 개별 환자에게 투여되는 5-MeO-DMT의 용량은 그 개별 환자에 대해 일정하고, 약 1 mg 내지 약 25 mg, 바람직하게는 약 2 mg 내지 약 20 mg, 보다 바람직하게는 약 4 mg 내지 약 20 mg에서 선택된다. 유용한 특정 양은 예를 들어 약 4 mg, 약 6 mg, 약 8 mg, 약 10 mg, 약 12 mg, 약 14 mg, 약 16 mg, 약 18 mg 및 약 20 mg이다.

[0231] 바람직한 구현예에서, 개별 환자에게 투여되는 5-MeO-DMT의 용량은 각각의 치료 블록 내의 제1 투여를 위해 약 2 mg 내지 약 8 mg에서 선택된 후, 20 mg에 도달되거나 그 치료 블록 내의 모든 투여가 투여될 때 중 더 이른 때까지 각각의 치료 블록 내의 각각의 후속 투여와 함께 증가한다.

[0232] 보다 훨씬 바람직한 구현예에서, 개별 환자에게 투여되는 5-MeO-DMT의 용량은 각각의 치료 블록 내의 제1 투여를 위해 약 2 mg 내지 약 8 mg에서 선택된 후, 20 mg에 도달되거나 그 치료 블록 내의 모든 투여가 투여될 때까지 또는 환자가 최고의 환각 경험을 경험할 때까지 또는 감독 의사가 관찰된 부작용에 기초하여 추가 용량 증가가 부적절하다고 결정할 때 중 더 이른 때까지 각각의 치료 블록 내의 각각의 후속 투여로 증가한다.

[0233] 후속 투여에 대한 용량이 증가하는 구현예에 대해, 다음 투여에 대한 용량은 이전 투여의 용량에 대해 약 2 mg 내지 약 10 mg, 바람직하게는 약 4 mg 내지 약 8 mg, 가장 바람직하게는 약 6 mg을 추가하여 결정된다. 예를 들어, 제1 투여의 용량이 6 mg이었고 용량 증가가 6 mg이면, 이전에 언급된 중단 기준 중 하나에 도달되지 않는 한, 제2 투여의 용량은 12 mg일 것이다. 바람직하게는, 제3 투여에 대한 용량은 18 mg일 것이다.

[0234] 바람직한 구현예에서, 각각의 치료 블록에서의 개별 환자에게 투여되는 5-MeO-DMT의 용량은 제1 투여를 위해 약 2 mg 내지 약 8 mg에서 선택된 후, 환자가 그 치료 블록 내에서 이미 최고의 환각 경험을 경험하였거나 감독 의사가 관찰된 부작용에 기초하여 추가 용량 증가가 부적절하다고 결정하지 않는 한, 제2 투여를 위해 약 8 mg 내지 약 14 mg 및 제3 투여를 위해 약 14 mg 내지 약 20 mg에서 선택된 용량으로 증가한다. 제1 투여, 제2 투여 및 제3 투여에 대한 유용한 특정 양은 예를 들어 약 6 mg, 약 12 mg 및 약 18 mg이다.

[0235] 추가로 바람직한 구현예에서, 개별 환자에게 투여되는 5-MeO-DMT의 용량은 제1 치료 블록의 제1 투여를 위해 약 2 mg 내지 약 8 mg에서 선택된 후, 20 mg에 도달되거나 그 치료 블록 내의 모든 투여가 투여될 때까지 또는 환자가 최고의 환각 경험을 경험할 때까지 또는 감독 의사가 관찰된 부작용에 기초하여 추가 용량 증가가 부적절하다고 결정할 때 중 더 이른 때까지 그 제1 치료 블록 내의 각각의 후속 투여로 증가하고, 그 제1 치료 블록에서 가장 높은 용량은 모든 후속 치료 블록 및 그 후속 치료 블록 내의 투여에 대한 용량으로 사용된다. 예를 들어, 제1 치료 블록에서의 가장 높은 용량이 18 mg이면, 환자가 그 용량에서 최고의 환각 경험을 하였기 때문에, 모든 후속 치료 블록 및 그 후속 치료 블록 내의 투여에 대한 용량은 18 mg일 것이다.

[0236] 가장 바람직한 구현예에서, 개별 환자에게 투여되는 5-MeO-DMT의 용량은 제1 치료 블록의 제1 투여를 위해 약 2 mg 내지 약 8 mg에서 선택된 후, 환자가 그 치료 블록 내에서 이미 최고의 환각 경험을 경험하였거나 감독 의사가 관찰된 부작용에 기초하여 추가 용량 증가가 부적절하다고 결정하지 않는 한, 제1 치료 블록의 제2 투여를 위해 약 8 mg 내지 약 14 mg 및 제1 치료 블록의 제3 투여를 위해 약 14 mg 내지 약 20 mg에서 선택된 용량으로 증가하고, 그 제1 치료 블록에서 가장 높은 용량은 모든 후속 치료 블록 및 그 후속 치료 블록 내의 투여에 대한 용량으로 사용된다. 제1 치료 블록에서 제1 투여, 제2 투여 및 제3 투여에 대한 유용한 특정 양은 예를 들어 약 6 mg, 약 12 mg 및 약 18 mg이다.

[0237] 5-MeO-DMT의 약학적으로 허용되는 염이 모든 위의 투여 요법에 사용될 수 있고, 동일 몰량이 사용된다고 가정하여 유리 염기의 명시된 중량으로부터 투여하고자 하는 염의 적절한 중량이 계산될 수 있는 것으로 이해된다.

[0238] 본 발명에 따르면, 5-MeO-DMT는 바람직하게는 MAO 억제제와 함께 투여되지 않는다.

[0239] 환자에서 '최고의 환각 경험'의 발생은 (문헌[Barrett FS, J Psychopharmacol. 2015;29(11):1182-90]에 기재된 것과 같이) 30개의 항목의 개정 신비 체험 설문지[30-item revised Mystical Experience Questionnaire, MEQ-30]의 네 개의 하위 척도(신비, 긍정적 기분, 시간과 공간의 초월 및 형언할 수 없음)의 각각에서 가능한 최대 점수의 적어도 60%의 달성을 통해 식별될 수 있다.

[0240] 환자에서 '최고의 환각 경험'의 발생은 또한 (문헌[Roseman L et al., Front Pharmacol. 2018; 8:974]에 기재된 것과 같이) 변성 의식 상태[Altered States of Consciousness, ASC] 설문지의 대양같은 무경계[Oceanic Boundlessness, OBN] 차원의 가능한 최대 점수의 적어도 60%의 달성을 통해 식별될 수 있다.

[0241] 본 발명에 따르면, 환자에서 '최고의 환각 경험'의 발생은 다음의 세 개의 문항에 대해 환자가 0 내지 100으로 점수화한 답을 평균한 최고의 환각 경험 설문지[Peak Psychedelic Experience Questionnaire, PPEQ]로도 칭하는 최고 경험 척도[Peak Experience Scale, PES] 총점에서 적어도 75점을 획득하여 바람직하게 식별된다. 1. 경험이 얼마나 강렬하였나, 2. 통제력을 어느 정도 잃었나, 3. 경험이 얼마나 심오하였나(즉, 깊고 중요한가)?

[0242] **사회적/정서적** 위축 **또는 분리 및 수면 장애의 치료**

[0243] 수면 장애는, 특발성이든 또는 예를 들어 정신장애 또는 신경계 장애와 같은 의학적 병태의 맥락에서 발생하든, 수면 질, 시기 또는 지속기간에 영향을 미치는 병태를 지칭한다. 이것은 사람이 깨어 있는 동안 제대로 기능하는 사람의 능력에 영향을 미치고, 높은 부정적 감정 및 낮은 긍정적인 감정의 패턴과 연관된다.

[0244] 급속 안구 운동[rapid eye movement, REM] 수면 및 비REM 수면의 2가지의 기본 수면 유형이 있다. 비REM 수면을 네 개의 단계(I-IV)로 나눌 수 있다. 이들 비REM 단계는 증가하는 수면 깊이에 해당한다. 비REM 수면 및 REM 수면은 매일 밤 정상적인 인간 수면의 4주기 내지 5주기의 각각 동안 교대한다. 밤의 초반 동안, 비REM 수면은 더 깊고 특히 수면의 첫 번째 주기 내에서 불균형적으로 많은 시간을 차지한다. 밤이 진행되면서, 비REM 수면은 얕아지고, 각각의 주기 중 더 많은 것이 REM 수면에 배정된다.

[0245] 정상적인 건강한 수면은 위에 설명한 것처럼 밤새 엄격하게 규제된 순서로 연속적으로 진행되는 상이한 단계로 이루어진다.

[0246] 이 엄격한 규제의 중단은 수면 장애를 발생시킨다.

[0247] 일반 형태의 수면 장애는 수면 개시 및 유지 장애(불면증), 과다 수면 장애(수면과다증), 수면-각성 일정 장애(일주기 리듬 장애), 수면, 수면 단계 또는 부분 각성과 연관된 기능장애(사건수면), 수면 중 호흡 장애를 특징으로 하는 장애(수면 관련 호흡 장애) 및 수면 중 비정상 운동을 특징으로 하는 장애(수면 관련 운동 장애)를 포함한다. 피로는 또한 넓은 의미에서 수면 장애로 여겨질 수 있다.

[0248] 불면증은 사람들이 잠들거나 잠든 채 있는 데 어려움을 갖는 수면 장애이다. 불면증이 있는 사람은 잠들기 어렵고/어렵거나, 밤 중에 자주 깨어 다시 잠들기 어렵고/어렵거나, 아침에 너무 일찍 일어나고/일어나거나, 상쾌하지 않은 수면을 취하고/취하거나, 수면 불량으로 인해 피로, 졸음, 기분 문제, 집중 문제, 직장 또는 운전 중 사고 등과 같이 낮에 적어도 한번의 문제를 갖는다.

[0249] 수면과다증은 과도한 주간 졸음 및/또는 연장된 야간 수면을 특징으로 한다. 잠에 취한 상태는 또한 수면과다증 환자에서 발견되는 증상이다. 수면에서 깨어남으로 전환하는 데 어려움이 있다. 잠에 취한 상태를 경험하는 개체는 혼란, 방향감각 상실, 느림 및 반복적인 수면 복귀에 의해 깨어남을 보고한다.

[0250] 일주기 리듬 장애는 개체의 내부 일주기 리듬의 변화로 인한 또는 일주기 리듬과 원하는 또는 필요한 업무 또는 사회 일정 간의 어긋남으로 인한 만성 수면 장애 또는 반복적 수면 장애를 특징으로 한다. 이 비동기성은 일시적이거나 지속적일 수 있다. 뒤따른 임상 상황은 불면증 및 수면과다증 둘 다의 구성요소를 조합한다. 수면 기간은 보통 짧아지고 중단되고, 원하는 깨어 있는 상태 동안의 수행 능력이 손상되고, 정기적인 수면 일정으로 복귀하는 일시적 기회를 놓치게 된다.

[0251] 사건수면은 잠들기 전, 잠든 동안 또는 수면과 각성 사이의 각성 기간 동안 사람들이 경험하는 비정상적인 행동 또는 생리적 활동(예컨대, 몽유병 또는 악몽)을 특징으로 하는 다양한 형태의 수면 장애를 나타낸다. 특징, 중증도 및 빈도의 면에서 상당한 차이가 있다. 사건수면은 수면 질을 손상시킬 수 있다.

[0252] 수면 관련 호흡 장애는 수면 동안 비정상적이고 어려운 호흡을 특징으로 한다. 호흡은 호흡 근육 및 뇌의 통합 행동에 크게 의존하는 복잡한 과정이다. 수면 및 혈중 산소 및 이산화탄소 균형에 대한 잠재적으로 심각한 영향으로, 이들 수면 장애는 만성 코골이, 수면 무호흡증, 수면 관련 저호흡 및/또는 저산소혈증으로 나타난다. 이들 장애 중 일부에서, 각성 동안 호흡은 또한 비정상적이다. 공기흐름의 감소는 미세각성 또는 각성과 함께 간헐적 저산소증으로 이어져서, 수면 분절화 및 과도한 주간 졸음을 야기한다. 염증 및 내피 기능장애는 잇따르고 혈관 탄력성을 감소시키고 개체가 죽상동맥경화증에 취약하게 하는 응고를 증가시키고, 이는 산소화 감소와 함께 심장 및 뇌 손상을 야기할 수 있다.

[0253] 반복적이고 비교적 단순하고 보통 정형화된 수면 관련 운동 장애에서, 운동은 수면 또는 이의 시작을 방해한다. 이들 중 가장 흔한 것은 하지 불안 증후군[restless leg syndrome, RLS] 및 주기적 사지 운동 장애[periodic limb movement disorder, PLMD]이다.

[0254] 피로는 휴식 또는 수면으로도 해결되지 않는 피로 상태를 기술한다. 이것은 보통 신체적 또는 정신적 자원의 약화 또는 고갈로서 경험되고, 작업 능력 감소 및 자극에 반응하는 효율성 감소를 특징으로 하는 탈진, 무기력 또는 에너지 감소의 느낌이다. 피로는 정신적 또는 육체적인 노력의 기간 후 정상이지만, 병태의 증상과 같이 노력의 부재시에도 때때로 발생할 수 있다.

[0255] 적절한 수면의 양 또는 질을 취하지 않는 것은 성격 변화로 이어질 수 있고 기존 정신적 병을 악화시킬 뿐만 아니라 정신적 병의 발병도 촉발할 수 있다. 수면 박탈은 외로운 느낌을 증가시키고 사회적 상호작용의 욕구를 감소시키기 때문에 수면 장애는 또한 사회적 위축으로 이어질 수 있다. 짧은 수면 지속기간은 기분 결핍 가능성을 55%만큼 증가시킨다. 무쾌감증은 수면 부족이 기분에 영향을 미치는 주요 증상 및 메커니즘이다. 더욱이, 수면 상실은 또한 비만, 당뇨병 및 심장 질환의 발병에 기여함으로써 삶에 악영향을 미칠 수 있다.

[0256] 수면 장애의 치료는 유형과 근본 원인에 따라 변한다. 양호한 수면 위생, 건강한 수면 환경 및 일관된 수면-각성 일정의 유지는 최선 치료로 종종 여겨진다. 치료는 성공적이지 않으면 약물요법 또는 심리요법도 수반한다.

[0257] 이용가능한 치료법이 모든 환자에게 성공적이지 않고, 부작용과 연관될 수 있고/있거나, 관련 치료 효과를 달성하기 위해 장기간에 걸쳐 치료를 요할 수 있다.

[0258] 정신장애 또는 신경계 장애와 연관되어 수면 장애를 앓고 있는 환자에서, 정신장애 또는 신경계 장애의 알려진 치료가 반드시 수면 장애를 개선하는 것은 아니다.

[0259] 예를 들어, 수면 장애는 종종 우울증과 같은 정신장애와 연관된다. 그러나, 우울증 치료가 반드시 동반 수면 장애를 개선하는 것은 아니다. 대부분의 항우울제가 수면 구조에 영향을 미치는 것으로 입증된 반면, 일부 항우울제 종류는 수면을 개선하지만 다른 종류는 수면 장애를 야기할 수 있다(문헌[Hutka et al. Association of Sleep Architecture and Physiology with Depressive Disorder and Antidepressants Treatment. Int J Mol Sci. 2021 Jan 29;22(3):1333., Abstract]).

[0260] 수면을 평가하기 위해, 수면 지속기간, 수면 구조, 수면 잠복기 및 밤새도록 깨어 있는 빈도 및 지속기간과 같은 매개 변수를 측정할 수 있다. 정량적 미터법은 수면다원검사, 활동기록[actigraphy] 및 수면 잠복기 결정을 포함하는 객관적인 방법을 사용하거나 측정되거나 자가 보고 측정(설문지)에 의해 측정될 수 있다.

[0261] 수면다원검사는 환자를 전문 클리닉에서 하룻밤 동안 모니터링하는 것을 요하는 기술이다. 눈 운동, 뇌 및 근육 활동, 호흡 노력 및 공기흐름, 혈중 산소 수준, 신체 위치 및 운동, 코골이 및 심박수를 포함하는 다양한 기능을 밤새도록 측정한다.

[0262] 수면 잠복기는 다중 수면 잠복기 검사[multiple sleep latency test, MSLT]에 의해 측정될 수 있다. 이 검사는 다수의 검사 낮잠에 걸쳐 사람이 잠들 때까지 걸리는 시간을 결정하기 위한 객관적 측정치를 제공한다. 대략 10분의 평균 수면 잠복기는 정상인 것으로 여겨지고, 8분 미만은 수면 장애를 나타낸다. 뇌 활동의 동반된 분석은 수면 장애의 추가의 진단을 보조할 수 있다.

[0263] 수면 등급 설문지는 동반 병태 및 약제 사용과 같이 수면 질에 영향을 미칠 수 있는 다른 요인 외에도 수면 깊이, 각성 어려움 및 수면 후 편안함의 인지와 같은 수면 질의 구성요소의 등급을 파일화한다.

[0264] 수면의 정량적 측정치의 정상 값에도 불구하고 수면 질환이 대개 지속할 수 있으므로 수면 경험의 질적 양태의 평가가 중요하다.

[0265] 설문지는 복잡한 임상적 문제를 빠르고 정확하게 평가하는 것을 촉진할 뿐만 아니라 환자의 진행을 추적하는 데에도 잠재적으로 도움이 된다. 따라서, 환자가 작성한 자가 보고 수면 설문지는 임상 실습에서 수면 장애를 평가하는 데 중요한 중심이다.

[0266] 다양한 수면 질 지수가 알려져 있다. 다음 지수에는 일반 수면을 평가하기 위한 설문지 및 특히 각각 불면증, 수면과다증, 일주기 리듬 장애 및 사건수면을 평가하기 위한 설문지의 예를 포함한다. 그러나, 본 발명은 특정 지수 또는 설문지의 사용에 제한되지 않는다.

[0267] 예를 들어, 일반 수면 질은 수면 질 척도[Sleep Quality Scale, SQS] 및 수면-50 설문지로 평가될 수 있다.

[0268] 수면 질 척도[Sleep Quality Scale, SQS]는 다양한 환자 및 조사 집단에서 수면 질을 평가하는 데 적합한 일반적이고 효율적인 측정치를 달성하기 위한 모두를 포함한 평가 도구이다. 주의력, 집중 어려움 또는 기억력 문제와 같은 주간 증상에 대한 개별 문항(항목 15, '불량한 수면으로 생각하기 어렵게 한다', 항목 19 '불량한 수면으로 직장에서 실수를 하게 한다', 항목 21 '불량한 수면으로 일을 더 쉽게 잊어버리게 한다', 항목 22 '불량한 수면으로 직장에서 집중하기 어렵게 한다'), 수면 후 회복, 수면 시작 및 유지 문제, 일어나기 어려움 및 수면 만족도는 0점(' 거의 없음') 내지 3점('거의 항상')으로 점수화될 수 있고, 더 높은 점수는 더 급성인 수면 문제를 나타낸다.

[0269] SLEEP-50 설문지는 일반 집단의 다양한 종류의 수면 장애를 선별하기 위해 설계된 50개의 항목으로 이루어진다. 이 척도는 수면과 관련된 가장 흔한 장애 및 수면과 관련된 질환 및 수면 무호흡증 중 일부 및 불면증, 기면증, 하지 불안/주기적 사지 운동 장애, 일주기 리듬 수면 장애, 몽유병, 악몽, 수면에 영향을 미치는 요인 및 일상 기능에 대한 수면 질환의 영향과 같은 진단에 필요한 요인을 반영하는 아홉 개의 하위척도로 이루어진다. 각각의 항목에 대해, 응답자들은 1('전혀 그렇지 않음') 내지 4('매우 그러함')의 범위의 척도를 제공받고, 진술이 이전 달 또는 또 다른 적절한 회상 기간에 걸쳐 이들의 경험과 일치한 정도를 나타내도록 요청된다.

[0270] 설문지는 수면 장애를 진단하기 위해 특정 하위척도(예를 들어, 불면증)가 소정의 절단점을 초과할 뿐만 아니라 영향 하위척도를 초과할 것을 요한다(문헌[Spoormaker et al. Initial validation of the SLEEP-50 questionnaire. Behav Sleep Med. 2005;3(4):227-46., table 4 for optimal cut-off values and scoring procedures]).

[0271] 치료 성공은 (i) 점수의 감소, 바람직하게는 (ii) 절단값 아래로의 감소에 의해 표시된다.

[0272] 수면 장애를 평가하는 일반 설문지는 피츠버그 수면 질 지수[Pittsburgh Sleep Quality Index]이다. 다른 도구로는 불면증 중증도 지수 및 에스피 수면 장애 설문지[Espie sleep disturbance questionnaire]가 있다.

[0273] 피츠버그 수면 질 지수[Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI]는 전반적 수면 질 및 장애를 평가한다. PSQI는 19개의 문항을 포함하는 자체 평가 설문지이다. 응답자는 지난 달 또는 또 다른 적절한 회상 기간에 걸쳐 소정의 수면 어려움을 얼마나 자주 경험하였는지를 표시하도록 요청된다.

[0274] 19개의 자체 평가 문항은 수면 지속기간 및 잠복기 추정, 및 특정 수면 관련 문제의 빈도 및 중증도를 포함하는 수면 질과 관련된 다양한 요인을 평가한다. 이들 19개의 항목은 7개의 구성요소 점수로 그룹화된다. (1) 주관적 수면 질; (2) 수면 잠복기; (3) 수면 지속기간; (4) 습관적 수면 효율성; (5) 수면 장애; (6) 수면제 사용; (7) 주간 기능장애.

[0275] 각각의 구성요소는 0 내지 3의 점수가 배정된다. 더 높은 점수는 더 심각한 수면 장애를 나타낸다. 피츠버그 수면 질 지수에 대한 자세한 점수 지침은 문헌[Buysse et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry Res. 1989 May;28(2):193-213]의 부록에서 확인할 수 있다.

[0276] 이후, 일곱 개의 구성요소 점수를 합산하여 0점 내지 21점의 범위로 하나의 전반 점수를 산출하고, '0'은 어려움이 없음을 의미하고, '21'은 모든 영역에서 심각한 어려움을 의미한다. 5점의 전반 점수 절단점은 잘 자는 사람을 잘 못 자는 사람을 구분한다. 5점 초과의 전반 점수는 환자가 적어도 두 개의 영역에서 심각한 어려움을 겪고 있거나 세 개 초과의 영역에서 중등도의 어려움을 겪고 있음을 나타낸다.

[0277] PSQI를 사용하여 치료 결과를 평가하면, (i) 점수의 감소, 바람직하게는 (ii) 5점 이하의 감소에 의해 치료 성공이 표시된다.

[0278] 불면증 중증도 지수[Insomnia Severity Index, ISI]는 주관적 수면 질, 증상의 중증도, 수면에 대한 주관적 만족도, 불면증이 일상 기능을 방해하는 정도[항목 3, '수면 문제가 일상 기능(예를 들어, 주간 피로, 직장/일상의 업무 수행 능력, 집중력, 기억력, 기분 등)'을 방해한다고 당신이 여기는 어느 정도까지], 응답자가 자신의 불면증을 다른 사람들과 비교하여 얼마나 눈에 띄게 느끼는지 및 수면 문제에 의해 생긴 전반적 고통 수준과 관련된 다섯 개의 항목의 설문지이다. 개별 응답은 0점(= 없음) 내지 4점(= 매우)로 점수화될 수 있고, 더 높은 총점은 더 심각한 불면증에 해당한다. 0점 내지 7점의 총점은 '임상적으로 유의미한 불면증 없음'을 나타내고, 8점 내지 14점은 '역치 이하의 불면증'을 나타내고, 15점 내지 21점은 '임상 불면증(중등도 중증)'을 나타내고, 22점 내지 28점은 '임상 불면증(중증)'을 나타낸다(문헌[A. Shahid et al. (eds.), STOP, THAT and One Hundred Other Sleep Scales, Springer Science+Business Media, LLC 2012; Bastien et al. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. Sleep Med. 2001 Jul;2(4):297-307]).

[0279] ISI의 일반 회상 기간은 2주이지만, 다른 적절한 회상 기간은 본원에 사용될 수 있다.

[0280] 치료 성공은 (i) 예를 들어 7점 초과, 특히 8점 초과만큼의 점수의 감소, 바람직하게는 (ii) 임상적으로 유의미한 불면증에 대한 절단값 아래로의 감소에 의해 표시된다.

[0281] 수면 집착 척도[Sleep Preoccupation Scale, SPS]는 불면증 환자에서의 주간 인지를 평가하기 위해 설계된 22개의 항목의 자가 보고 척도이다. 연구자들이 무질서한 수면을 치료하려 할 때 야간 생각과 집착에 자주 집중하였지만, 점점 더 증가하는 연구는 불면증 경험에서 수면에 대한 주간 믿음이 꼭 중요할 수 있다는 것을 제안한다. SPS 항목은 수면 불량으로 인한 인지 결과 및 행동 결과(예를 들어, 부정적인 생각과 인식) 및 정동 결과(예를 들어, 걱정과 고통)의 두 개의 구별되는 영역을 평가한다. 이 도구는 환자의 수면 문제의 원인을 파악하고 치료하려는 임상의에게 특히 유용할 수 있다.

[0282] 에스피 수면 장애 설문지[sleep disturbance questionnaire, SDQ]는 불면증에 대한 주관적 경험을 평가한다. 불안/동요, 정신적 과잉행동, 불면증의 결과 및 수면 준비 부족에 대한 평가에 의해 SDQ는 구체적으로 수면 문제의 원인에 대한 믿음을 다룬다. 응답자들은 불면증에 대한 소정의 진술이 자신의 경험을 얼마나 자주 대변하는지를 나타내도록 5점 척도를 사용한다. 1은 '절대 사실이 아님'을 의미하는 반면, 5는 '매우 자주 사실임'을 의미한다. 더 높은 점수는 불면증의 원인과 상관관계에 대한 역기능적 믿음이 더 많다는 것을 나타낸다(문헌[A. Shahid et al., loc. cit.; Espie et al. Insomniacs' attributions. psychometric properties of the

Dysfunctional Beliefs and Attitudes about Sleep Scale and the Sleep Disturbance Questionnaire. J Psychosom Res. 2000 Feb;48(2):141-8]).

[0283] 치료 성공은 점수의 감소에 의해 표시된다.

[0284] 수면과다증 또는 과잉수면은 엡워스 졸음 척도[Epworth sleepiness scale], 스탠포드 졸음 척도[Stanford sleepiness scale] 또는 특발성 수면과다증 중증도 척도[idiopathic hypersomnia severity scale]에 의해 평가될 수 있다.

[0285] 엡워스 졸음 척도[Epworth sleepiness scale, ESS]는 전반 주간 졸음도를 평가한다. 설문지는 응답자에게 오후에 낮잠을 자거나 교통 체증으로 정차한 차에 앉아 있는 것과 같은 상대적으로 활동이 없는 순간을 나타내는 8가지의 상이한 상황에서 얼마나 잠들 가능성이 있는지를 평가하도록 요청한다. 응답자는 0 내지 3(0은 '결코 졸지 않을 것'을 의미하고, 3은 '졸릴 가능성이 높음'을 의미)의 척도를 사용하여 잠들 가능성을 평가한다. 점수는 0점 내지 24점의 범위이고, 점수가 더 높을수록 주간 졸음의 심각성이 더 높다. 10점의 절단점수는 잠재적 임상 수준에서의 주간 졸음을 식별한다(문헌[A. Shahid et al., loc. cit. Johns et al., A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. Sleep, 1991 Dec;14(6):540-5]).

[0286] 치료 성공은 (i) 점수의 감소, 바람직하게는 (ii) 10 이하로의 감소에 의해 표시된다.

[0287] 스탠포드 졸음 척도는 특정 시점 순간에 졸음을 평가하는 졸음의 주관적 측정치이다. 하나의 항목으로만 이루어지는 이 척도는 응답자가 이들의 현재 인지된 졸음 수준을 가장 잘 나타내는 7가지 진술 중 하나를 선택하도록 요구한다. 1(= 활동적이고 활력이 넘치고, 각성되어 있고, 깨어 있음) 내지 7(= 거의 몽상에 빠져 있고, 곧 수면이 시작되고, 깨어 있는 상태를 유지하기 어려움)의 척도를 사용하여 졸음 수준을 평가한다(문헌[A. Shahid et al., loc. cit.; Hoddes et al. The development and use of the Stanford sleepiness scale (SSS). Psychophysiology, 1972, 9, 150]).

[0288] 치료 성공은 점수의 감소에 의해 표시된다.

[0289] 사건수면은 파리 각성 장애 중증도 척도[Paris Arousal Disorders Severity Scale, PADSS]에 의해 평가될 수 있다.

[0290] 파리 각성 장애 중증도 척도[Paris Arousal Disorders Severity Scale, PADSS]는 사건수면 행동을 나열하고 이의 빈도를 평가하는 자체 평가 척도이고, 결과의 평가를 포함한다(문헌[Arnulf et al. A scale for assessing the severity of arousal disorders. Sleep. 2014 Jan 1;37(1):127-36]).

[0291] 치료 성공은 (i) 점수의 감소, 바람직하게는 (ii) 절단값 아래로의 감소에 의해 표시된다.

[0292] 수면 관련 호흡 장애를 평가하는 일반 설문지는 베를린 설문지[Berlin Questionnaire]이다(문헌[A. Shahid et al., loc. cit.; Netzer et al., Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. Ann Intern Med. 1999 Oct 5;131(7):485-91]). 적절한 회상 기간도 선택될 수 있다.

[0293] 치료 성공은 점수의 감소에 의해 표시된다.

[0294] 수면 관련 운동 장애를 평가하는 일반 설문지는 국제 하지 불안 증후군 연구 그룹 평가 척도이다(문헌[A. Shahid et al., loc. cit.; Walters et al.; International Restless Legs Syndrome Study Group 2003. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. Sleep Medicine 4(2), pp. 121-132]).

[0295] 치료 반응은 점수의 감소에 의해 평가될 수 있다.

[0296] 피로는 보통 FACES(피로, 아네르기, 의식, 에너지, 졸음)에 의해 평가된다.

[0297] FACES(피로, 아네르기, 의식, 에너지, 졸음) 평가 척도는 피곤, 졸음 및 피로를 구분하기 위한 50개의 항목 체크리스트이다. 응답자들은 지난주 또는 또 다른 적절한 회상 기간의 과정에 걸쳐 각각의 느낌 또는 에너지 상태를 경험한 정도를 나타내도록 0('전혀 그렇지 않음') 내지 3('강하게') 범위의 척도를 사용한다. 더 높은 점수는 에너지 하위척도에 속하는 항목을 제외하고 피곤 또는 피로가 더 급성 상태임을 나타낸다(문헌[A. Shahid et al., loc. cit.; Shapiro et al., Development of an adjective checklist to measure five FACES of fatigue and sleepiness. Data from a national survey of insomniacs. J Psychopomp Res. 2002 Jun;52(6):467-73)]).

[0298] 효과적인 치료는 피곤 및/또는 피로의 점수를 감소시키고/시키거나 에너지 하위척도의 점수를 증가시킨다.

[0299] 치료 반응은 수면다원검사 또는 활동기록과 같은 위에 언급된 정량적 측정 및/또는 위에 언급된 설문지의 사용에 의해 평가될 수 있다. 각각의 수면 척도에 따라, 각각 현저한 총점 감소 또는 증가 또는, 일상 기능에 대한 유병률, 빈도 및 영향의 현저한 감소는 각각 수면 장애의 치료 유도 개선을 나타내다.

[0300] 예를 들어, 사회적/정서적 위축 또는 분리 또는 사용될 수 있는 이의 양태를 평가하는 일반 검사는 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[Snaith-Hamilton Pleasure Scale, SHAPS], 차원적 무쾌감증 평가 척도[Dimensional Anhedonia Rating Scale, DARS] 및 성인 DSM-5 성격 질문지[Personality Inventory for DSM-5, PID-5]이다.

[0301] 작용하고 있는 병태생리 및 잠재적 보상 메커니즘의 이해를 증대하기 위해, 수면 장애 환자에게 휴지기 fMRI가 널리 적용되고 있다.

[0302] 불면증, 수면과다증, 일주기 리듬 장애, 사건수면, 수면 관련 호흡 장애 및 수면 관련 운동 장애에서 변경된 휴지기 신경망이 발견될 수 있다.

[0303] 불면증 환자에서, 기본 모드 신경망[default mode network, DMN] 및 현출성 신경망 내에 연결성의 기능장애가 관찰되고, 이는 정서적 자극 및 감각적 자극의 감지 및 통합과 관련된다. 연구는 이들 신경망이 정서적 상태와 신체적 상태를 통합하는 중요한 영역을 함유하고, 다른 뇌 영역과의 연결성의 기능장애가 환자의 경계, 주관적 고통 및 수면 연속성 저하의 기저를 이룰 수 있다는 것을 제안한다.

[0304] 예를 들어, 건강한 대상에서의 수면 박탈은 기본 모드 신경망, 배측 주의 신경망 및 현출성 신경망 내 및/또는 간의 기능적 연결성 변경으로 이어지고, 이들 뇌 기능적 연결성 변경은 알츠하이머병 환자의 취약성 패턴과 다소 유사한다.

[0305] 수면과다증 환자에서, 기본 모드 신경망이 영향을 받는다. 예를 들어, 특발성 수면과다증에서, 별개의 DMN 허브(설전부 및 내측 전전두엽 피질)는 상당한 변화를 나타내고, DMN의 기능적 연결성은 자가 보고 졸음 중증도와 상관관계가 있다.

[0306] 야간 근무 간호사와 주간 근무 간호사의 차이점을 조사한 연구는 일주기 리듬의 리듬장애가 수면 조절에 관여된 소뇌의 휴지기 기능 변화, 및 반응성 및 각성과 같은 인지 기능에 기여한다는 것을 밝혀냈다. 더욱이, DMN의 기능적 연결성은 초기 일주기 표현형 및 후기 일주기 표현형에서 근본적으로 상이하다. 일주기 리듬 장애는 다른 형태의 수면 장애와 마찬가지로 뇌 기능적 연결성의 변화로 이어질 수 있다. 일주기 리듬 장애가 있는 다양한 질환에서 휴지기 뇌 기능적 연결성의 변화가 보고되었다.

[0307] 기능적 뇌 영상 촬영은 사건수면 사건 동안 기술적으로 수행하기 어렵지만, 비REM 사건수면을 나타내는 각성 장애에서 설전부의 차이가 관찰되었다.

[0308] 설전부는 시각 정보, 청각 정보 및 체감 정보의 분석 및 통합과 운동의 모니터링에 관여된다. 설전부는 DMN의 하위영역이다. 따라서, 사건수면 환자에서 기본 모드 신경망이 영향을 받는다.

[0309] 폐쇄성 수면 무호흡증[obstructive sleep apnoea, OSA]과 같은 수면 관련 호흡 장애를 앓고 있는 환자에서의 휴지기 fMRI 연구는 OSA 뇌 손상의 주요 원인 중 일부인 산화 스트레스, 간헐적 저산소증, 저탄산혈증 및 과탄산혈증, 및 수면 분절에 대한 장기간 노출이 특히 기본 모드 신경망[default mode network, DMN] 및 각성 시스템 및 감각운동 시스템에 관여된 영역에서 상당한 전반 및 지역 연결성 결함으로 이어질 수 있다는 것을 나타냈다.

[0310] 예를 들어 수면 동안의 주기적 사지 움직임과 같은 수면 관련 운동 장애는 기본 모드 신경망의 하위영역인 전전두엽 운동 조절 경로의 변경에 의해 반영된다. 또한, 소뇌와 시상에서의 활성과 적핵 및 뇌간에서의 추가 활성화를 관찰할 수 있다.

[0311] 많은 경우에, 수면 조절에 관여된 휴지기 신경망은 사회적/정서적 위축 또는 분리에도 관여된다. 따라서, 본 발명에 따르면, 본 발명에 따른 치료법에 의해 이 신경망에 영향을 미치는 것은 수면 장애를 개선할 것지고, 치료되는 환자가 사회적/정서적 위축 또는 분리를 앓고 있으면 또한 사회적/정서적 위축 또는 분리를 개선할 것이다.

[0312] TRD 또는 산후 우울증[PPD]을 앓고 있는 환자의 연구에서의 임상 데이터는 수면 장애가 성공적으로 치료될 수 있다는 것을 확인시켜준다.

[0313] 5-MeO-DMT의 투여를 수반한 연구에서, 그 중에서도 불면증을 반영하는 MADRS 항목 '수면 저하'를 평가하였다.

[0314] MADRS 항목 '수면 저하'는 수면이 좋을 때 대상 자신의 정상적인 패턴과 비교하여 감소된 수면 지속기간 또는

수면 깊이의 경험을 나타낸다. 대상이 평소와 같이 수면할 때 0점이 배정된다. 2점은 수면을 취하는 데 약간의 어려움이 있거나 약간 저하한 수면, 선잠 또는 자주 깨는 수면을 반영한다. 4점은 수면이 적어도 2시간만큼 감소하거나 중단되었음을 의미한다. 6점은 2시간 또는 3시간 미만의 수면 시간을 의미한다.

[0315] 개별화된 투여 요법을 받은 연구 군에서, 모든 8명의 환자에 걸친 MADRS 항목 '수면 저하'의 집계 점수는 기준선에서 25점이었다. 수면에 미치는 치료의 영향을 평가하는 가장 이른 시점인 치료 후 1일 차에, 이것은 13점 또는 52%의 개선에 해당하는 12점으로 감소하였다. 치료 후 7일 차에, 이것은 16점 또는 64%의 개선에 해당하는 9점으로 감소하였다.

[0316] 12 mg 군에서, 모든 4명의 환자에 걸친 MADRS 항목 '수면 저하'의 집계 점수는 기준선에서 12점이었다. 치료 후 1일 차에, 이것은 2점 또는 17%의 개선에 해당하는 10점으로 감소하였다. 치료 후 7일 차에, 이것은 6점 또는 50%의 개선에 해당하는 6점으로 감소하였다.

[0317] 따라서, '수면 저하'인 수면 장애와 특히 관련되는 척도 항목의 점수가 현저하게 개선되었다. 본 발명자들은 5-MeO-DMT가 특히 정신장애 또는 신경계 장애를 앓고 있는 환자에서 수면 장애를 치료하기 위해 사용될 수 있다고 결론지었다.

[0318] 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에 의해 수면 장애, 특히 불면증 및 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리를 앓고 있는 환자를 치료하는 것은 사회적/정서적 위축 또는 분리를 감소시키거나 제거하고 수면 장애, 특히 불면증을 개선한다.

[0319] 수면 장애, 특히 불면증을 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0320] 수면 장애, 특히 불면증을 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 수면 장애, 특히 불면증을 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0321] 수면 장애, 특히 불면증을 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0322] 적어도 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 수면 장애, 특히 불면증을 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 SHAPS 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 수면 장애, 특히 불면증을 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0323] 대안적으로 또는 추가로, 수면 장애, 특히 불면증을 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0324] 적어도 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 수면 장애, 특히 불면증을 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 적어도 DARS 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 수면 장애, 특히 불면증을 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지;

특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0325] 대안적으로 또는 추가로, 수면 장애, 특히 불면증을 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0326] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 수면 장애, 특히 불면증을 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 수면 장애, 특히 불면증을 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0327] 대안적으로 또는 추가로, 수면 장애, 특히 불면증을 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0328] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 수면 장애, 특히 불면증을 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 수면 장애, 특히 불면증을 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속하고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0329] 위에 표시된 것과 같이, 사회적/정서적 위축 또는 분리는 수면 장애, 특히 불면증을 앓고 있는 환자에서의 중요한 양태이다. 사회적/정서적 위축 또는 분리의 개선은 따라서 수면 장애, 특히 불면증을 개선할 것이다. 사회적/정서적 위축 또는 분리가 더욱이 수면 장애의 다른 양태에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 사회적/정서적 위축 또는 분리의 개선이 수면 장애, 특히 불면증의 전반적 개선에 추가로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0330] 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 특발성 수면 장애의 경우, 임상 반응은 전반적 임상 인상 중증도 척도[CGI-S] 점수의 감소에 의해 반영될 수 있다. 본 발명에 따르면, CGI-S 점수의 감소는 CGI-S가 적어도 1만큼 감소함을 의미한다. 바람직하게는, CGI-S는 적어도 2만큼 및/또는 0점으로 감소한다. CGI-S가 적어도 3만큼 및/또는 0점으로 감소하면 특히 바람직하다.

[0331] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 특발성 수면 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0332] 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 특발성 수면 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 24시간 이내에 일어난다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 특발성 수면 장애의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보

다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0333] 일 구현예에서, CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 특발성 수면 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 7일 차에 관찰되고, 바람직하게는 적어도 14일까지, 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0334] 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 특발성 수면 장애의 경우, 전반적 임상 인상 개선도 척도[CGI-I] 점수 또는 전반적 환자 인상 개선도 척도[PGI-I] 점수에서 적어도 '훨씬 개선'된 점수에 의해 반영되는 것과 같은 수면 장애의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 24시간 이내에 일어난다.

[0335] 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 특발성 수면 장애의 경우, CGI-I 점수 또는 PGI-I 점수에서 적어도 '훨씬 개선'된 점수에 의해 반영되는 것과 같은 수면 장애의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0336] 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 특발성 수면 장애의 경우에 개선은 위에 표시된 것과 같이 수면 질 또는 양의 변화를 반영한 임의의 다른 척도, 예를 들어 피츠버그 수면 질 지수[Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI]에 의해서도 평가될 수 있다.

[0337] PSQI를 사용하여 치료 결과를 평가하면, (i) 점수의 감소, 바람직하게는 (ii) 5점 이하의 감소에 의해 치료 성공이 표시된다.

[0338] 특히 5점 이하의 감소만큼의 PSQI 전반 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 특발성 수면 장애의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 24시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 급성 환각 경험이 가라앉은 시점에서 평가 시점까지에 걸친다. PSQI 전반 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 특발성 수면 장애의 이러한 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 급성 환각 경험이 가라앉은 시점에서 평가 시점까지에 걸친다.

[0339] PSQI 전반 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 특발성 수면 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 급성 환각 경험이 가라앉은 시점에서 평가 시점까지에 걸친다.

[0340] 사회적/정서적 위축 또는 분리 및 수면 장애, 특히 불면증은 정신장애 및 신경계 장애와 밀접히 연결된다. 사회적/정서적 위축 또는 분리 및 수면 장애, 특히 불면증 둘 다는 정신장애 또는 신경계 장애, 예컨대 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애, 예를 들어 주요 우울 장애[MDD], 양극성 장애[BD], 예컨대 I형 양극성 장애 및 II형 양극성 장애, 산후 우울증[PPD], 계절성 정동 장애 및 지속성 우울 장애; 불안 장애, 예를 들어 범불안 장애[GAD] 및 사회 불안 장애[SAD]; 강박 장애 및 관련 장애, 예를 들어 강박 장애[OCD] 및 신체 이형 장애[BDD]; 외상 후 스트레스 장애[PTSD]; 통증 장애, 예를 들어 만성 통증 및 섬유근육통; 정신 활성 물질 사용으로 인한 정신 장애 및 행동 장애, 예를 들어 물질 사용 장애[SUD]; 정신병적 장애, 예를 들어 조현병; 치매, 예를 들어 알츠하이머 치매[AD]; 루이소체 치매[DLB]; 혈관성 치매 및 전두측두엽 치매[FTD]; 파킨슨병[PD]; 섭식 장애; 자폐 스펙트럼 장애[ASD]; 주의력 결핍 과잉행동 장애[ADHD]; 인격 장애, 예를 들어 조현형 인격 장애 및 경계선 인격 장애[BPD]에서 발생한다.

[0341] 사회적/정서적 위축 또는 및 수면 장애, 특히 불면증은 또한 둘 다 외상성 뇌 손상[TBI]과 같은 연관된 정신 병태 또는 신경계 병태로 이어지는 의학적 병태에서 발생한다.

[0342] 본 발명에 따른 치료는 사회적/정서적 위축 또는 분리 및 수면 장애, 특히 불면증 둘 다를 개선할 것이고 더욱이 예가 위에 나열된 연관된 정신장애 또는 신경계 장애를 개선할 것이다.

[0343] **사회적/정서적 위축 또는 분리 및 정신장애 및 신경계 장애의 치료**

[0344] 정신장애 또는 신경계 장애와 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리를 앓고 있는 환자에서 본 발명에 따른 사회

적/정서적 위축 또는 분리의 치료는 사회적/정서적 위축 또는 분리가 연관된 병태를 개선할 것이다.

[0345] 사회적/정서적 위축 또는 분리가 개체가 앓을 수 있는 임의의 다른 병태, 장애 또는 증상과 무관한 치료를 받을 만한 상태로 여겨질 수 있지만, 몇몇 정신장애 및 신경계 장애는 사회적/정서적 위축 또는 분리와 연관된다. 특히, 사회적/정서적 위축 또는 분리와 정신장애 사이의 관계는 양방향이다. 정신장애는 환자의 정서 상태에 사회적/정서적 위축 또는 분리를 가질 수 있을 뿐만 아니라, 사회적/정서적 위축 또는 분리는 또한 정신장애 또는 신경계 장애의 발병, 진행 및 예후에 기여하는 요인이 될 수 있다.

[0346] 많은 경우, 사회적/정서적 위축 또는 분리에 관여된 휴지기 신경망도 위에 나열된 병태에 관여된다.

[0347] 5-MeO-DMT는 휴지기 신경망의 확립된 기능적 연결성 패턴을 방해하는 능력을 갖는다. 이 방해는 신경망이 재연결됨에 따라 병리학적으로 잘못 연결된 뇌 연결을 재설정한다. 새롭고 건강한 기능적 연결은 지속적인 효과로 확립된다.

[0348] **우울증 삽화를 특징으로 하는 장애**

[0349] 우울증 삽화를 특징으로 하는 몇몇 장애가 있다.

[0350] 우울증 삽화는 대부분의 활동에서 우울한 기분 및/또는 쾌감 상실의 기간이다.

[0351] 예를 들어, DSM-V에 따르면, 주요 우울증 삽화는 동일한 2주 기간 동안 5개 이상의 증상이 나타나고 이전 기능의 변화를 나타내는 것을 특징으로 하고, 증상 중 적어도 하나는 (1) 우울한 기분 또는 (2) 흥미 또는 쾌감 상실이다.

[0352] 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애를 앓고 있는 환자는 장애의 치료 저항성 형태를 앓을 수 있다.

[0353] 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애를 앓고 있는 환자는 종종 사회적/정서적 위축 또는 분리를 앓기도 한다.

[0354] 사회적/정서적 위축 또는 분리는 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애의 진단 기준으로서 포함된다. 이것은 MADRS 또는 BPRS의 측정의 일부로서 평가될 수 있다.

[0355] 몽고메리-아스버그 우울증 평가 척도[MADRS]는 기분 장애 환자에서의 우울증 삽화의 중증도를 측정하기 위해 사용되는 10개의 항목의 진단 설문지이다. MADRS 점수가 더 높을수록 우울증이 더 중증임을 나타낸다.

[0356] 항목은 명백한 슬픔, 보고된 슬픔, 내면 긴장, 수면 저하, 식욕 저하, 집중 어려움, 게으름, 느끼지 못함, 비관적인 생각 및 자살 생각이고, 각각의 항목은 0 내지 6의 점수로 산출된다. 전체 점수는 0 내지 60의 범위이다.

[0357] MADRS 항목 '느끼지 못함'은 주변에 대한 관심 감소 또는 보통 쾌감을 주는 활동의 주관적 경험을 나타낸다. 상황 또는 사람에 대한 적절한 정서와 반응하는 능력이 감소한다. 이것은 주변 및 다른 사람에 평소 관심이 있으면 0점이다. 이것은 평소 관심사를 즐기는 능력이 감소되면 1점, 2점 또는 3점이고, 주변, 감정 또는 친구 및 지인에 대한 관심이 상실되면 3점, 4점 또는 5점이고, 정서적 마비, 분노, 슬픔 또는 쾌감을 느끼지 못함, 및 가까운 친척 및 친구에 대한 완전하거나 심지어 고통스러운 실패의 경험이 있으면 6점이다.

[0358] 간편 정신상태 평가 척도[BPRS]의 '정서적 위축' 항목은 인터뷰 진행자 및 인터뷰 진행자 상황과 관련된 결함을 나타낸다. 인터뷰 진행자는 환자가 인터뷰 상황에서 다른 사람들과 정서적으로 접촉하지 못하는 인상을 주는 정도만 평가한다.

[0359] BPRS 항목 '둔화 정동'은 정서적 톤이 감소하고 정상적인 감정 또는 참여가 명백히 부족하다는 것을 나타낸다.

[0360] 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리 또는 이의 양태, 예컨대 무쾌감증은 예를 들어 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 또는 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 또는 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]를 사용하여 평가될 수 있다.

[0361] 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애를 앓고 있는 환자에서 변경된 기능적 연결성은 처리, 조절, 정서적 기억; 반추와 관련된 인지 과정; 집중력 저하 및 생리적 각성과 관련된 몇몇 뇌 영역 내 및/또는 사이에서 관찰된다.

[0362] 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에 의해 장애의 치료 저항성 형태 및 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리를 포함하는 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애를 앓고 있는 환자를 치료하는 것은 사회적/정서적 위축 또는 분리를 감소시키거나 제거하고, 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애를 개선한다.

[0363] 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허

용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0364] 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0365] 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 느끼지 못함의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 MADRS 항목 '느끼지 못함' 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0366] MADRS 항목 '느끼지 못함' 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 느끼지 못함의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MADRS 항목 '느끼지 못함' 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0367] 대안적으로 또는 추가로, 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 정서적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 BPRS 항목 '정서적 위축' 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0368] BPRS 항목 '정서적 위축' 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 정서적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. BPRS 항목 '정서적 위축' 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0369] 대안적으로 또는 추가로, 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 둔화 정동의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 BPRS 항목 '둔화 정동' 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0370] BPRS 항목 '둔화 정동' 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 둔화 정동의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. BPRS 항목 '둔화 정동' 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0371] 대안적으로 또는 추가로, 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0372] 적어도 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 SHAP 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도

6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0373] 대안적으로 또는 추가로, 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0374] 적어도 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 적어도 DARS 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0375] 대안적으로 또는 추가로, 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0376] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0377] 대안적으로 또는 추가로, 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0378] 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0379] 대안적으로 또는 추가로, 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 정서적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 친밀감 회피의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0380] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 친밀감 회피의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 정서적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 친밀감 회피의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 정서적 위축의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0381] 대안적으로 또는 추가로, 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 영역 분리의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0382] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 영역 분리의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 영역 분리의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0383] 위에 표시된 것과 같이, 사회적/정서적 위축 또는 분리는 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애와 밀접히 연결된다. 따라서, 사회적/정서적 위축 또는 분리의 개선은 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애를 개선할 것이다. 사회적/정서적 위축 또는 분리가 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애의 다른 양태에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 관찰된 사회적/정서적 위축 또는 분리의 개선이 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애의 전반적 개선에 추가로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0384] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0385] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0386] **주요 우울 장애[Major Depressive Disorder, MDD]**는 지속적인 슬픔 감정 및 흥미 상실을 야기하는 기분 장애이다. 이것은 사람의 느낌, 생각 및 행동 방식에 영향을 미치고 다양한 정서적 문제 및 신체적 문제로 이어질 수 있다.

[0387] MDD를 앓고 있는 환자는 장애의 치료 저항성 형태를 앓을 수 있다.

[0388] 환자는 치료 저항성 질환을 앓을 수 있다. 치료 저항성은 환자가 적어도 두 차례의 적절한 치료 과정 후에도 적절한 개선을 갖지 않았음을 의미한다. 특히 환자는 적어도 두 차례의 적절한 치료 과정 후에도 적절한 개선을 갖지 않았고, 두 차례의 적절한 치료 과정 중 적어도 하나는 약물요법이고, 예를 들어 환자는 적어도 두 차례의 적절한 약물요법 과정 후에도 적절한 개선을 갖지 않았다. 특히 현재 우울증 삽화에서 적어도 두 차례의 이전 치료 과정이 시행되었다.

[0389] 무쾌감증은 DSM-5에 요약된 MDD의 핵심 증상 및 주요 특징이다.

[0390] 우울 증상은 또한 사회적 상호작용에 더 적은 시간을 보내는 것과 연관된다. MDD 환자에서는 사회적 위축은 일반적이었고 자살 생각과 관련이 있다.

[0391] MDD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리는 MADRS 또는 BPRS의 측정의 일부로 평가될 수 있다. 예를 들어, 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[Snaith-Hamilton Pleasure Scale, SHAPS], 차원적 무쾌감증 평가 척도[Dimensional Anhedonia Rating Scale, DARS] 또는 성인 DSM-5 성격 질문지[Personality Inventory for DSM-5, PID-5]를 사용하여 사회적/정서적 위축 또는 분리 또는 적어도 이의 양태를 더욱이 평가할 수 있다.

[0392] MDD를 앓고 있는 환자에서, DMN, 현출성 신경망, 실행 제어 신경망 및 변연계 신경망을 포함하는 다수의 휴지기 신경망 내 및/또는 간에 기능장애 연결성 및 조절이 관찰된다. 기능적 연결성은 건강한 대조군에서 관찰된 것과 유의미하게 상이하다.

[0393] 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에 의해 장애의 치료 저항성 형태를 포함하는 MDD 및 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리를 앓고 있는 환자를 치료하는 것은 사회적/정서적 위축 또는 분리를 감소시키거나 제거하고 MDD를 개선한다.

[0394] 환자는 20점 이상의 몽고메리-아스버그 우울증 평가 척도[Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MADRS] 점수 또는 17점 이상의 해밀턴 우울증 평가 척도[HAM-D] 점수에 의해 표시된 것과 같은 중등도 또는 중증 MDD를 앓을 수 있다. 환자는 35점 이상의 몽고메리-아스버그 우울증 평가 척도[MADRS] 점수 또는 25점 이상의 해밀턴 우울증 평가 척도[HAM-D] 점수에 의해 표시된 것과 같은 중증 주요 우울 장애를 앓을 수 있는 것으로 추가로 간주된다.

[0395] MDD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0396] MDD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0397] MDD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 느끼지 못함의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 MADRS 항목 '느끼지 못함' 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0398] MADRS 항목 '느끼지 못함' 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 MDD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 느끼지 못함의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 이내에 일어난다. MADRS 항목 '느끼지 못함' 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 MDD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 느끼지 못함의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0399] 대안적으로 또는 추가로, MDD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 정서적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 BPRS 항목 '정서적 위축' 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0400] BPRS 항목 '정서적 위축' 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 MDD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 정서적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. BPRS 항목 '정서적 위축' 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 MDD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 정서적 위축의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0401] 대안적으로 또는 추가로, MDD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 둔화 정동의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 BPRS 항목 '둔화 정동' 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0402] BPRS 항목 '둔화 정동' 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 MDD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 둔화 정동의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. BPRS 항목 '둔화 정동' 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 MDD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 둔화 정동의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0403] 대안적으로 또는 추가로, MDD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0404] 적어도 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 MDD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 SHAPS 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 MDD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0405] 대안적으로 또는 추가로, MDD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0406] 적어도 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 MDD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 적어도 DARS 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 MDD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0407] 대안적으로 또는 추가로, MDD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0408] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 MDD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 MDD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0409] 대안적으로 또는 추가로, MDD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0410] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 MDD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 MDD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0411] 대안적으로 또는 추가로, MDD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 정서적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 친밀감 회피의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0412] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 친밀감 회피의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 MDD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 정서적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 친밀감 회피의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 MDD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 정서적 위축의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0413] 대안적으로 또는 추가로, MDD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 영역 분리의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0414] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 영역 분리의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 MDD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 영역 분리의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 MDD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0415] 위에 표시된 것과 같이, 사회적/정서적 위축 또는 분리는 MDD와 밀접히 연결된다. 따라서, 사회적/정서적 위축 또는 분리의 개선은 MDD도 개선할 것이다. 사회적/정서적 위축 또는 분리는 더욱이 MDD의 다른 양태에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 관찰된 사회적/정서적 위축 또는 분리의 개선이 MDD의 전반적 개선에 추가로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0416] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리를 앓고 있는 환자에서의 MDD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차

에 관찰된다.

[0417] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 MDD의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0418] 5-MeO-DMT의 투여에 의해 치료될 수 있는 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 MDD의 또 다른 양태는 자살 생각이다. 5-MeO-DMT는 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 MDD 환자에서 자살 생각을 감소시키거나 제거하기 위해 상기 환자에게 투여될 수 있다.

[0419] 5-MeO-DMT 투여를 수반하는 TRD를 앓고 있는 환자와 관련한 위에 언급된 임상 연구에서, 다른 것들 중에서 MADRS 항목 '자살 생각'을 평가하였다.

[0420] '자살 생각'은 삶이 살 가치가 없다는 느낌, 즉 자연사하는 것이 좋겠다는 느낌, 자살 생각을 갖는 것 및/또는 자살을 준비하는 것을 나타낸다. 자살 시도 자체가 이 MADRS 항목의 평가에 영향을 미치지 않아야 한다.

[0421] 0점은 환자가 삶을 즐긴다는 것을 의미한다. PPD 환자가 삶에 지쳤고/지쳤거나 자살 생각이 일시적인 경우 2점이 부여된다. 4점은 이들이 죽는 것이 낫다고 느끼고 자살 생각이 흔하고 자살이 가능한 해결책으로 간주되지만 환자는 구체적인 계획이나 의도가 없음을 의미한다. 환자가 자살에 대한 명시적인 계획이 있고/있거나 적극적인 준비를 하고 있는 경우 6점이 부여된다.

[0422] 이 MADRS 척도 항목은 자살 생각과 특히 관련된다.

[0423] 개별화된 투여 요법을 받은 연구 군에서, 8명의 환자 모두에 대한 MADRS 항목 '자살 생각'의 집계 점수는 기준선에서 11점이었다. 2시간 후에, 이것은 8점 또는 73%의 개선에 해당하는 3점으로 감소하였다. 치료 후 1일차에, 이것은 10점 또는 91%의 개선에 해당하는 1점으로 감소하였다. 치료 후 7일 차에, 이것은 8점 또는 73%의 개선에 해당하는 3점으로 감소하였다.

[0424] 12 mg 군에서, 4명의 환자 모두에 대한 MADRS 항목 '자살 생각'의 집계 점수는 기준선에서 8점이었다. 2시간 후에, 이것은 5점 또는 63%의 개선에 해당하는 3점으로 감소하였다. 치료 후 1일 차에, 이것은 3점 또는 38%의 개선에 해당하는 5점으로 감소하였다. 치료 후 7일 차에, 이것은 1점 또는 13%의 개선에 해당하는 7점으로 감소하였다.

[0425] 따라서, 자살 생각과 특히 관련되는 척도 항목인 '자살 생각'의 점수는 적어도 개별화된 투여 요법 환자에서 현저하게 개선되었다. 본 발명자들은 5-MeO-DMT가 MDD 환자의 자살 생각을 치료하기 위해 사용될 수 있다고 결론지었다.

[0426] 따라서, 본 발명에 따르면, 사회적/정서적 위축 또는 분리와 연관된 MDD를 앓고 있는 환자의 치료는 자살 생각을 감소시키거나 제거한다.

[0427] 사회적/정서적 위축 또는 분리와 연관된 MDD를 앓고 있는 환자에서의 자살 생각의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 MADRS 항목 자살 생각 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0428] 적어도 MADRS 항목 자살 생각의 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 사회적/정서적 위축 또는 분리와 연관된 MDD를 앓고 있는 환자에서의 자살 생각의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 적어도 MADRS 항목 자살 생각의 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 사회적/정서적 위축 또는 분리와 연관된 MDD를 앓고 있는 환자에서의 자살 생각의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0429] LSD, 실로사이빈 또는 DMT와 같은 다른 환각제와 비교하여, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 바람직하게는 조증 또는 경조증을 유발할 상당한 위험 없이 본원에 기재된 것과 같은 투여 계획을 사용하여 사회적/정서적 위축 또는 분리와 연관된 MDD를 앓고 있는 환자에게 투여할 수 있다.

[0430] 바람직하게는, 사회적/정서적 위축 또는 분리와 연관된 MDD를 앓고 있는 환자는 치료 응급 조증 또는 경조증을

겪지 않는다.

[0431] **양극성 장애[Bipolar Disorder, BD]**는 정서적 저점(주요 우울증 삽화) 및 고점(조증 또는 경조증 삽화)을 포함하는 극심한 기분 변화를 특징으로 하는 정신 병태이다. BD는 인종적 기원이나 사회경제적 지위에 관계없이 전 세계 인구의 1% 초과에게 영향을 미치는 반복적인 만성 장애이다.

[0432] 우울증 삽화가 있거나 없는 조증 삽화가 적어도 한 번 있으면 BD는 I형 양극성 장애로 분류된다. 경조증 삽화가 적어도 한 번 있고(그러나 전체 조증 삽화는 없음) 주요 우울증 삽화가 한 번 있으면 이것은 II형 양극성 장애로 분류된다. 이러한 증상이 약물 또는 의학적 문제로 인한 것이면, 이것은 양극성 장애로 진단되지 않는다.

[0433] I형 양극성 장애 및 II형 양극성 장애를 포함하는 BD를 앓고 있는 환자는 장애의 치료 저항성 형태를 앓을 수 있다.

[0434] 환자는 치료 저항성 질환을 앓을 수 있다. 치료 저항성은 환자가 적어도 두 차례의 적절한 치료 과정 후에도 적절한 개선을 갖지 않았음을 의미한다. 특히 환자는 적어도 두 차례의 적절한 치료 과정 후에도 적절한 개선을 갖지 않고, 두 차례의 적절한 치료 과정 중 적어도 하나는 약물요법이고, 예를 들어 환자는 적어도 두 차례의 적절한 약물요법 과정 후에도 적절한 개선을 갖지 않았다. 적어도 두 차례의 이전 치료 과정은 특히 현재 우울증 삽화에서 투여되었다.

[0435] I형 양극성 장애 및 II형 양극성 장애 환자의 구별되는 뇌 영역은 둔화 정동 및 정서적 위축과 관련이 있다.

[0436] 양극성 장애 청소년 197명의 연구에서, 중증 우울증 삽화가 있는 사람의 90.9%가 무쾌감증을 앓고 있었다. 증상의 중증도는 장애의 중증도와 유의미하게 연관되었다.

[0437] 단일 0.5 mg kg^{-1} 케타민 주입은 치료 저항성 양극성 우울증 환자의 무쾌감증 수치를 급격히 감소시켰다. 단일 주입은 40분 이내에 효과가 나타났고 최대 14일 동안 지속되었다. 이들 환자의 하위군의 양전자 방출 단층 촬영[positron emission tomography, PET]은 항불쾌감 효과는 뇌의 배측 전대상회피질(DAN의 요소) 및 푸타멘(기저 신경절 RSN의 일부)의 포도당 대사에 의해 부분적으로 증가된다는 것을 발견하였다.

[0438] BD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리는 MADRS, BPRS 또는 BDRS의 측정의 일부로 평가될 수 있다. 예를 들어, 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS], 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 또는 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]를 사용하여 사회적/정서적 위축 또는 분리 또는 적어도 이의 양태를 더욱이 평가할 수 있다.

[0439] 양극성 우울증 평가 척도[Bipolar Depression Rating Scale, BDRS]는 양극성 우울증에서 우울 증상의 중증도를 측정하도록 설계되었다. BDRS는 숙련된 평가자에 의해 임상적 사용이 검증되었다. 임상 인터뷰에 기초하여, BDRS 항목은 현재 및 지난 며칠 동안 환자가 표현한 우울증 및/또는 혼합 증상의 중증도를 평가한다. 현재 증상과 지난 며칠 사이에 불일치가 있으면, 평가에 현재 증상을 반영해야 한다. 이 척도는 20개 문항을 함유하고 가능한 최대 점수는 60점이다. 더 높은 점수는 더 높은 중증도를 나타낸다.

[0440] 이 문항은 우울한 기분; 수면 장애; 식욕 장애; 사회 참여 감소; 에너지 및 활동 감소; 동기 부여 감소; 집중력 및 기억력 저하; 불안; 무쾌감증; 정동 둔마; 무가치감; 무력감 및 절망감; 자살 생각; 죄책감; 정신병적 증상; 과민성; 불안감; 운동 의욕 항진; 언어 활동 항진; 동요를 다룬다.

[0441] 이들 각각의 양태를 평가하고 0, 1, 2 또는 3의 점수를 부여한다.

[0442] BDRS 항목 '사회 참여 감소'는 사회적 및 대인관계적 참여 또는 상호작용 감소를 보고한다. 정상인 경우 0점, 사회적 또는 대인관계적 기능에 장애가 없는 사회 참여가 약간 감소한 경우 1점(경미), 일부 기능적 후유증으로 사회 참여가 명백히 감소한 경우, 예를 들어 일부 사회 참여 또는 대화를 회피하는 경우 2점(중등도), 사회적 상호작용이 현저하게 감소하거나 거의 모든 형태의 사회적 접촉을 회피하는 경우, 예를 들어 환자가 전화를 받거나 친구 또는 가족을 만나는 것을 거부하는 경우 3점(중증)으로 점수가 매겨진다.

[0443] BPRS 항목 '무쾌감증'은 평소 활동에서 주관적으로 쾌감을 경험하는 능력의 감소와 관련된다. 이것은 평소 활동에서 쾌감을 경험하는 능력이 주관적으로 감소하지 않으면 0점이고, 평소 즐거운 활동에서 쾌감이 약간 감소하면 1점(경미)이고, 평소 즐거운 활동에서 쾌감이 크게 감소하고 위축된 활동에서 약간의 쾌감이 유지되면 2점(중등도)이고, 쾌감을 완전히 경험하지 못하면 3점(중증)이다.

[0444] BDRS 항목 '정동 둔마'는 감정 또는 정서의 강도 또는 범위의 감소의 주관적 감각이다. 이것은 감정 또는 정서의 강도 또는 범위의 감소의 주관적 감각이 없으면 0점이고, 약간의 정동 범위 제한 또는 감정 범위 또는 강도의 일시적인 감소가 있으면 1점(경미)이고, 일부 감정은 보존되었으나 감정 범위 또는 강도의 상당한 제한이 있

으면(예를 들어, 울 수 없음) 2점(중등도)이고, 현저하고 만연한 정동 범위 제한 또는 일반 감정을 경험할 수 없으면 3점(중증)이다.

[0445] 양극성 장애를 앓고 있는 환자는 휴지기 신경망의 특징적인 비정상적인 내재적 조직화 및 상호연결성을 보여준다. 건강한 대조군과 비교하여, 휴지기 기능적 자기 공명 영상 연구는 기본 모드 신경망, 현출성 신경망 및 중앙 실행 신경망 내 및/또는 간의 특정 영역의 기능적 연결성 변경을 입증하였다. 특히 수면 장애를 앓고 있는 환자에서, 기본 모드 신경망 내의 기능적 연결성 변경도 관찰된다.

[0446] 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에 의해 장애의 치료 저항성 형태를 포함하는 BD 및 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리를 앓고 있는 환자를 치료하는 것은 사회적/정서적 위축 또는 분리를 감소시키거나 제거하고 BD를 개선한다.

[0447] 통상적으로, II형 양극성 장애로 진단되든 또는 I형 양극성 장애로 진단되든 BD를 앓고 있는 환자는 현재 주요 우울증 삽화를 앓는다.

[0448] 현재 주요 우울증 삽화의 중증도는 몽고메리-아스버그 우울증 평가 척도[MADRS]를 사용하여 평가할 수 있다. 환자는 총점이 19점 이상일 수 있고, 예컨대 24점 이상, 특히 37점 이상일 수 있다.

[0449] 대안적으로 또는 또한, 환자는 양극성 우울증 평가 척도[BDRS]의 총점이 19점, 예컨대 24점 이상, 특히 37점 이상일 수 있다.

[0450] 양극성 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0451] BD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. BD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0452] BD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 느끼지 못함의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 MADRS 항목 '느끼지 못함' 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0453] MADRS 항목 '느끼지 못함' 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 BD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 느끼지 못함의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MADRS 항목 '느끼지 못함' 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 BD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 느끼지 못함의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0454] 대안적으로 또는 추가로, BD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 정서적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 BPRS 항목 '정서적 위축' 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0455] BPRS 항목 '정서적 위축' 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 BD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 정서적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. BPRS 항목 '정서적 위축' 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 BD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 정서적 위축의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0456] 대안적으로 또는 추가로, BD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 둔화 정동의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에

적어도 BPRS 항목 '둔화 정동' 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0457] BPRS 항목 '둔화 정동' 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 BD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 둔화 정동의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. BPRS 항목 '둔화 정동' 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 BD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 둔화 정동의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0458] 대안적으로 또는 추가로, BD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회 참여 감소의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 BPRS 항목 '사회 참여 감소' 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0459] BDRS 항목 '사회 참여 감소'의 점수 개선에 의해 반영되는 것과 같은 BD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회 참여 감소의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. BDRS 항목 '사회 참여 감소'의 점수 개선에 의해 반영되는 것과 같은 BD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회 참여 감소의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0460] 대안적으로 또는 추가로, BD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 BDRS 항목 '무쾌감증' 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0461] BDRS 항목 '무쾌감증'의 점수 개선에 의해 반영되는 것과 같은 BD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. BDRS 항목 '무쾌감증'의 점수 개선에 의해 반영되는 것과 같은 BD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0462] 대안적으로 또는 추가로, BD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 정동 둔마의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 BDRS 항목 '정동 둔마' 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0463] BDRS 항목 '정동 둔마'의 점수 개선에 의해 반영되는 것과 같은 BD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 정동 둔마의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. BDRS 항목 '정동 둔마'의 점수 개선에 의해 반영되는 것과 같은 BD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 정동 둔마의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0464] 대안적으로 또는 추가로, BD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0465] 적어도 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 BD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 SHAPS 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 BD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약

학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속하고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0466] 대안적으로 또는 추가로, BD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0467] 적어도 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 BD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 적어도 DARS 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 BD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0468] 대안적으로 또는 추가로, BD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0469] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 BD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 BD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0470] 대안적으로 또는 추가로, BD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0471] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 BD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 BD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0472] 대안적으로 또는 추가로, BD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 정서적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 친밀감 회피의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0473] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 친밀감 회피의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같

은 BD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 정서적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 친밀감 회피의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 BD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 정서적 위축의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0474] 대안적으로 또는 추가로, BD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 영역 분리의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0475] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 영역 분리의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 BD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 영역 분리의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 BD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0476] 위에 표시된 것과 같이, 사회적/정서적 위축 또는 분리는 BD와 밀접히 연결된다. 따라서, 사회적/정서적 위축 또는 분리의 개선은 BD도 개선할 것이다. 사회적/정서적 위축 또는 분리는 더욱이 BD의 다른 양태에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 관찰된 사회적/정서적 위축 또는 분리의 개선이 BD의 전반적 개선에 추가로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0477] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리를 앓고 있는 환자에서의 BD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0478] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 BD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 양극성 장애의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0479] LSD, 실로사이빈 또는 DMT와 같은 다른 환각제와 비교하여, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 바람직하게는 조증 또는 경조증을 유발할 상당한 위험 없이 본원에 기재된 것과 같은 투여 계획을 사용하여 사회적/정서적 위축 또는 분리와 연관된 양극성 장애, 예컨대 I형 양극성 장애 및 II형 양극성 장애를 앓고 있는 환자에게 투여할 수 있다.

[0480] 바람직하게는, 사회적/정서적 위축 또는 분리와 연관된 양극성 장애, 예컨대 I형 양극성 장애 및 II형 양극성 장애를 앓고 있는 환자는 치료 응급 조증 또는 경조증을 겪지 않는다.

[0481] **산후 우울증[Postpartum Depression, PPD]**은 임신 중 또는 분만 후 4주 이내에 발생하는 쇠약해지는 기분 장애이다. 여성의 50% 초과가 출산 후 단기간 지속하는 기분이 좋지 않거나 눈물이 나는 증상을 경험하지만, 여성의 하위집합은 PPD를 발생시킬 수 있다. 역학 연구는 PPD의 유병률이 약 15%인 것으로 추정한다.

[0482] PPD를 앓고 있는 환자는 장애의 치료 저항성 형태를 앓을 수 있다.

[0483] 주산기 우울증 여성 663명의 데이터의 분석은 무쾌감증과 불안이 산후 8주 후 눈에 띄는 증상이라는 것을 발견하였다.

[0484] 사회적 위축은 모계 우울 증상과 상관관계가 있고 이를 예측하는 것으로 밝혀진 5가지 차원 중 하나이다.

[0485] PPD는 분만 전후에 발병하는 주요 우울 장애로도 알려져 있다. 정신장애 진단 및 통계 매뉴얼, 5판[Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition, DSM-5] 기준에 따르면, 임신 중 또는 분만 후 4주 이내에 주요 우울 장애[MDD] 증상이 시작될 때 PPD를 진단한다. 따라서, PPD 환자는 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증도 앓는다.

[0486] PPD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리는 MADRS 또는 BPRS의 측정의 일부로 평가될 수 있다. 예를 들어, 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 또는 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 또는 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]를 사용하여 사회적/정서적 위축 또는 분리 또는 적어도 이의 양태를 더욱이 평가할 수 있다.

[0487] PPD 환자에서, 자기 조절, 공감, 감정 및 인지에 중요한 뇌 영역의 신경 활동에 상당한 변화가 관찰된다. PPD는 예를 들어 기본 모드 신경망 및 전두두정 신경망 내 및/또는 간의 휴지기 신경망의 연결성 기능 장애와 연관된다.

[0488] 장애의 치료 저항성 형태를 포함하는 PPD 및 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하는 것은 사회적/정서적 위축 또는 분리를 감소시키거나 제거하고 PPD를 개선한다.

[0489] 환자는 20점 이상의 몽고메리-아스버그 우울증 평가 척도[Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MADRS] 점수 또는 16점 이상의 해밀턴 우울증 평가 척도[HAM-D] 점수에 의해 표시된 것과 같은 중등도 또는 중증 PPD를 앓을 수 있다. 환자는 35점 이상의 몽고메리-아스버그 우울증 평가 척도[MADRS] 점수 또는 27점 이상의 해밀턴 우울증 평가 척도[HAM-D] 점수에 의해 표시된 것과 같은 중증 PPD를 앓을 수 있는 것으로 추가로 간주된다.

[0490] 본 발명에 따라 치료되는 환자는 20점 이상의 몽고메리-아스버그 우울증 평가 척도[MADRS] 점수 또는 16점 이상의 17개의 항목 해밀턴 우울증 평가 척도[HAM-D] 점수를 가질 수 있다.

[0491] 추가로, 본 발명에 따라 치료되는 환자는 28점 이상의 MADRS 점수 또는 22점 이상의 HAM-D 점수를 가질 수 있다.

[0492] 훨씬 추가로, 본 발명에 따라 치료되는 환자는 35점 이상의 MADRS 점수 또는 25점 이상의 HAM-D 점수를 가질 수 있다.

[0493] PPD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0494] PPD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. PPD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0495] PPD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 느끼지 못함의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 MADRS 항목 '느끼지 못함' 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0496] MADRS 항목 '느끼지 못함' 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 PPD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 느끼지 못함의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 마지막으로 투여한 후 약 2시간 이내에 일어난다. MADRS 항목 '느끼지 못함' 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 PPD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 느끼지 못함의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0497] 대안적으로 또는 추가로, PPD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 정서적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에

적어도 BPRS 항목 '정서적 위축' 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0498] BPRS 항목 '정서적 위축' 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 PPD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 정서적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. BPRS 항목 '정서적 위축' 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 PPD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 정서적 위축의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0499] 대안적으로 또는 추가로, PPD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 둔화 정동의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 BPRS 항목 '둔화 정동' 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0500] BPRS 항목 '둔화 정동' 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 PPD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 둔화 정동의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. BPRS 항목 '둔화 정동' 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 PPD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 둔화 정동의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0501] 대안적으로 또는 추가로, PPD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0502] 적어도 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 PPD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 SHAPS 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 PPD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0503] 대안적으로 또는 추가로, PPD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0504] 적어도 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 PPD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 적어도 DARS 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 PPD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0505] 대안적으로 또는 추가로, PPD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0506] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 PPD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는

이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 PPD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0507] 대안적으로 또는 추가로, PPD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0508] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 PPD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 PPD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0509] 대안적으로 또는 추가로, PPD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 정서적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0510] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 친밀감 회피의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 PPD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 정서적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 친밀감 회피의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 PPD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 정서적 위축의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0511] 대안적으로 또는 추가로, PPD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 영역 분리의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0512] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 영역 분리의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 PPD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 영역 분리의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 PPD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0513] 위에 표시된 것과 같이, 사회적/정서적 위축 또는 분리는 PPD와 밀접히 연결된다다. 따라서, 사회적/정서적 위축 또는 분리의 개선은 PPD도 개선할 것이다. 사회적/정서적 위축 또는 분리는 PPD의 다른 양태에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 관찰된 사회적/정서적 위축 또는 분리의 개선이 PPD의 전반적 개선에 추가로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0514] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 PPD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0515] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 PPD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 PPD의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0516] 사회적/정서적 위축 또는 분리는 또한 모성 기능을 손상시킨다.

[0517] 예를 들어, 바킨 모성 기능 지수[Barkin Index of Maternal Functioning, BIMF]를 사용하여 모성 기능을 평가할 수 있다. 이 지수는 출산 후 1년 동안의 기능을 측정하도록 설계되었다. BIMF는 20개의 항목으로 구성된 자가 보고 기능 측정이다. 각각의 항목은 0점 내지 6점의 점수가 부여되어 최대 총점이 120점이다. 점수가 높을수록 모성 기능이 더 우수하다는 평가를 받는다.

[0518] BIMF는 산후 기간 동안 산모의 주요 기능 영역을 자기 관리, 영아 관리, 산모-자녀 상호작용, 산모의 심리적 안녕, 사회적 지지, 관리 및 조정으로서 확인한다.

[0519] 95점 이하의 BIMF 점수는 약간 손상된 모성 기능을 나타내고, 80점 이하는 손상된 모성 기능을 나타내고, 65점 이하는 심각하게 손상된 모성 기능을 나타내는 것으로 본원에서 간주된다.

[0520] 본 발명자들은 MADRS 항목 '느끼지 못함' 및/또는 BPRS 항목 '정서적 위축' 및 '둔화 정동'의 점수 증가가 모성 기능[영아(들)와의 상호작용뿐만 아니라 산모 자기 관리와 관련된 산모 역량]에 부정적인 영향을 미친다고 결정하였다.

[0521] MADRS 항목 느끼지 못함 및/또는 BPRS 항목 정서적 위축 및/또는 둔화 정동의 점수 증가는 심리적 안녕, 사회적 지지 및 관리를 손상시킨다. 반대로, MADRS 항목 '느끼지 못함' 및/또는 BPRS 항목 '정서적 위축' 및 '둔화 정동'에 대한 개선은 모성 기능, 특히 BIMF 기능 영역인 심리적 안녕, 사회적 지지 및/또는 관리를 개선한다.

[0522] 본 발명자들은 5-MeO-DMT를 사용하여 PPD 환자를 치료하여 사회적/정서적 위축 또는 분리의 개선, 특히 느끼지 못함, 정서적 위축 및/또는 둔화 정동의 감소 또는 제거를 달성할 수 있다고 결론지었다.

[0523] 본 발명자들은 더욱이 PPD 환자의 치료에 의한 느끼지 못함, 정서적 위축 및/또는 둔화 정동의 감소 또는 제거가 MADRS 또는 BPRS 총점의 감소로 이어질 뿐만 아니라 BIMF 점수의 증가에 의해 반영되는 것과 같이 모성 기능을 개선한다고 결론지었다.

[0524] BIMF 총점은 10% 이상, 바람직하게는 20% 이상 개선된다.

[0525] PPD를 앓고 있는 환자에서의 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 BIMF 총점 개선에 의해 반영된한다.

[0526] 적어도 BIMF 총점 개선에 의해 반영되는 것과 같은 PPD를 앓고 있는 환자에서의 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 6일 이내에 일어난다. 적어도 BIMF 총점 개선에 의해 반영되는 것과 같은 모성 기능의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0527] LSD, 실로사이빈 또는 DMT와 같은 다른 환각제와 비교하여, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 바람직하게는 조증 또는 경조증을 유발할 상당한 위험 없이 본원에 기재된 것과 같은 투여 계획을 사용하여 사회적/정서적 위축 또는 분리와 연관된 PPD를 앓고 있는 환자에게 투여할 수 있다.

[0528] 바람직하게는, 사회적/정서적 위축 또는 분리와 연관된 PPD를 앓고 있는 환자는 치료 응급 조증 또는 경조증을

겪지 않는다.

[0529] **계절성 정동 장애**는 계절적 패턴을 갖는 기분 장애로, 증상은 대개 가을에 시작되어 봄에 완화된다. 많은 사람들이 슬픔, 절망감, 활동에 대한 흥미 상실, 피로, 및 사회적 위축을 경험한다.

[0530] 계절성 정동 장애를 앓고 있는 환자는 장애의 치료 저항성 형태를 앓을 수 있다.

[0531] 계절성 정동 장애는 사회적 위축 및 무쾌감증을 포함하는 사회적/정서적 위축 또는 분리와 연관된다. 계절성 정동 장애는 무쾌감증을 포함하는 주요 우울증 삽화의 기준을 충족하는 우울증 삽화에 의해 DSM-V에 따라 특징지어진다.

[0532] 계절성 정동 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리는 MADRS 또는 BPRS의 측정의 일부로 평가될 수 있다. 예를 들어, 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 또는 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 또는 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]를 사용하여 사회적/정서적 위축 또는 분리 또는 적어도 이의 양태를 더욱이 평가할 수 있다.

[0533] 감각운동, 주의력 및 시각 처리와 연관된 휴지기 활동은 건강한 대조군에 비해 계절성 정동 장애 환자에서 변경된다.

[0534] 계절성 정동 장애를 앓고 있는 환자에서, 처리, 조절, 정서적 기억; 반추와 관련된 인지 과정; 집중력 저하 및 생리적 각성과 관련된 여러 뇌 영역 내 및/또는 간에 변경된 기능적 연결성이 관찰된다. 기능장애 연결성은 DMN, 현출성 신경망, 실행 제어 신경망 및 변연계 신경망 내 및/또는 간에 관찰된다. 기능적 연결성은 건강한 대조군에서 관찰된 것과 유의미하게 상이하다.

[0535] 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에 의해 장애의 치료 저항성 형태를 포함하는 계절성 정동 장애 및 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리를 앓고 있는 환자를 치료하는 것은 사회적/정서적 위축 또는 분리를 감소시키거나 제거하고 계절성 정동 장애를 개선한다.

[0536] 계절성 정동 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0537] 계절성 정동 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 계절성 정동 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0538] 계절성 정동 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 느끼지 못함의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 MADRS 항목 '느끼지 못함' 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0539] MADRS 항목 '느끼지 못함' 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 계절성 정동 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 느끼지 못함의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MADRS 항목 '느끼지 못함' 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 계절성 정동 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 느끼지 못함의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0540] 대안적으로 또는 추가로, 계절성 정동 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 정서적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 BPRS 항목 '정서적 위축' 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0541] BPRS 항목 '정서적 위축' 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 계절성 정동 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 정서적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. BPRS 항목 '정서적 위축' 점수의 개선에 의해 반영되는 것과

같은 계절성 정동 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 정서적 위축의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0542] 대안적으로 또는 추가로, 계절성 정동 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 둔화 정동의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 BPRS 항목 '둔화 정동' 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0543] BPRS 항목 '둔화 정동' 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 계절성 정동 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 둔화 정동의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. BPRS 항목 '둔화 정동' 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 계절성 정동 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 둔화 정동의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0544] 대안적으로 또는 추가로, 계절성 정동 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0545] 적어도 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 계절성 정동 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 SHAPS 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 계절성 정동 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0546] 대안적으로 또는 추가로, 계절성 정동 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0547] 적어도 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 계절성 정동 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 적어도 DARS 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 계절성 정동 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0548] 대안적으로 또는 추가로, 계절성 정동 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0549] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 계절성 정동 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 계절성 정동 장애를

앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0550] 대안적으로 또는 추가로, 계절성 정동 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0551] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 계절성 정동 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 계절성 정동 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0552] 대안적으로 또는 추가로, 계절성 정동 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 정서적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 친밀감 회피의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0553] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 친밀감 회피의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 계절성 정동 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 정서적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 친밀감 회피의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 계절성 정동 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 정서적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0554] 대안적으로 또는 추가로, 계절성 정동 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 영역 분리의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0555] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 영역 분리의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 계절성 정동 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 영역 분리의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 계절성 정동 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0556] 위에 표시된 것과 같이, 사회적/정서적 위축 또는 분리는 계절성 정동 장애와 밀접히 연결된다. 따라서, 사회적

/정서적 위축 또는 분리의 개선은 계절성 정동 장애의 개선으로도 이어질 것이다. 사회적/정서적 위축 또는 분리는 더욱이 계절성 정동 장애의 다른 양태에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 관찰된 사회적/정서적 위축 또는 분리의 개선이 계절성 정동 장애의 전반적 개선에 추가로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0557] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 계절성 정동 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0558] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 계절성 정동 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 계절성 정동 장애의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0559] LSD, 실로사이빈 또는 DMT와 같은 다른 환각제와 비교하여, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 바람직하게는 조증 또는 경조증을 유발할 상당한 위험 없이 본원에 기재된 것과 같은 투여 계획을 사용하여 사회적/정서적 위축 또는 분리와 연관된 계절성 정동 장애를 앓고 있는 환자에게 투여할 수 있다.

[0560] 바람직하게는, 사회적/정서적 위축 또는 분리와 연관된 계절성 정동 장애를 앓고 있는 환자는 치료 응급 조증 또는 경조증을 겪지 않는다.

[0561] **지속성 우울 장애**

[0562] 기분 부전 장애라고도 지칭되는 지속성 우울 장애는 만성 우울증의 한 형태이다. 이것은 적어도 2년 기간에 걸쳐 대부분의 날 동안 하루 종일 우울증이 있으면 진단된다. 임의의 무증상 기간은 2개월 미만이다.

[0563] 우울증이 있는 경우, 다음 중 두 가지 이상이 있어야 한다. 1. 절망감; 2. 에너지 부족 또는 피로; 3. 자존감이 낮음; 4. 수면 감소(불면증) 또는 증가(수면과다증): 5. 식욕 부진 또는 과식; 6. 결정을 내리기 어렵거나 집중력이 떨어짐.

[0564] 지속성 우울 장애를 앓고 있는 환자는 장애의 치료 저항성 형태를 앓을 수 있다.

[0565] DSM-V에 따르면, 지속성 우울 장애는 무쾌감증을 포함하여 2년 동안 지속적으로 존재할 수 있는 주요 우울 장애의 기준으로 특징지어진다. 사회적 위축은 또한 지속성 우울 장애를 앓고 있는 환자에서 널리 퍼져 있는 증상이다.

[0566] 지속성 우울 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리는 MADRS 또는 BPRS의 측정의 일부로 평가될 수 있다. 예를 들어, 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 또는 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 또는 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]를 사용하여 사회적/정서적 위축 또는 분리 또는 적어도 이의 양태를 더욱이 평가할 수 있다.

[0567] 지속성 우울 장애를 앓고 있는 환자에서, 처리, 조절, 정서적 기억; 반추와 관련된 인지 과정; 집중력 저하 및 생리적 각성과 관련된 여러 뇌 영역 내 및/또는 간에 변경된 기능적 연결성이 관찰된다. 기능장애 연결성은 DMN, 현출성 신경망, 실행 제어 신경망 및 변연계 신경망 내 및/또는 간에 관찰된다. 기능적 연결성은 건강한 대조군에서 관찰된 것과 유의미하게 상이하다.

[0568] 지속성 우울 장애를 앓고 있는 환자에서, DMN, 현출성 신경망, 실행 제어 신경망 및 변연계 신경망을 포함하는 다수의 휴지기 신경망 중에서 기능장애 연결성 및 조절이 관찰된다. 기능적 연결성은 건강한 대조군에서 관찰된 것과 유의미하게 상이하다.

[0569] 장애의 치료 저항성 형태를 포함하는 지속성 우울 장애 및 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하는 것은 사회적/정서적 위축 또는 분리를 감소시키거나 제거하고 지속성 우울 장애를 개선한다.

[0570] 지속성 우울 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0571] 지속성 우울 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 지속성 우울 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0572] 지속성 우울 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 느끼지 못함의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 MADRS 항목 '느끼지 못함' 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0573] MADRS 항목 '느끼지 못함' 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 지속성 우울 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 느끼지 못함의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 마지막으로 투여한 후 약 2시간 이내에 일어난다. MADRS 항목 '느끼지 못함' 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 지속성 우울 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 느끼지 못함의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0574] 대안적으로 또는 추가로, 지속성 우울 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 정서적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 BPRS 항목 '정서적 위축' 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0575] BPRS 항목 '정서적 위축' 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 지속성 우울 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 정서적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. BPRS 항목 '정서적 위축' 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 지속성 우울 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 정서적 위축의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0576] 대안적으로 또는 추가로, 지속성 우울 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 둔화 정동의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 BPRS 항목 '둔화 정동' 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0577] BPRS 항목 '둔화 정동' 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 지속성 우울 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 둔화 정동의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. BPRS 항목 '둔화 정동' 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 지속성 우울 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 둔화 정동의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0578] 대안적으로 또는 추가로, 지속성 우울 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0579] 적어도 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 지속성 우울 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 SHAPS 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 지속성 우울 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속하고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉

은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0580] 대안적으로 또는 추가로, 지속성 우울 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0581] 적어도 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 지속성 우울 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 적어도 DARS 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 지속성 우울 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0582] 대안적으로 또는 추가로, 지속성 우울 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0583] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 지속성 우울 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 지속성 우울 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0584] 대안적으로 또는 추가로, 지속성 우울 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0585] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 지속성 우울 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 지속성 우울 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0586] 대안적으로 또는 추가로, 지속성 우울 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 정서적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 친밀감 회피의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0587] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 친밀감 회피의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 지속성 우울 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 정서적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 친밀감 회피의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 지속성 우울 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 정서적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0588] 대안적으로 또는 추가로, 지속성 우울 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 영역 분리의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0589] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 영역 분리의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 지속성 우울 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 영역 분리의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 지속성 우울 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0590] 위에 표시된 것과 같이, 사회적/정서적 위축 또는 분리는 지속성 우울 장애와 밀접히 연결된다. 따라서, 사회적/정서적 위축 또는 분리의 개선은 지속성 우울 장애의 개선으로도 이어질 것이다. 사회적/정서적 위축 또는 분리는 더욱이 지속성 우울 장애의 다른 양태에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 관찰된 사회적/정서적 위축 또는 분리의 개선이 지속성 우울 장애의 전반적 개선에 추가로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0591] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 지속성 우울 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0592] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 지속성 우울 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 지속성 우울 장애의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0593] LSD, 실로사이빈 또는 DMT와 같은 다른 환각제와 비교하여, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 바람직하게는 조증 또는 경조증을 유발할 상당한 위험 없이 본원에 기재된 것과 같은 투여 계획을 사용하여 사회적/정서적 위축 또는 분리와 연관된 지속성 우울 장애를 앓고 있는 환자에게 투여할 수 있다.

[0594] 바람직하게는, 사회적/정서적 위축 또는 분리와 연관된 지속성 우울 장애를 앓고 있는 환자는 치료 응급 조증 또는 경조증을 겪지 않는다.

[0595] **불안 장애**

[0596] **불안 장애**는 정신 병태의 일종이다. 증상은 긴장감, 공황 및 두려움뿐만 아니라 땀 흘리기 및 빠른 심장 박동을 포함한다. 불안은 두려움과 관련이 있고, 위협적인 것으로 인식되는 예상 사건 또는 상황에 대비하는 것과 연관된 복잡한 인지, 정동, 생리 및 행동 반응 시스템으로 이루어지는 미래 지향적 기분 상태로 나타난다.

[0597] 불안 장애를 앓고 있는 환자는 장애의 치료 저항성 형태를 앓을 수 있다.

[0598] 예를 들어, 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 또는 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 또는 성인 DSM-5 성격 질

문지[PID-5]를 사용하여 사회적/정서적 위축 또는 분리 또는 적어도 이의 양태를 평가할 수 있다.

[0599] 불안 장애는 휴지기 신경망의 기능적 연결성 변경과 연관된다. 불안 장애는 자아감에 영향을 미치는 기본 모드 신경망[default mode network, DMN], 감정/불안을 제어하는 현출성 신경망[salience network, SN] 및 신체 인식을 담당하는 체운동 신경망[somatomotor network, SMN]의 비정상을 보여준다. 이들 각각의 신경망(예를 들어, SMN 및 SN) 내 및/또는 간의 휴지기 균형은 DMN에 비해 상이한 불안 장애에서 비정상적일 수 있다.

[0600] 장애의 치료 저항성 형태를 포함하는 불안 장애 및 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하는 것은 사회적/정서적 위축 또는 분리를 감소시키거나 제거하고 불안 장애를 개선한다.

[0601] 불안 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0602] 불안 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 불안 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0603] 불안 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0604] 적어도 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 불안 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 SHAPS 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 불안 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0605] 대안적으로 또는 추가로, 불안 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0606] 적어도 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 불안 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 적어도 DARS 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 무쾌감증을 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0607] 대안적으로 또는 추가로, 불안 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0608] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 불안 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격

질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 불안 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0609] 대안적으로 또는 추가로, 불안 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0610] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 불안 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 불안 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0611] 위에 표시된 것과 같이, 사회적/정서적 위축 또는 분리는 불안 장애 환자에서 발생한다. 따라서, 사회적/정서적 위축 또는 분리의 개선은 불안 장애도 개선할 것이다. 사회적/정서적 위축 또는 분리는 더욱이 불안 장애의 다른 양태에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 관찰된 사회적/정서적 위축 또는 분리의 개선이 불안 장애의 전반적 개선에 추가로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0612] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리를 앓고 있는 환자에서의 불안 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0613] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 불안 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 불안 장애의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0614] **범불안장애[Generalised Anxiety Disorder, GAD]**는 지속적이고 과도하고 광범위한 상황 및 문제에 대한 걱정을 통제하기 어려운 특징이 있다. GAD를 앓고 있는 환자는 재난을 예상할 수 있고, 돈, 건강, 가족, 직장 또는 다른 문제에 대해 과도하게 우려할 수 있다.

[0615] 범불안장애는 개체가 인지된 위협에 비례하지 않는 일상적인 문제에 대해 지속적인 걱정을 경험할 때 진단된다. GAD 환자는 보통 수개월에서 수년 동안 지속할 수 있는 과도한 두려움을 경험한다.

[0616] GAD는 사회적, 직업적 또는 다른 중요한 기능 영역을 방해한다.

[0617] GAD를 앓고 있는 환자는 장애의 치료 저항성 형태를 앓을 수 있다.

[0618] 주로 GAD 진단을 받은 224명의 개체의 연구에서, 무쾌감증은 삶의 질[quality of life, QoL], 수면 문제와 부정적 인지 사이의 연관에 중요한 요소인 것으로 밝혀졌다.

[0619] 노인의 대규모 종단 연구는 사회적 위축이 더 높은 우울 증상뿐만 아니라 불안과도 연관된다는 것을 발견하였다.

[0620] 예를 들어, 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 또는 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 또는 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]를 사용하여 사회적/정서적 위축 또는 분리 또는 적어도 이의 양태를 평가할 수 있다.

[0621] GAD 환자는 특히 기본 모드 신경망 내에 변경된 기능적 연결성을 보여준다.

[0622] 장애의 치료 저항성 형태를 포함하는 GAD 및 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하는 것은 사회적/정서적 위축 또는 분리를 감소시키거나 제거하고 GAD를 개선한다.

[0623] GAD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0624] GAD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. GAD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0625] GAD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0626] 적어도 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 GAD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 SHAPS 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 GAD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0627] 대안적으로 또는 추가로, GAD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0628] 적어도 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 GAD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 적어도 DARS 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 GAD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0629] 대안적으로 또는 추가로, GAD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0630] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 GAD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 GAD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0631] 대안적으로 또는 추가로, GAD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0632] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 GAD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 GAD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0633] 위에 표시된 것과 같이, 사회적/정서적 위축 또는 분리는 GAD 환자에서 발생한다. 따라서, 사회적/정서적 위축 또는 분리의 개선은 GAD도 개선할 것이다. 사회적/정서적 위축 또는 분리는 더욱이 GAD의 다른 양태에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 관찰된 사회적/정서적 위축 또는 분리의 개선이 GAD의 전반적 개선에 추가로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0634] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 GAD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0635] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 GAD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 GAD의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0636] 사회 공포증이라고도 칭하는 **사회불안장애[Social Anxiety Disorder, SAD]**는 가장 흔한 불안 유형 중 하나이다. SAD는 사회적 또는 성과 상황에서 판단되거나 부정적으로 평가되거나 거부당하는 것에 대한 극심한 불안 또는 두려움을 특징으로 한다. 이는 종종 사회적 상황을 회피하게 하고, 학교, 직장 또는 관계에 장애를 일으킬 수 있다.

[0637] SAD는 사회적 또는 성과 상황에서 판단되거나 부정적으로 평가되거나 거부당하는 것에 대한 극심한 불안 또는 두려움을 특징으로 한다.

[0638] SAD를 앓고 있는 환자는 장애의 치료 저항성 형태를 앓을 수 있다.

[0639] 사회적 위축은 사회적 상호작용에 대한 두려움 및 회피로 특징지어지는 SAD의 핵심 특징이다. 사회적 회피는 SAD에서도 볼 수 있고, 주요 우울증을 동반한 환자는 SAD 단독보다 더 높은 사회적 회피 점수를 보여준다.

[0640] 사회적 상황을 피하고 혼자 보내는 시간이 길어지는 것은 무쾌감증으로 인한 행동 결과를 반영할 수 있지만, 사회적 상황에서 보내는 시간이 짧아지는 것은 또한 무쾌감증을 증가시킨다. 이는 사회적 단절을 확대하는 침체 및 악화의 소용돌이를 형성한다.

[0641] 예를 들어, 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 또는 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 또는 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]를 사용하여 사회적/정서적 위축 또는 분리 또는 적어도 이의 양태를 평가할 수 있다.

[0642] SAD를 앓고 있는 환자에서, 기본 모드 신경망 및 현출성 신경망에서 변경된 기능적 연결성이 관찰된다.

[0643] 장애의 치료 저항성 형태를 포함하는 SAD 및 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하는 것은 사회적/정서적 위축 또는 분리를 감소시키거나 제거하고 SAD를 개선한다.

[0644] SAD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0645] SAD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. SAD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0646] SAD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0647] 적어도 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 SAD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 SHAPS 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 SAD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0648] 대안적으로 또는 추가로, SAD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0649] 적어도 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 SAD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 적어도 DARS 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 SAD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0650] 대안적으로 또는 추가로, SAD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0651] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 SAD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 SAD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0652] 대안적으로 또는 추가로, SAD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에

적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0653] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 SAD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 SAD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0654] 위에 표시된 것과 같이, 사회적/정서적 위축 또는 분리는 SAD 환자에서 발생한다. 따라서, 사회적/정서적 위축 또는 분리의 개선은 SAD도 개선할 것이다. 사회적/정서적 위축 또는 분리는 더욱이 SAD의 다른 양태에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 관찰된 사회적/정서적 위축 또는 분리의 개선이 SAD의 전반적 개선에 추가로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0655] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 SAD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0656] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 SAD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 SAD의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0657] **강박 및 관련 장애**

[0658] **강박 장애[Obsessive Compulsive Disorder, OCD]**는 원치 않는 생각 또는 감각을 반복하거나(강박 사고), 무언가를 반복해서 하고 싶은 충동(강박 행동)을 일으키는 정신 질환이다. 환자는 강박 사고 및 강박 행동 둘 다를 앓을 수 있다.

[0659] OCD를 앓고 있는 환자는 장애의 치료 저항성 형태를 앓을 수 있다.

[0660] 무쾌감증은 청소년에서의 OCD와 MDD 증상 사이의 동반 관계를 매개하는 메커니즘으로 제안된다.

[0661] OCD 증상과 우울증과 무관한 무쾌감증 사이의 관계도 발견되었다.

[0662] 예를 들어, 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 또는 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 또는 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]를 사용하여 사회적/정서적 위축 또는 분리 또는 적어도 이의 양태를 평가할 수 있다.

[0663] OCD를 앓고 있는 환자의 기능적 자기 공명 영상을 사용한 신경영상 연구는 전두두정 신경망, 현출성 신경망 및 기본 모드 신경망 내 및/또는 간의 기능적 연결성 변경을 보여준다.

[0664] 장애의 치료 저항성 형태를 포함하는 OCD 및 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하는 것은 사회적/정서적 위축 또는 분리를 감소시키거나 제거하고 OCD를 개선한다.

[0665] OCD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0666] OCD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. OCD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0667] OCD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0668] 적어도 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 OCD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 SHAPS 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 OCD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0669] 대안적으로 또는 추가로, OCD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0670] 적어도 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 OCD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 적어도 DARS 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 OCD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0671] 대안적으로 또는 추가로, OCD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0672] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 OCD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 OCD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0673] 위에 표시된 것과 같이, 사회적/정서적 위축 또는 분리는 OCD 환자에서 흔하다. 따라서, 사회적/정서적 위축 또는 분리의 개선은 OCD도 개선할 것이다. 사회적/정서적 위축 또는 분리는 더욱이 OCD의 다른 양태에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 관찰된 사회적/정서적 위축 또는 분리의 개선이 OCD의 전반적 개선에 추가로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0674] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 OCD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0675] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 OCD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. CGI-S

점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 OCD의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0676] **신체 이형 장애[Body Dysmorphic Disorder, BDD]** 환자는 외모의 결함을 잘못 인식하여 불안한 집착, 의식적 행동 및 정서적 고통으로 일상 생활에서 기능하는 능력에 지장을 받는다.

[0677] BDD를 앓고 있는 환자는 장애의 치료 저항성 형태를 앓을 수 있다.

[0678] 사회적 위축은 BDD 환자에게 매우 흔하고, 높은 사회적 기능 장애 수준을 보여준다.

[0679] 사회 적응 척도의 총점은 미국에서 발표된 표준보다 BDD를 갖는 개체에 대해 더 낮다.

[0680] 예를 들어, 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]를 사용하여 사회적/정서적 위축 또는 분리 또는 적어도 이의 양태를 평가할 수 있다.

[0681] BDD를 앓고 있는 환자의 기능적 자기 공명 영상은 기본 모드 신경망, 배측 주의 신경망 및 현출성 신경망에 위치한 소정의 뇌 영역 내 및/또는 간의 변경을 보여준다.

[0682] 장애의 치료 저항성 형태를 포함하는 BDD 및 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하는 것은 사회적/정서적 위축 또는 분리를 감소시키거나 제거하고 BDD를 개선한다.

[0683] BDD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0684] BDD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. BDD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0685] BDD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0686] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 BDD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 BDD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0687] 위에 표시된 것과 같이, 사회적/정서적 위축 또는 분리는 BDD를 앓고 있는 환자에서의 중요한 양태이다. 따라서, 사회적/정서적 위축 또는 분리의 개선은 BDD도 개선할 것이다. 사회적/정서적 위축 또는 분리는 더욱이 BDD의 다른 양태에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 관찰된 사회적/정서적 위축 또는 분리의 개선이 BDD의 전반적 개선에 추가로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0688] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 BDD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0689] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의

BDD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 BDD의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0690] **외상 후 스트레스 장애[PTSD]**

[0691] **외상 후 스트레스 장애[Post-Traumatic Stress Disorder, PTSD]**는 환자가 경험하거나 목격한 끔찍한 사건을 바탕으로 발병할 수 있는 정신 병태이다. 증상은 회상, 악몽 및 심한 불안감뿐만 아니라 사건에 대한 통제할 수 없는 생각을 포함할 수 있다.

[0692] PTSD를 앓고 있는 환자는 장애의 치료 저항성 형태를 앓을 수 있다.

[0693] DSM-5는 무쾌감증이 PTSD와 연관된 가장 중요한 증상 중 하나임을 나타낸다.

[0694] 정서적 마비는 PTSD에서 알려진 증상이다. PTSD를 앓는 310명의 재향 군인의 연구는 무쾌감증이 PTSD의 정서적 마비와 긍정적인 관계를 가짐을 발견하였고, 이는 주요 우울 장애의 동반 위험을 증가시킨다.

[0695] 사회적 위축은 PTSD를 앓고 있는 개체가 사용하는 회피적 대처 전략으로 확인되었다. 사회적 위축과 미래의 PTSD 증상 사이에는 긍정적인 상관관계가 발견되어, 사회적 위축이 치료 가능한 목표로 인식되었다.

[0696] 사회적/정서적 위축 또는 분리는 PTSD를 앓고 있는 환자에게 중요한 양태이다. 이는 '즐기던 활동에 대한 흥미 상실', '다른 사람들과 거리감을 느끼거나 단절된 느낌' 및 '긍정적인 감정을 경험하는 데 어려움을 겪음(예를 들어, 가까운 사람들에게 행복을 느끼거나 사랑하는 감정을 가질 수 없음)'과 같은 DSM-5의 PTSD 체크리스트[PTSD checklist for DSM-5, PCL-5]의 다양한 항목에 의해 뒷받침된다.

[0697] 예를 들어, 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 또는 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 또는 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]를 사용하여 사회적/정서적 위축 또는 분리 또는 적어도 이의 양태를 평가할 수 있다.

[0698] PTSD를 앓고 있는 환자의 휴지기 기능적 자기 공명 영상 분석은 기본 모드 신경망과 현출성 신경망에 위치한 영역 내 및/또는 영역 간에 변경을 보여준다.

[0699] 장애의 치료 저항성 형태를 포함하는 PTSD 및 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하는 것은 사회적/정서적 위축 또는 분리를 감소시키거나 제거하고 PTSD를 개선한다.

[0700] PTSD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0701] PTSD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. PTSD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0702] PTSD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0703] 적어도 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 PTSD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 SHAPS 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 PTSD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0704] 대안적으로 또는 추가로, PTSD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0705] 적어도 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 PTSD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 적어도 DARS 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 PTSD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0706] 대안적으로 또는 추가로, PTSD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0707] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 PTSD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 PTSD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0708] 대안적으로 또는 추가로, PTSD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0709] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 PTSD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 PTSD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0710] 위에 표시된 것과 같이, 사회적/정서적 위축 또는 분리는 PTSD를 앓고 있는 환자에게 매우 중요한 양태이다. 따라서, 사회적/정서적 위축 또는 분리의 개선은 PTSD도 개선할 것이다. 사회적/정서적 위축 또는 분리는 더욱이 PTSD의 다른 양태에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 관찰된 사회적/정서적 위축 또는 분리의 개선이 PTSD의 전반적 개선에 추가로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0711] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 PTSD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0712] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의

PTSD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 PTSD의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0713] **통증 장애**

[0714] 지속적인 통증으로도 지칭되는 **만성 통증**은 예를 들어 약물 또는 치료에도 불구하고 부상 또는 수술 후에도 일반 회복 기간을 초과하여 오래 지속되는 통증이다. 환자는 또한 부상 또는 수술의 병력과 같은 뚜렷한 원인 없이 만성 통증을 앓을 수 있다.

[0715] 만성 통증은 삶의 질, 정신 및 정서적 건강을 방해한다. 통증을 앓고 있는 환자에게 사회적/정서적 위축 또는 분리가 발생하고, 만성 통증과 연관된다.

[0716] 만성 통증을 앓고 있는 환자는 장애의 치료 저항성 형태를 앓을 수 있다.

[0717] 만성 통증 환자의 대규모 연구는 만성 통증 환자가 건강한 대조군보다 높은 수준의 무쾌감증을 보고함을 발견하였다.

[0718] 처방된 오피오이드를 오용한 만성 통증 환자는 오피오이드를 오용하지 않은 환자보다 무쾌감증 점수가 높았다.

[0719] 사회적 위축은 통증과 관련된 평가 및 대처에서 중요한 요소이다. 통증의 영향은 타인으로부터 더 큰 포용감 및 타인과의 참여를 인식하는 개체에서 감소한다.

[0720] 무쾌감증을 평가하기 위해 개발된 도구인 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS]는 만성 통증을 앓고 있는 환자에 의한 연구에 이미 사용되었다. 간편 통증 설문지(BPI-sf)는 또한 통증이 삶의 즐거움 및 다른 사람과의 관계에 미치는 방해를 평가한다. 이는 사회적/정서적 위축 또는 분리가 만성 통증과 연관됨을 보여준다.

[0721] 예를 들어, 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 또는 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 또는 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]를 사용하여 사회적/정서적 위축 또는 분리 또는 적어도 이의 양태를 평가할 수 있다.

[0722] 만성 통증 환자는 뇌 기능 및 구조에 관한 뇌 변경을 나타낸다. 이러한 변화는 초기 통각 입력이 사라진 지 한참 후에도 통증의 지속성과 관련된다. 휴지기 기능적 자기 공명 영상은 기본 모드 신경망, 체운동/감각운동 신경망 및 현출성 신경망 내 및/또는 간의 개별 영역의 변경을 보여준다.

[0723] 장애의 치료 저항성 형태를 포함하는 만성 통증 및 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하는 것은 사회적/정서적 위축 또는 분리를 감소시키거나 제거하고 만성 통증을 개선한다.

[0724] 만성 통증을 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0725] 만성 통증을 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 만성 통증을 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0726] 만성 통증을 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0727] 적어도 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 만성 통증을 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 SHAPS 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 만성 통증을 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-

DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0728] 대안적으로 또는 추가로, 만성 통증을 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0729] 적어도 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 만성 통증을 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 적어도 DARS 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 만성 통증을 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0730] 대안적으로 또는 추가로, 만성 통증을 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0731] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 만성 통증을 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 만성 통증을 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0732] 대안적으로 또는 추가로, 만성 통증을 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0733] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 만성 통증을 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 만성 통증을 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0734] 위에 표시된 것과 같이, 사회적/정서적 위축 또는 분리는 만성 통증 환자에서의 중요한 양태이다. 따라서, 사회적/정서적 위축 또는 분리의 개선은 만성 통증도 개선할 것이다. 사회적/정서적 위축 또는 분리는 더욱이 만성 통증의 다른 양태에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 관찰된 사회적/정서적 위축 또는 분리의 개선이 만성 통증의 전반적 개선에 추가로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0735] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 만성 통증의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는

이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0736] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 만성 통증의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 만성 통증의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0737] **섬유근육통**은 전신 또는 여러 부위에 걸친 광범위한 근골격계 통증을 특징으로 하는 만성 장애로, 피로, 수면 장애, 기억 및 기분 문제를 동반한다. 환자는 또한 근육 및 관절 경직, 만졌을 때의 압통, 팔과 다리의 저림 또는 얼얼함, 집중력, 선명한 사고, 및 기억력 문제(때때로 '섬유 안개'라고도 칭함), 빛, 소음, 냄새 및 온도에 대한 민감도 증가 또는 팽만감 또는 변비와 같은 소화기 문제를 마주칠 수 있다.

[0738] 연구는 섬유근육통 환자가 통증에 대한 민감도가 높기 때문에 다른 사람이 통증을 느끼지 않을 때 통증을 느낀다는 것을 보여준다.

[0739] 무쾌감증은 섬유근육통에서 흔한 현상이다. 환자의 무쾌감증도 표적으로 하는 개입은 신체 증상(예를 들어, 식욕 부진 또는 피로감)만을 표적으로 하는 개입보다 우수할 수 있다.

[0740] 섬유근육통을 앓고 있는 환자는 일반적으로 파트너와의 친밀감 상실 및 사회적 위축을 경험하였다.

[0741] 섬유근육통의 이전 치료는 증상이 있다.

[0742] 뇌 영상 연구 및 다른 조사는 섬유근육통 환자의 통증을 전달하고 받는 신경 경로에서 신호 변경의 증거를 발견하였다.

[0743] 섬유근육통 환자의 휴지기 기능적 자기 공명 영상은 DMN과 실행 주의 신경망 내 및/또는 간, 그리고 유발 통증을 처리하는 것으로 알려진 뇌 영역인 섬피질과 DMN 간의 변경된 기능적 연결성을 보여준다.

[0744] 섬유근육통 및 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하는 것은 사회적/정서적 위축 또는 분리를 감소시키거나 제거하고 섬유근육통을 개선한다.

[0745] 섬유근육통을 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0746] 섬유근육통을 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 섬유근육통을 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0747] 섬유근육통을 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0748] 적어도 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 섬유근육통을 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 SHAPS 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 섬유근육통을 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0749] 대안적으로 또는 추가로, 섬유근육통을 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이

의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0750] 적어도 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 섬유근육통을 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 적어도 DARS 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 섬유근육통을 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0751] 대안적으로 또는 추가로, 섬유근육통을 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0752] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 섬유근육통을 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 섬유근육통을 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0753] 대안적으로 또는 추가로, 섬유근육통을 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0754] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 섬유근육통을 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 섬유근육통을 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0755] 위에 표시된 것과 같이, 사회적/정서적 위축 또는 분리는 섬유근육통 환자에서의 중요한 양태이다. 따라서, 사회적/정서적 위축 또는 분리의 개선은 섬유근육통도 개선할 것이다. 사회적/정서적 위축 또는 분리는 더욱이 섬유근육통의 다른 양태에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 관찰된 사회적/정서적 위축 또는 분리의 개선이 섬유근육통의 전반적 개선에 추가로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0756] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 섬유근육통의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0757] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 섬유근육통의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환

자에서의 섬유근육통의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0758] **정신 활성 물질 사용으로 인한 정신장애 및 행동 장애**

[0759] **물질 사용 장애[Substance Use Disorder, SUD]**는 사람의 행동에 영향을 미치는 정신장애로, 합법적이거나 불법적인 약물, 알코올 또는 약제와 같은 물질 사용을 통제할 수 없게 한다. 증상은 중등도에서 중증의 범위일 수 있고, 중독은 SUD의 가장 심각한 형태이다.

[0760] SUD를 앓고 있는 환자는 장애의 치료 저항성 형태를 앓을 수 있다.

[0761] 사회적 위축은 특히 오피오이드 사용 장애인 SUD의 발생 및 유지에 중요한 역할을 한다.

[0762] 또한 보호적인 사회적 상호작용 부족으로 인해 약물 복용 행동이 증가할 수 있다. 약물만의 복용은 아편 과다 복용 위험을 증가시키고 사회적 신경망에서의 분리는 위축 위험을 증가시킨다.

[0763] 무쾌감증은 또한 SUD의 발병기전에 중요한 역할을 하고, 코카인 사용 장애 환자의 치료 결과 저하와 연관된다.

[0764] 스나이스-해밀턴 쾌감 척도는 무쾌감증을 측정하는 14개의 항목 척도로, 각성제 남용 또는 의존성으로 진단된 환자를 대상으로 한 연구에 사용되었다. 이는 사회적/정서적 위축 또는 분리가 SUD와 관련됨을 보여준다.

[0765] 예를 들어, 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 또는 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 또는 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]를 사용하여 사회적/정서적 위축 또는 분리 또는 적어도 이의 양태를 평가할 수 있다.

[0766] SUD를 앓고 있는 환자에서, 인지 제어의 결함은 기본 모드 신경망, 현출성 신경망, 중앙 실행 신경망, 변연계 신경망 및 보상 신경망과 같은 휴지기 신경망 내 및/또는 간의 변경된 연결성과 연관된다.

[0767] 장애의 치료 저항성 형태를 포함하는 SUD 및 연관된 사회적/정서적 위축위축 또는 분리를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하는 것은 사회적/정서적 위축 또는 분리를 감소시키거나 제거하고 SUD를 개선한다.

[0768] SUD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0769] SUD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. SUD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0770] SUD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차에, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0771] 적어도 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 SUD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 SHAPS 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 SUD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0772] 대안적으로 또는 추가로, SUD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0773] 적어도 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 SUD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 적어도 DARS 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 SUD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0774] 대안적으로 또는 추가로, SUD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0775] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 SUD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 SUD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0776] 대안적으로 또는 추가로, SUD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0777] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 SUD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 SUD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0778] 위에 표시된 것과 같이, 사회적/정서적 위축 또는 분리는 SUD를 앓고 있는 환자에서의 중요한 양태이다. 따라서, 사회적/정서적 위축 또는 분리의 개선은 SUD도 개선할 것이다. 사회적/정서적 위축 또는 분리는 더욱이 SUD의 다른 양태에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 관찰된 사회적/정서적 위축 또는 분리의 개선이 SUD의 전반적 개선에 추가로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0779] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 SUD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0780] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 SUD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 SUD의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0781] **정신병적 장애**

[0782] **정신병적 장애**는 비정상적인 사고 및 인식을 유발하는 심각한 정신장애이다. 정신병적 장애는 현실 검증 능력의 심각한 손상 및 행동의 변화를 특징으로 하고, 이는 지속적인 망상, 지속적인 환각, 무질서한 사고(통상적으로 무질서한 말로 나타남), 심하게 무질서한 행동 및 수동성과 통제를 경험하는 것과 같은 양성 증상, 둔화 정동 또는 정동 둔마 및 무의욕증 및 정신운동 장애와 같은 음성 증상으로 나타난다.

[0783] 정신병적 장애를 앓고 있는 환자는 장애의 치료 저항성 형태를 앓을 수 있다.

[0784] DSM-5는 무쾌감증을 정신병적 장애를 정의하는 '음성 증상'의 예로 기술한다.

[0785] 사회적 무쾌감증과 연관된 정서 및 인지 결손은 복측 전전두엽 피질[ventrolateral prefrontal cortex, VLPFC]의 기저 신경 결핍으로 인해 발생할 수 있다.

[0786] 구조화된 사회적 사건 및 직장내 상호작용의 기회 감소가 부분적으로 정신병 환자의 사회적 위축 및 정서적 위축을 설명한다고 제안되었다.

[0787] 예를 들어, 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 또는 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 또는 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]를 사용하여 사회적/정서적 위축 또는 분리 또는 적어도 이의 양태를 평가할 수 있다.

[0788] 뇌 휴지기 신경망의 기능적 자기 공명 영상에 의한 정신병을 앓고 있는 환자의 뇌 영상은 중앙 실행 신경망, 기본 모드 신경망 및 현출성 신경망 내 및/또는 간의 개별 영역에서 극심한 변경을 보여준다. 정신병 위험에 있는 환자 집단에서도 휴지기 신경망의 변경을 식별할 수 있다.

[0789] 장애의 치료 저항성 형태를 포함하는 정신병적 장애 및 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하는 것은 사회적/정서적 위축 또는 분리를 감소시키거나 제거하고 정신병적 장애를 개선한다.

[0790] 정신병적 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0791] 정신병적 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 정신병적 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0792] 정신병적 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0793] 적어도 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 정신병적 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 SHAPS 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 정신병적 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0794] 대안적으로 또는 추가로, 정신병적 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0795] 적어도 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 정신병적 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로

허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 적어도 DARS 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 정신병적 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0796] 대안적으로 또는 추가로, 정신병적 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0797] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 정신병적 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 정신병적 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0798] 대안적으로 또는 추가로, 정신병적 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0799] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 정신병적 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 정신병적 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0800] 대안적으로 또는 추가로, 정신병적 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 정서적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 친밀감 회피의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0801] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 친밀감 회피의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 정신병적 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 정서적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 친밀감 회피의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 정신병적 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 정서적 위축의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0802] 대안적으로 또는 추가로, 정신병적 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제

거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 영역 분리의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0803] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 영역 분리의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 정신병적 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 영역 분리의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 정신병적 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0804] 위에 표시된 것과 같이, 사회적/정서적 위축 또는 분리의 발생은 정신병적 장애를 앓고 있는 환자의 중요한 질환 양태이다. 따라서, 사회적/정서적 위축 또는 분리의 개선은 정신병적 장애도 개선할 것이다. 사회적/정서적 위축 또는 분리는 더욱이 정신병적 장애의 다른 양태에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 관찰된 사회적/정서적 위축 또는 분리의 개선이 정신병적 장애의 전반적 개선에 추가로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0805] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 정신병적 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0806] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 정신병적 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 정신병적 장애의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0807] LSD, 실로사이빈 또는 DMT와 같은 다른 환각제와 비교하여, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 바람직하게는 조증 또는 경조증을 유발할 상당한 위험 없이 본원에 기재된 것과 같은 투여 계획을 사용하여 조증 또는 경조증을 특징으로 하고 사회적/정서적 위축 또는 분리와 연관된 정신병적 장애를 앓고 있는 환자에게 투여할 수 있다.

[0808] 바람직하게는, 조증 또는 경조증을 특징으로 하고, 사회적/정서적 위축 또는 분리와 연관된 정신병적 장애를 앓고 있는 환자는 치료 응급 조증 또는 경조증을 겪지 않는다.

[0809] **조현병**은 사고, 인식, 자기 경험, 인지, 의지, 정동 및 행동을 포함하는 다수의 정신 양식의 장애를 특징으로 하는 심각한 정신 병태이다. 긴장증을 포함하는 정신운동 장애가 존재할 수 있다.

[0810] 조현병을 앓고 있는 환자는 장애의 치료 저항성 형태를 앓을 수 있다.

[0811] 사회적 위축 및 무쾌감증은 질환의 전형적인 '음성' 증상으로 기재되는 조현병의 핵심 특징이다. 이들은 조현병 환자에서 나타나는 동기 및 쾌감 감소인 공통적인 요인에 의해 설명될 수 있다.

[0812] 임상 인터뷰 연구의 증거는 조현병 진단을 받은 환자의 대부분이 무쾌감증을 나타낸다는 것을 밝혀냈다.

[0813] 사회적 무쾌감증과 연관된 정서 및 인지 결손은 복측 전전두엽 피질[ventrolateral prefrontal cortex, VLPFC]의 기저 신경 결핍으로 인해 발생할 수 있다.

[0814] 구조화된 사회적 사건 및 직장내 상호작용의 기회 감소가 부분적으로 이 환자 군의 사회적 위축 및 정서적 위축을 설명한다고 대안적으로 제안되었다.

[0815] 조현병의 간편 임상 평가 척도[Brief Clinical Assessment Scale for Schizophrenia, BCASS]는 '둔화 정동'과 관련된 별도의 항목을 함유한다. 또한, 간편 음성 증상 척도[Brief Negative Symptom Scale, BNSS]는 '무쾌감증' 및 '둔화 정동'과 같은 관련 항목을 또한 함유한다. 더욱이, 무쾌감증 측정과 관련한 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS]는 조현병 환자에서의 무쾌감증 측정에 이미 사용되었다. 이는 사회적/정서적 위축 또는 분리가 조

현병의 중요한 양태임을 보여준다.

[0816] 예를 들어, 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 또는 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 또는 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]를 사용하여 사회적/정서적 위축 또는 분리 또는 적어도 이의 양태를 평가할 수 있다.

[0817] 특히 기본 모드 신경망, 전두두정 신경망 및 현출성 신경망 내 및/또는 간의 비정상적인 휴지기 기능적 연결성이 조현병을 갖는 개체에서 보고되었다. 정신병 고위험 개체 및 조현병 진단을 받은 개체에서, 여러 연구는 수면 장애와 증상 중증도 사이의 연관성을 발견하였다.

[0818] 장애의 치료 저항성 형태를 포함하는 조현병 및 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하는 것은 사회적/정서적 위축 또는 분리를 감소시키거나 제거하고 조현병을 개선한다.

[0819] 조현병을 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 예를 들어 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 1일 차; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0820] 조현병을 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 조현병을 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0821] 조현병을 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0822] 적어도 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 조현병을 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 SHAPS 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 조현병을 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0823] 대안적으로 또는 추가로, 조현병을 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0824] 적어도 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 조현병을 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 적어도 DARS 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 조현병을 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0825] 대안적으로 또는 추가로, 조현병을 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0826] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 조현병을 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT

또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 조현병을 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0827] 대안적으로 또는 추가로, 조현병을 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0828] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 조현병을 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 조현병을 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0829] 대안적으로 또는 추가로, 조현병을 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 정서적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 친밀감 회피의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0830] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 친밀감 회피의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 조현병을 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 정서적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 친밀감 회피의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 조현병을 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 정서적 위축의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0831] 대안적으로 또는 추가로, 조현병을 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 영역 분리의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0832] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 영역 분리의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 조현병을 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 영역 분리의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 조현병을 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0833] 위에 표시된 것과 같이, 사회적/정서적 위축 또는 분리는 조현병을 앓고 있는 환자에게 필수적인 양태이다. 따라서, 사회적/정서적 위축 또는 분리의 개선은 조현병도 개선할 것이다. 사회적/정서적 위축 또는 분리는 더욱이 조현병의 다른 양태에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 관찰된 사회적/정서적 위축 또는 분리의 개선이 조현병의 전반적 개선에 추가로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0834] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 조현병의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0835] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 조현병의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 조현병의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0836] LSD, 실로사이빈 또는 DMT와 같은 다른 환각제와 비교하여, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 바람직하게는 조증 또는 경조증을 유발할 상당한 위험 없이 본원에 기재된 것과 같은 투여 계획을 사용하여 사회적/정서적 위축 또는 분리와 연관된 조현병을 앓고 있는 환자에게 투여할 수 있다.

[0837] 바람직하게는, 사회적/정서적 위축 또는 분리와 연관된 조현병을 앓고 있는 환자는 치료 응급 조증 또는 경조증을 겪지 않는다.

[0838] **치매**

[0839] **치매**는 일반적으로 일상 생활에 지장을 줄 정도로 심각한 기억력, 언어, 문제 해결 및 다른 사고 능력의 상실을 특징으로 한다.

[0840] 치매는 인지 능력의 저하를 촉발하고 행동, 감정 및 관계에도 영향을 미치는 뇌의 변화로 인해 야기된다.

[0841] 연구는 중증 무쾌감증이 조기 발병 치매의 주요 특징이라는 것을 제안한다.

[0842] 결과적으로, 치매 환자에서 사회적/정서적 위축 또는 분리가 흔하여 환자와 가족 둘 다의 삶의 질에 부정적인 영향을 미친다.

[0843] 예를 들어, 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 또는 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 또는 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]를 사용하여 사회적/정서적 위축 또는 분리 또는 적어도 이의 양태를 평가할 수 있다.

[0844] 치매는 자기 공명 영상 연구에 의해 볼 수 있는 것과 같이 뇌의 다양한 기능적 및 구조적 연결성 신경망에 영향을 미친다. 기본 모드 신경망[DMN], 현출성 신경망, 중앙 실행 신경망[central executive network, CEN] 내 및/또는 간의 변경이 관찰된다.

[0845] 치매 및 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하는 것은 사회적/정서적 위축 또는 분리를 감소시키거나 제거하고 치매를 개선한다.

[0846] 치매를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0847] 치매를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 치매를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0848] 치매를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0849] 적어도 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 치매를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 SHAPS 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 치매를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속하고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0850] 대안적으로 또는 추가로, 치매를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0851] 적어도 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 치매를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 적어도 DARS 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 치매를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0852] 대안적으로 또는 추가로, 치매를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0853] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 치매를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 치매를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0854] 위에 표시된 것과 같이, 사회적/정서적 위축 또는 분리는 치매를 앓고 있는 환자에서 발생한다. 따라서, 사회적/정서적 위축 또는 분리의 개선은 치매도 개선할 것이다. 사회적/정서적 위축 또는 분리는 더욱이 치매의 다른 양태에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 관찰된 사회적/정서적 위축 또는 분리의 개선이 치매의 전반적 개선에 추가로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0855] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 치매의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0856] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 치매의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 치매의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0857] **알츠하이머 치매[AD]**는 인지 결손이 서서히 시작되고 점진적으로 진행되는 매우 흔한 신경퇴행성 장애이다. 무관심은 AD와 같은 신경인지 장애에서 매우 흔한 증상이다. 유병률 추정치는 AD의 중증도에 따라 51-72% 사이이

고, 더 높은 질환 중증도는 더 높은 무관심 위험과 연관된다.

[0858] 부검으로 확인된 AD 환자 100명의 연구에서, 사회적 위축은 AD 진단 전 평균 33개월에 발생한 이 장애의 가장 초기에 인식할 수 있는 증상인 것으로 발견되었다.

[0859] 사회적 위축은 모든 원인 치매의 위험 증가와 연관된다. 인지 기능과 사회적 위축 사이의 관계는 기억 및 학습과 관련된 영역의 회백질 부피 감소에 의해 매개될 수 있다.

[0860] 무쾌감증은 AD 환자에서 자주 관찰된다.

[0861] 예를 들어, 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 또는 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 또는 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]를 사용하여 사회적/정서적 위축 또는 분리 또는 적어도 이의 양태를 평가할 수 있다.

[0862] AD는 질환의 지형, 임상 표현형 및 중증도와 연관된 뇌의 다양한 기능적 및 구조적 연결성 신경망에 영향을 미친다. 자기 공명 영상 연구는 AD가 단절 증후군이라는 생각을 뒷받침하는 뇌 영역 간의 연속적인 구조적 단절 및 기능적 단절을 입증하였다. 기본 모드 신경망[DMN], 현출성 신경망 및 중앙 실행 신경망[CEN] 내 및/또는 간의 변경은 AD 환자와 AD 발병 위험이 높은 개인 둘 다에서 관찰된다.

[0863] 따라서, 본 발명에 따른 치료법에 의해 이러한 신경망에 영향을 미치는 것은 사회적/정서적 위축 또는 분리를 개선하고 AD 증상도 개선할 것이다.

[0864] AD 및 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하는 것은 사회적/정서적 위축 또는 분리를 감소시키거나 제거하고 AD를 개선한다.

[0865] AD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0866] AD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. AD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0867] AD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0868] 적어도 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 AD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 SHAPS 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 AD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0869] 대안적으로 또는 추가로, AD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0870] 적어도 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 AD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 적어도 DARS 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 AD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일

까지 지속된다.

[0871] 대안적으로 또는 추가로, AD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0872] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 AD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 AD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0873] 대안적으로 또는 추가로, AD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0874] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 AD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 AD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0875] 위에 표시된 것과 같이, 사회적/정서적 위축 또는 분리는 AD를 앓고 있는 환자에서의 중요한 양태이다. 따라서, 사회적/정서적 위축 또는 분리의 개선은 AD도 개선할 것이다. 사회적/정서적 위축 또는 분리는 더욱이 AD의 다른 양태에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 관찰된 사회적/정서적 위축 또는 분리의 개선이 AD의 전반적 개선에 추가로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0876] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 AD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0877] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 AD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 AD의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0878] **루이소체 치매[Dementia with Lewy Bodies, DLB]**는 수면, 행동, 인지, 운동 및 자동 신체 기능 조절의 변화를 특징으로 하는 치매의 유형이다.

[0879] 무쾌감증은 루이소체 치매[DLB]에서 흔히 볼 수 있는 증상이다. 312명의 환자의 연구에서, 무쾌감증은 알츠하이머병보다 루이소체 치매 개체에서 더 자주 관찰되었다.

[0880] 사회적 위축은 모든 원인 치매의 위험 증가와 연관된다. 인지 기능과 사회적 위축 사이의 관계는 기억 및 학습

과 관련된 영역의 회백질 부피 감소에 의해 매개될 수 있다.

[0881] 예를 들어, 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 또는 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 또는 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]를 사용하여 사회적/정서적 위축 또는 분리 또는 적어도 이의 양태를 평가할 수 있다.

[0882] DLB를 앓고 있는 환자에서, 휴지기 신경망[RSN] 변경을 확인할 수 있다. 기능적 MRI 연구는 기본 모드 신경망, 현출성 신경망, 실행 신경망 및 기저 신경절/변연계 신경망 내 및/또는 간의 기능적 연결성 변화를 보여준다.

[0883] DLB 및 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하는 것은 사회적/정서적 위축 또는 분리를 감소시키거나 제거하고 DLB를 개선한다.

[0884] DLB를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0885] DLB를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. DLB를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0886] DLB를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0887] 적어도 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 DLB를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 SHAPS 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 DLB를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0888] 대안적으로 또는 추가로, DLB를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0889] 적어도 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 DLB를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 적어도 DARS 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 DLB를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0890] 대안적으로 또는 추가로, DLB를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0891] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 DLB를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지

[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 DLB를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0892] 대안적으로 또는 추가로, DLB를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0893] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 DLB를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 DLB를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0894] 위에 표시된 것과 같이, 사회적/정서적 위축 또는 분리는 DLB를 앓고 있는 환자에서의 중요한 양태이다. 따라서, 사회적/정서적 위축 또는 분리의 개선은 DLB도 개선할 것이다. 사회적/정서적 위축 또는 분리는 더욱이 DLB의 다른 양태에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 관찰된 사회적/정서적 위축 또는 분리의 개선이 DLB의 전반적 개선에 추가로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0895] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 DLB의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0896] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 DLB의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 DLB의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0897] **혈관성 치매**는 추론, 계획, 판단, 기억 및 다른 사고 과정의 문제를 특징으로 하는 일반 치매 유형이다. 혈관성 치매는 하나 이상의 뇌혈관 사건(허혈성 또는 출혈성)으로 인한 뇌 실질 손상으로 인해 발생한다. 혈관 병인학은 미세혈관 질환부터 대혈관 뇌졸중에 이르기까지 매우 다양한다.

[0898] 사회적 위축은 혈관성 치매 환자에서 보이는 가장 중요한 행동 변화 중에 있다. 특정 변화는 혈관성 치매에서 혈관 손상에 의해 영향을 받는 신경 영역에 따라 시간이 지남에 따라 변할 수 있다.

[0899] 알츠하이머병과 비교했을 때, 허혈성 혈관성 치매 환자에서 정동 저하/위축 이 더 심각한 것으로 나타났다.

[0900] 중증 혈관성 치매를 앓고 있는 환자는 경증/중등도 혈관성 치매를 앓고 있는 환자보다 더 높은 무쾌감증 지수를 보여준다.

[0901] 예를 들어, 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 또는 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 또는 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]를 사용하여 사회적/정서적 위축 또는 분리 또는 적어도 이의 양태를 평가할 수 있다.

[0902] 기능적 자기 공명 영상은 뇌혈관 손상 후 휴지기 신경망의 변경된 기능적 연결성을 보여준다. 환자는 DMN과 다른 휴지기 신경망 내 및/또는 간에 비정상적인 기능적 연결성을 보인다.

[0903] 혈관성 치매 및 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허

용되는 염으로 치료하는 것은 사회적/정서적 위축 또는 분리를 감소시키거나 제거하고 혈관성 치매를 개선한다.

[0904] 혈관성 치매를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0905] 혈관성 치매를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 혈관성 치매를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0906] 혈관성 치매를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0907] 적어도 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 혈관성 치매를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 SHAPS 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 혈관성 치매를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0908] 대안적으로 또는 추가로, 혈관성 치매를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0909] 적어도 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 혈관성 치매를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 적어도 DARS 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 혈관성 치매를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0910] 대안적으로 또는 추가로, 혈관성 치매를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0911] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 혈관성 치매를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 혈관성 치매를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0912] 대안적으로 또는 추가로, 혈관성 치매를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또

는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0913] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 혈관성 치매를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 혈관성 치매를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0914] 위에 표시된 것과 같이, 사회적/정서적 위축 또는 분리는 혈관성 치매를 앓고 있는 환자에서의 중요한 양태이다. 따라서, 사회적/정서적 위축 또는 분리의 개선은 혈관성 치매도 개선할 것이다. 사회적/정서적 위축 또는 분리는 더욱이 혈관성 치매의 다른 양태에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 관찰된 사회적/정서적 위축 또는 분리의 개선이 혈관성 치매의 전반적 개선에 추가로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0915] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 혈관성 치매의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0916] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 혈관성 치매의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 혈관성 치매의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0917] **전두측두엽 치매[Fronto-Temporal Dementia, FTD]**는 뇌 전두엽 또는 측두엽의 진행성 신경세포 손실로 인해 발생하는 신경퇴행성 장애로, 젊은 발병 치매의 주요 원인이다.

[0918] 이질적인 행동 및 심리 증상을 보이는 환자는 사회적 행동의 점진적 변화, 공감 부족, 무관심, 억제되지 않는 행동 및 인지 장애가 자주 관찰된다.

[0919] 행동 변형은 억제력 저하; 무활동 및 노력 부족으로 이어지는 무관심 또는 무력; 동정심 또는 공감 상실; 인내심, 강박적, 의식적 행동 또는 고정관념; 및 사회적 인지 및/또는 실행 능력의 현저한 저하와 연관된 구순고착성 및 식이 변화와 같은 적어도 세 가지 증상으로 특징지어진다.

[0920] 무쾌감증은 FTD를 건강한 노년층 대조군과 비교하는 FTD의 주요 독립형 증상이다. 무쾌감증은 질환 경과 초기에 존재한다.

[0921] 사회적 위축은 FTD에서 흔히 발생한다.

[0922] 무쾌감증은 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS]로 FTD를 앓고 있는 환자를 대상으로 측정되었고, 이는 이러한 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 관련성을 나타낸다.

[0923] 예를 들어, 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 또는 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 또는 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]를 사용하여 사회적/정서적 위축 또는 분리 또는 적어도 이의 양태를 평가할 수 있다.

[0924] FTD를 앓고 있는 개체의 휴지기 기능 자기 공명 영상[Resting state-functional magnetic resonance imaging, Rs-fMRI] 분석은 전반적 기능 저하 및 신경망 통합 손실을 보여준다. 변경된 기능적 연결성은 주로 주의 신경망, 기본 모드 신경망 및 특히 현출성 신경망 내 및/또는 간에 확인되었다.

[0925] FTD 및 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하는 것은 사회적/정서적 위축 또는 분리를 감소시키거나 제거하고 FTD를 개선한다.

[0926] FTD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으

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

[0927] FTD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. FTD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0928] FTD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0929] 적어도 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 FTD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 SHAPS 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 FTD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0930] 대안적으로 또는 추가로, FTD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0931] 적어도 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 FTD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 적어도 DARS 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 FTD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0932] 대안적으로 또는 추가로, FTD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0933] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 FTD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 FTD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0934] 대안적으로 또는 추가로, FTD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기

간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0935] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 FTD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 FTD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0936] 위에 표시된 것과 같이, 사회적/정서적 위축 또는 분리는 FTD를 앓고 있는 환자에서의 중요한 양태이다. 따라서, 사회적/정서적 위축 또는 분리의 개선은 FTD도 개선할 것이다. 사회적/정서적 위축 또는 분리는 더욱이 FTD의 다른 양태에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 관찰된 사회적/정서적 위축 또는 분리의 개선이 FTD의 전반적 개선에 추가로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0937] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 FTD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0938] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 FTD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 FTD의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0939] **파킨슨병[PD]**

[0940] **파킨슨병[Parkinson's Disease, PD]**은 점진적으로 진행되는 운동 문제를 특징으로 하는 질환으로, 가장 보통 운동의 느려짐, 안정 시 나타나는 떨림 및 낙상을 야기할 수 있는 보행 불안정성을 수반한다.

[0941] 무쾌감증은 PD에서 가장 빈번한 정신과적 증상 중 하나이다. 전반적 무쾌감증 점수는 건강한 대조군보다 PD에서 유의미하게 더 높다.

[0942] PD는 개체의 사회적 기능을 방해하고 사회적 위축을 초래할 수 있다. 사회적 위축은 PD 환자에게 삶의 질 저하와 같은 부정적인 결과를 초래할 수 있다.

[0943] 예를 들어, 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 또는 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 또는 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]를 사용하여 사회적/정서적 위축 또는 분리 또는 적어도 이의 양태를 평가할 수 있다.

[0944] PD 환자에서, 효율적인 행동 및 인지 수행을 생성하고 유지하는 데 중요한 휴지기 신경망의 기능적 재구성이 관찰된다.

[0945] 파킨슨 환자의 임상 상태를 개선하는 레보도파는 파킨슨 환자의 휴지기 신경망의 기능적 연결성에 영향을 미칠 가능성이 있다.

[0946] PD 및 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하는 것은 사회적/정서적 위축 또는 분리를 감소시키거나 제거하고 PD를 개선한다.

[0947] PD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0948] PD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. PD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0949] PD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0950] 적어도 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 PD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 SHAPS 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 PD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0951] 대안적으로 또는 추가로, PD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0952] 적어도 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 PD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 적어도 DARS 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 PD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0953] 대안적으로 또는 추가로, PD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0954] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 PD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 PD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0955] 대안적으로 또는 추가로, PD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0956] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 PD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 PD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로

허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0957] 위에 표시된 것과 같이, 사회적/정서적 위축 또는 분리는 PD를 앓고 있는 환자에서의 중요한 양태이다. 따라서, 사회적/정서적 위축 또는 분리의 개선은 PD도 개선할 것이다. 사회적/정서적 위축 또는 분리는 PD의 다른 양태에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 관찰된 사회적/정서적 위축 또는 분리의 개선이 PD의 전반적 개선에 추가로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0958] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 PD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0959] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 PD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 PD의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0960] **섭식 장애**

[0961] **섭식 장애**는 비정상적인 섭식 행동으로 인해 개인의 신체적 또는 정신 건강에 부정적인 영향을 미치는 정신장애이다.

[0962] 섭식 장애를 앓고 있는 환자는 장애의 치료 저항성 형태를 앓을 수 있다.

[0963] 10개의 연구의 메타 분석은 섭식 장애가 있는 군이 건강한 대조군보다 무쾌감증이 유의하게 더 높음을 발견하였다. 또한 무쾌감증이 증상 중증도 증가와 상관관계가 있을 수 있다는 제안도 있다.

[0964] 사회적 위축은 특히 섭식 장애가 있는 개체에서 만연하고, 다른 정신장애에 비해 자기 비판의 수준이 더 높다.

[0965] 섭식 장애를 앓고 있는 환자의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 관련성은 예를 들어, 16개의 항목의 자가 보고 도구인 임상 장애 평가 설문지(CIA3.0)에 반영되어 있고, 이것은 전반적으로 및 3가지 특정 영역(개인, 인지, 사회)에서 섭식 장애의 손상을 측정하도록 설계되었다. 이 설문지의 예시적인 항목은 환자가 즐기던 일을 하는 데 방해가 되거나 다른 사람과의 관계에 방해가 되는 것과 관련된다.

[0966] 예를 들어, 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 또는 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 또는 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]를 사용하여 사회적/정서적 위축 또는 분리 또는 적어도 이의 양태를 평가할 수 있다.

[0967] 섭식 장애를 앓고 있는 환자에서, 기능적 신경망 연결성 연구의 결과는 실행 신경망, 기본 모드 신경망 및 현출성 신경망 내 및/또는 간의 휴지기 연결성의 중단을 나타낸다.

[0968] 장애의 치료 저항성 형태를 포함하는 섭식 장애 및 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하는 것은 사회적/정서적 위축 또는 분리를 감소시키거나 제거하고 섭식 장애를 개선한다.

[0969] 섭식 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0970] 섭식 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 섭식 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0971] 섭식 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 스나이스-

해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0972] 적어도 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 섭식 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 SHAPS 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 섭식 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0973] 대안적으로 또는 추가로, 섭식 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0974] 적어도 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 섭식 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 적어도 DARS 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 섭식 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0975] 대안적으로 또는 추가로, 섭식 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0976] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 섭식 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 섭식 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0977] 대안적으로 또는 추가로, 섭식 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0978] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 섭식 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 섭식 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0979] 위에 표시된 것과 같이, 사회적/정서적 위축 또는 분리는 섭식 장애를 앓고 있는 환자에서의 중요한 양태이다. 따라서, 사회적/정서적 위축 또는 분리의 개선은 섭식 장애도 개선할 것이다. 사회적/정서적 위축 또는 분리는 더욱이 섭식 장애의 다른 양태에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 관찰된 사회적/정서적 위축 또는 분리의 개선이 섭식 장애의 전반적 개선에 추가로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0980] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 섭식 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0981] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 섭식 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 섭식 장애의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0982] **자폐 스펙트럼 장애[ASD]**

[0983] 자폐증, 아스퍼거 증후군 및 비정형 자폐증을 포함하는 **자폐 스펙트럼 장애[Autism Spectrum Disorder, ASD]**를 앓고 있는 환자는 상호 사회적 상호작용 및 사회적 소통을 시작하고 유지하는 능력에 지속적으로 결함이 있다. 이 병태는 더욱이 개체의 연령과 사회문화적 맥락에 대해 명백히 비정형적이거나 과도한 제한되고 반복적이고 유연하지 않은 행동, 관심사 또는 활동 패턴으로 특징지어진다.

[0984] 무쾌감증은 ASD의 중증도를 예측하는 진단을 통한 일반적인 기저 정신병리학적 특징으로 작용할 수 있다. 임상의는 ASD 진단을 받은 개체의 무쾌감증 중증도를 선별하는 것이 권장될 수 있다.

[0985] ASD 및 우울증은 가장 특히 사회적 위축을 포함하는 여러 주요 영역에서 중복되는 특징을 갖는다.

[0986] 예를 들어, 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 또는 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 또는 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]를 사용하여 사회적/정서적 위축 또는 분리 또는 적어도 이의 양태를 평가할 수 있다.

[0987] ASD는 뇌 신경망 연결성의 장애이다. 신경영상 연구는 ASD가 소정의 뇌 영역의 비정상적인 반응, 기본 모드 신경망[DMN]과 감각 처리 신경망 내 및/또는 간 변경된 기능적 연결성을 포함하는 뇌 신경망의 상당한 변경, 및 뇌 영역 간의 신경 동기화 장애와 관련된다.

[0988] 장애의 치료 저항성 형태를 포함하는 ASD 및 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하는 것은 사회적/정서적 위축 또는 분리를 감소시키거나 제거하고 ASD를 개선한다.

[0989] ASD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0990] ASD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. ASD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0991] ASD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0992] 적어도 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 ASD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 SHAPS 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 ASD를

앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0993] 대안적으로 또는 추가로, ASD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0994] 적어도 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 ASD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 적어도 DARS 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 ASD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0995] 대안적으로 또는 추가로, ASD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0996] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 ASD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 ASD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0997] 대안적으로 또는 추가로, ASD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0998] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 ASD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 ASD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0999] 위에 표시된 것과 같이, 사회적/정서적 위축 또는 분리는 ASD를 앓고 있는 환자에서의 중요한 양태이다. 따라서, 사회적/정서적 위축 또는 분리의 개선은 ASD도 개선할 것이다. 사회적/정서적 위축 또는 분리는 더욱이 ASD의 다른 양태에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 관찰된 사회적/정서적 위축 또는 분리의 개선이 ASD의 전반적 개선에 추가로 기여할 것이라고 결론지었다.

[1000] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의

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

[1001] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 ASD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 ASD의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[1002] **주의력 결핍 과잉행동 장애[ADHD]**

[1003] **주의력 결핍 과잉 행동 장애[Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD]**는 환자의 행동에 영향을 미치는 병태이다. ADHD를 앓고 있는 환자는 불안해 보일 수 있고, 집중력하는 데 어려움을 겪을 수 있고, 충동적으로 행동할 수 있다.

[1004] ADHD 환자는 수면 및 불안 장애와 같은 추가적인 문제도 가질 수 있다.

[1005] ADHD를 앓고 있는 환자는 장애의 치료 저항성 형태를 앓을 수 있다.

[1006] 사회적 위축은 ADHD를 앓고 있는 학령기 남학생들 사이에서 만연한 것으로 발견되었다. 사회적 위축은 또래 집단에서의 거부의 결과로 발생하였고, 종종 또래 집단에 의한 따돌림 및 괴롭힘을 초래할 수 있다. 유아기에서의 ADHD 증상은 후기 아동기의 사회적 위축 위험을 증가시킨다.

[1007] 성인에서, 무쾌감증은 ADHD와도 연관된다.

[1008] 예를 들어, 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 또는 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 또는 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]를 사용하여 사회적/정서적 위축 또는 분리 또는 적어도 이의 양태를 평가할 수 있다.

[1009] ADHD를 앓고 있는 환자에서의 휴지기 신경망 분석은 다수의 뇌 휴지기 신경망에 걸친 기능장애 연결성, 특히 기본 모드 신경망, 배측 주의 신경망 및 현출성 신경망의 구별되는 영역 내 및/또는 간의 기능장애 연결성을 보여준다.

[1010] 장애의 치료 저항성 형태를 포함하는 ADHD 및 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하는 것은 사회적/정서적 위축 또는 분리를 감소시키거나 제거하고 ADHD를 개선한다.

[1011] ADHD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[1012] ADHD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. ADHD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[1013] ADHD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[1014] 적어도 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 ADHD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 SHAPS 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 ADHD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보

다 일찍 시작되지 않는다.

[1015] 대안적으로 또는 추가로, ADHD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1016] 적어도 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 ADHD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 적어도 DARS 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 ADHD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[1017] 대안적으로 또는 추가로, ADHD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[1018] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 ADHD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 ADHD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[1019] 대안적으로 또는 추가로, ADHD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[1020] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 ADHD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 ADHD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[1021] 위에 표시된 것과 같이, 사회적/정서적 위축 또는 분리는 ADHD를 앓고 있는 환자에서 발생한다. 따라서, 사회적/정서적 위축 또는 분리의 개선은 ADHD도 개선할 것이다. 사회적/정서적 위축 또는 분리는 더욱이 ADHD의 다른 양태에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 관찰된 사회적/정서적 위축 또는 분리의 개선이 ADHD의 전반적 개선에 추가로 기여할 것이라고 결론지었다.

[1022] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 ADHD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[1023] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 ADHD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 ADHD의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[1024] **인격 장애**

[1025] **조현병 인격 장애**는 관계 및 사회적 상호작용에 대한 지속적인 강한 불편함 패턴으로 특징지어지는 정신 병태이다. 조현병 인격 장애를 앓고 있는 환자는 비정상적인 생각, 언어 및 행동을 가지고 있고, 이는 관계를 형성하고 유지하는 능력을 방해한다.

[1026] 조현병 인격 장애를 앓고 있는 환자는 장애의 치료 저항성 형태를 앓을 수 있다.

[1027] 사회적 무쾌감증은 조현병 인격 장애의 핵심 양상이다.

[1028] 조현병 인격 장애에도 적용할 수 있는 간편 음성 증상 척도[BNSS]는 예를 들어 '무쾌감증' 및 '둔화 정동'과 같은 관련 항목을 함유한다. 이는 사회적/정서적 위축 또는 분리가 조현병 인격 장애의 중요한 양태임을 보여준다.

[1029] 예를 들어, 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 또는 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]를 사용하여 사회적/정서적 위축 또는 분리 또는 적어도 이의 양태를 평가할 수 있다.

[1030] 조현병 인격 장애 환자에서, 특히 인지 또는 정서 조절을 수반하는 DMN 기능적 연결성이 변경된다. fMRI에 의한 신경영상 분석은 전두두정 신경망 및 배측 주의 신경망 내 및/또는 간의 변경을 추가로 보여준다.

[1031] 장애의 치료 저항성 형태를 포함하는 조현병 인격 장애 및 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하는 것은 사회적/정서적 위축 또는 분리를 감소시키거나 제거하고 조현병 인격 장애를 개선한다.

[1032] 조현병 인격 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[1033] 조현병 성격 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 조현병 성격 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[1034] 조현병 성격 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS], 특히 사회적 무쾌감증과 연관된 항목의 점수에서의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1035] 적어도 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS], 특히 사회적 무쾌감증과 관련된 항목의 점수에서의 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 조현병 성격 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 적어도 DARS, 특히 사회적 무쾌감증과 관련된 항목의 점수에서의 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 GAD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속된다.

[1036] 대안적으로 또는 추가로, 조현병 성격 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되

고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[1037] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 조현병 성격 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 조현병 성격 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[1038] 대안적으로 또는 추가로, 조현병 성격 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[1039] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 조현병 성격 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 조현병 성격 장애를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[1040] 위에 표시된 것과 같이, 사회적/정서적 위축 또는 분리는 조현병 성격 장애를 앓고 있는 환자에서의 중요한 양태이다. 따라서, 사회적/정서적 위축 또는 분리의 개선은 조현병 성격 장애도 개선할 것이다. 사회적/정서적 위축 또는 분리는 더욱이 조현병 성격 장애의 다른 양태에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 관찰된 사회적/정서적 위축 또는 분리의 개선이 조현병 성격 장애의 전반적 개선에 추가로 기여할 것이라고 결론지었다.

[1041] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 조현병 성격 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[1042] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 조현병 성격 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 조현병 성격 장애의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[1043] LSD, 실로사이빈 또는 DMT와 같은 다른 환각제와 비교하여, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 바람직하게는 조증 또는 경조증을 유발할 상당한 위험 없이 본원에 기재된 것과 같은 투여 계획을 사용하여 사회적/정서적 위축 또는 분리와 연관된 조현병 성격 장애를 앓고 있는 환자에게 투여할 수 있다.

[1044] 바람직하게는, 사회적/정서적 위축 또는 분리와 연관된 조현병 성격 장애를 앓고 있는 환자는 치료 응급 조증 또는 경조증을 겪지 않는다.

[1045] **경계선 인격 장애[BPD]**

[1046] 지속적인 기분 불안정, 충동성, 정체성 장애 및 대인관계적 기능장애는 **경계선 인격 장애[Borderline**

Personality Disorder, BPD]의 특징적인 특질이다.

[1047] BPD를 앓고 있는 환자는 장애의 치료 저항성 형태를 앓을 수 있다.

[1048] 무쾌감증은 BPD의 중요한 특징이고 증상의 중증도에 기여한다. BPD 환자는 사회적 위축을 앓을 수 있다.

[1049] 예를 들어, 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 또는 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 또는 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]를 사용하여 사회적/정서적 위축 또는 분리 또는 적어도 이의 양태를 평가할 수 있다.

[1050] BPD 환자는 휴지기 신경망에서 비정상적인 연결성 패턴을 보여준다. 기능적 자기 공명 영상을 사용하는 뇌 휴지기 신경망의 기능적 연결성의 분석은 예를 들어 기본 모드 신경망 및 현출성 신경망과 같은 다양한 신경망 내 및/또는 간의 변경을 보여준다.

[1051] 장애의 치료 저항성 형태를 포함하는 BPD 및 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하는 것은 사회적/정서적 위축 또는 분리를 감소시키거나 제거하고 BPD를 개선한다.

[1052] BPD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[1053] BPD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. BPD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[1054] BPD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[1055] 적어도 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 BPD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 SHAPS 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 BPD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[1056] 대안적으로 또는 추가로, BPD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1057] 적어도 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 BPD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 적어도 DARS 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 BPD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[1058] 대안적으로 또는 추가로, BPD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회

상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[1059] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 BPD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 BPD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[1060] 대안적으로 또는 추가로, BPD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[1061] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 BPD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 BPD를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[1062] 위에 표시된 것과 같이, 사회적/정서적 위축 또는 분리는 BPD를 앓고 있는 환자에서의 중요한 양태이다. 따라서, 사회적/정서적 위축 또는 분리의 개선은 BPD도 개선할 것이다. 사회적/정서적 위축 또는 분리는 더욱이 BPD의 다른 양태에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 관찰된 사회적/정서적 위축 또는 분리의 개선이 BPD의 전반적 개선에 추가로 기여할 것이라고 결론지었다.

[1063] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 BPD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[1064] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 BPD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 BPD의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[1065] **연관된 정신 병태 또는 신경계 병태로 이어지는 의학적 병태**

[1066] 사회적/정서적 위축 또는 분리는 의학적 병태를 앓고 있는 환자에게 발생하여 연관된 정신 병태 또는 신경계 병태로 이어질 수 있다.

[1067] **외상성 뇌 손상[TBI]으로 인한 사회적/정서적 위축 또는 분리**

[1068] 외상성 뇌 손상[traumatic brain injury, TBI]은 외부 힘에 의해 발생하는 뇌 손상이다.

[1069] 외상성 뇌 손상은 원발성 또는 이차성 뇌 손상으로 특징지어진다. 원발성 뇌 손상은 접촉, 가속-감속 및/또는 회전력으로 인한 충격 시간 동안 발생하는 구조적 손상을 지칭한다. 이차성 뇌 손상은 원발성 손상(즉, 저산소증 및/또는 두개내압 상승)으로 인해 발생하는 후속 세포 과정에서 지속된 손상을 지칭한다.

[1070] 무쾌감증은 외상성 뇌 손상 후 흔한 증상이다.

[1071] TBI는 외상성 사건 직후 나타날 수 있는 광범위한 신체적 및 심리적 효과를 가질 수 있고, 다른 것들은 며칠 또는 몇 주 후에 나타날 수 있다. TBI로 생긴 인지, 행동 및 감각운동 장애는 종종 삶의 질을 극적으로 저하시킨다. TBI는 과민성, 불안, 불면증 및 우울증을 유발할 수 있다. TBI 후 우울증은 사회적 접촉 감소를 특징으로 한다.

[1072] 예를 들어, 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 또는 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 또는 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]를 사용하여 사회적/정서적 위축 또는 분리 또는 적어도 이의 양태를 평가할 수 있다.

[1073] 휴지기 기능적 연결성 분석은 DMN, 전두두정 신경망, 실행 신경망 및 감각 운동 신경망과 같은 휴지기 신경망 내 및/또는 간의 전반적 기능적 연결성 변경을 보여준다. 예를 들어, DMN 내에서 찾을 수 있는 고도로 연결된 영역은 외상성 뇌 손상 후 기능적 연결성 변경에 특히 취약한다.

[1074] TBI 및 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하는 것은 사회적/정서적 위축 또는 분리를 감소시키거나 제거하고 TBI를 개선한다.

[1075] TBI를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[1076] TBI를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. TBI를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[1077] TBI를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[1078] 적어도 스나이스-해밀턴 쾌감 척도[SHAPS] 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 TBI를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 SHAPS 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 TBI를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[1079] 대안적으로 또는 추가로, TBI를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1080] 적어도 차원적 무쾌감증 평가 척도[DARS] 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 TBI를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 적어도 DARS 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 TBI를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[1081] 대안적으로 또는 추가로, TBI를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회

상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[1082] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 TBI를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 TBI를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 무쾌감증의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[1083] 대안적으로 또는 추가로, TBI를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 무쾌감증의 평균 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[1084] 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 TBI를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다. 적어도 성인 DSM-5 성격 질문지[PID-5]의 특질 양상 위축의 평균 점수의 개선에 의해 반영되는 것과 같은 TBI를 앓고 있는 환자에서의 사회적/정서적 위축 또는 분리, 특히 사회적 위축의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 평가 시점까지 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[1085] TBI로 인한 사회적/정서적 위축 또는 분리는 TBI의 결과로 발생하는 다른 증상과 관련된다. 사회적/정서적 위축 또는 분리의 개선은 이러한 다른 증상도 개선할 것이다.

[1086] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 TBI의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[1087] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 TBI의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 24시간 이내에 발생한다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 것과 같은 연관된 사회적/정서적 위축 또는 분리도 앓고 있는 환자에서의 TBI의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[1088] **실시예**

[1089] 하기 실시예는 본 발명의 이해를 돕기 위해 나열된 것이고, 이후 하기하는 청구항에 기재된 발명을 어떠한 방식으로든 제한하려는 의도가 아니며, 그렇게 해석되어서는 안 된다.

[1090] **실시예 1 - 5-MeO-DMT 에어로졸 생성 및 투여**

[1091] 단계 1: 100% 에탄올에 5-MeO-DMT 유리 염기의 원액을 부피측정 플라스크에 준비하여, 자원자 또는 환자에게 흡입을 통해 투여되는 5-MeO-DMT 유리 염기의 목표 용량이 200 μl의 용액 부피에 함유되도록 한다. 일반적인 목표 용량은 1 mg 내지 25 mg의 5-MeO-DMT이다. 예를 들어, 18 mg의 5-MeO-DMT 목표 용량의 경우, 90 mg의 5-MeO-DMT는 1 ml의 최종 용액 부피에 대해 100% 에탄올에 용해시킬 것이다. 이후 원액의 분액을 추가 사용할 때까지 바이알에 저장할 수 있다.

[1092] 단계 2: 200 μl의 용액을 드립 패드를 함유하는 투여 캡슐(Storz & Bickel, 독일)로 옮긴 다음 투여 캡슐을 이의 뚜껑으로 닫는다.

[1093] 단계 3: 5-MeO-DMT 에탄올 용액으로 충전된 투여 캡슐을 55 ℃로 설정된 온도로 예열된 제1 Volcano Medic 기화기의 충전 체임버로 옮긴다. 이후, 기화기의 공기 흐름을 약 12 l/분의 미리 설정된 속도로 60초 동안 스위치를 켠다. 가열된 공기가 투여 캡슐을 통해 흘러서 에탄올이 증발하게 하고, 스테인리스 강 와이어 메시를 덮는 박층으로 5-MeO-DMT의 목표 용량이 캡슐에 남는다. 빈 캡슐의 중량과 비교하여 캡슐의 최종 중량 증가가 5-MeO-DMT의 목표 용량과 거의 같다는 것을 입증함으로써 정확한 투여 캡슐의 준비가 확인될 수 있다.

[1094] 단계 4: 준비된 투여 캡슐을 충전 챔버에서 제거한다. 이후, 210 ℃로 설정된 온도로 예열하고 적어도 5분 동안 공기 흐름을 켠 다음 옮기기 직전에 끈 상태의 제2 Volcano Medic 기화기의 충전 챔버로 옮긴다. 밸브가 있는 흡입 풍선(Storz & Bickel, 독일)을 충전 챔버의 소켓에 장착하고, 충전 챔버를 단단히 닫은 직후 미리 설정된 유량 약 12 l/분으로 정확히 15초 동안 공기 흐름을 켠 다음 끈다. 이는 5-MeO-DMT의 전체 용량이 에어로졸화되어 흡입 풍선에서 대략 3 리터 공기에 분포되게 할 수 있다. 5-MeO-DMT의 정확한 에어로졸화는 캡슐 중량이 거의 이의 초기 중량으로 돌아간다는 것을 입증함으로써 확인될 수 있다.

[1095] 단계 5: 이후, 풍선을 충전 챔버에서 분리하고, 이는 밸브를 자동으로 닫는다. 마우스피스를 풍선에 부착한 후, 에어로졸은 자원자 또는 환자에게 즉시 투여할 준비가 된다.

[1096] 단계 6: 투여를 준비하기 위해, 환자는 초기에 숨을 완전히 내쉬면서 1회 내지 2회 깊게 들이마신 후, 숨을 완전히 내쉬면서 이 순서를 종료하도록 요청을 받는다. 이후, 마우스피스를 입술에 단단히 고정하면서, 한 번의 흡입으로 흡입 풍선의 전체 및 완전 부피를 흡입하고, 10초(±2.5초) 동안 숨을 참은 다음, 정상적으로 숨을 내쉰다. 흡입 절차를 완료하면 환자는 누워 있도록 지시를 받을 것이다.

[1097] 흡입에 의한 5-MeO-DMT 투여에 관한 자세한 내용은 WO 2020/169850 A1의 실시예 1에 개시되어 있고, 이의 내용은 본원에 참조로 포함된다.

[1098] **실시예 2 - 고순도의 5-MeO-DMT의 준비**

[1099] 5-MeO-DMT(2.0 g)를 35 ℃ 내지 40 ℃에서 MTBE(4 mL, 2.0 부피)에 용해시킨 후 30분에 걸쳐 실온으로 냉각하였다. 실온에서 50분 동안 교반한 후, 결정화가 관찰되지 않았으므로, 배치 온도를 30분 동안 7 ℃ 내지 12 ℃로 낮췄다. 7 ℃ 내지 12 ℃에서 10분 동안 교반한 후, 결정화가 발생하였다. 배치를 후속하여 7 ℃ 내지 12 ℃에서 1시간 동안 교반한 후 여과하였다. MTBE(1 mL, 0.5 부피)로 세척한 후, 7 ℃ 내지 12 ℃에서 배치를 진공하에 3.5시간 동안 건조시켜 1.02 g(50% 회수율)의 옅은 주황색 고체를 생성하였다. 분리된 고체를 WO 2020/169850 A1에 기재된 대로 HPLC에 의해 순도에 대해 분석하였다. 순도는 99.74 면적% 로 확인되었다.

[1100] 분석의 결과는 개별 불순물 수준이 0.10 면적% 미만이라는 것을 추가로 나타낸다. 샘플의 용매 분석은 17 ppm의 MTBE 수준을 나타냈다.

[1101] **실시예 3 - 5-MeO-DMT 하이드로브로마이드 염의 준비**

[1102] 5-MeO-DMT HBr을 100 mg 규모로 준비하였다.

[1103] 5-MeO-DMT 유리 염기를 아이소프로필 아세테이트(10 부피)와 결합하고 생성된 5-MeO-DMT 용액을 50 ℃로 가열하였다. HBr을 하나의 단일 분액으로 충전(에탄올 중 1 M, 1 eq)하였다. 혼합물을 온도에서 유지하고 3시간 동안 평형화하였다.

[1104] 1시간 후, 현탁액이 형성되었다. 현탁액을 최종적으로 실온으로 냉각하고 18시간 동안 평형화하였다. 고체를 여과하여 분리하고 40 ℃에서 진공에서 18시간 동안 건조하였다.

[1105] 미백색의 결정질 재료를 얻었다.

[1106] 염의 녹는점은 174 ℃이고, Cu Kα 방사선을 사용하여 측정된 14.5° 2Θ ± 0.2° 2Θ; 16.7° 2Θ ± 0.2° 2Θ; 17.0° 2Θ ± 0.2° 2Θ; 20.6° 2Θ ± 0.2° 2Θ; 20.7° 2Θ ± 0.2° 2Θ; 21.4° 2Θ ± 0.2° 2Θ; 24.2° 2Θ ± 0.2° 2Θ; 24.8° 2Θ ± 0.2° 2Θ; 25.3° 2Θ ± 0.2° 2Θ; 27.4° 2Θ ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 포함하는 X선 회절 패턴을 특징으로 한다.

[1107] **실시예 4 - 사후 인간 뇌막 제제에서 중심 5-HT1A 및 5-HT2A 수용체에 대한 억제 상수의 측정**

[1108] 이 시험에서, 해마와 전두엽 피질의 사후 인간 뇌 조직에서 5-HT1A 및 5-HT2A 수용체에 대한 세 가지 환각 시험 화합물(실로신, DMT 및 5-MeO-DMT)의 친화도를 각각 방사성 리간드 결합 기술을 사용하여 측정하였다.

[1109] 인간의 뇌 샘플을 에든버러 돌연사 뇌은행[Edinburgh Sudden Death Brain Bank]에서 입수하였다. 모든 공여자는

과거 혼수, 정신 또는 신경 장애의 병력이 없고 사후 간격이 72시간 이하인 65세 미만의 갑작스러운 사망자였다.

[1110] **사후 인간 해마에서 5-HT1A 수용체에 대한 결합**

[1111] 해마를 모터 구동 Teflon 막자(120 rpm에서 12 스트로크)를 사용하여 아주 차가운 0.25 M 수크로스(1:30 w/v)에서 균질화하였다. 미엘린 및 세포 파편을 1,000 g에서 10분 동안 원심분리하여 제거하였다. 상층액을 얼음 위에 저장하고 펠렛을 0.25 M 수크로스(1:15 w/v)에서 재균질화하고 750 g에서 10분 동안 원심분리하였다. 상층액을 합하여 아주 차가운 막 준비 완충액(1:100 w/v)에 희석하고 딱 들어맞는 유리/Teflon 균질기(12 스트로크, 800 rpm)를 사용하여 20,500 g에서 10분 동안 원심분리하였다. 펠렛을 아주 차가운 막 준비 완충액에 재현탁하고 37 ℃에서 10분 동안 항온처리한 후 20,500 g에서 10분 동안 원심분리하였다. 펠렛을 재현탁하고 최종 시간에 원심분리하여 조직을 세척하였다(10분 동안 20,500 x g). 이후, 생성된 펠렛을 3.125 mg의 조직 습식 중량/ml인 조직 농도의 아주 차가운 검정 완충액에 재현탁하였다. 모든 원심분리를 4 ℃에서 수행하였다. 막 준비 완충액은 50 mM 트리스-HCl, pH 7.7, 4 mM $CaCl_2$ 및 0.1% 아스코브산으로 이루어졌다. 검정 완충액은 50 mM 트리스, pH 7.7, 4 mM $CaCl_2$, 0.1% 아스코브산 및 10 μM 파질린으로 이루어졌다.

[1112] 포화 결합 분석을 위해, 해마 막(400 μl; 동등한 1.25 mg의 조직 습식 중량/튜브)을 50 μl의 0.075 내지 9.6 nM [^{3}H]8-OH-DPAT 및 50 μl의 검정 완충액(총 결합) 또는 50 μl의 1 μM WAY 100635(비특이적 결합)와 25 ℃에서 30분 동안 항온처리하였다. 세척 완충액은 50 mM 트리스, pH 7.7로 이루어졌다.

[1113] 변위 검정에서, 해마 막(400 μl; 동등한 1.25 mg의 조직 습식 중량/튜브)을 50 μl의 0.6 nM [^{3}H]8-OH-DPAT 및 50 μl의 검정 완충액(총 결합) 또는 50 μl의 1 • M WAY 100635(비특이적 결합) 또는 50 μl의 시험 화합물 중 하나와 25 ℃에서 30분 동안 1 내지 10000 nM 사이의 10가지 농도 중 하나로 항온처리하였다.

[1114] 막 결합 방사능은 Skatron 11731 필터를 통해 진공하에서 여과하여 회수하고 Skatron 세포 수확기를 사용하여 0.5% 폴리에틸렌이민(polyethylenimine, PEI)에 미리 침지하였다. 필터는 아주 차가운 세척 완충액(세척 설정 0,9,9)으로 신속하게 세척하고 액체 섬광 계수(1 ml의 Packard MV Gold 섬광체)로 방사능을 측정하였다.

[1115] 비선형 회귀를 사용하여 특이적 결합의 50%를 억제하는 데 필요한 화합물의 농도(IC_{50})와 힐 기울기[Hill Slope]를 계산하였다. 리간드 고갈을 허용하는 단일 부위 결합 모델을 사용하여 K_i를 계산하였다.

[1116] **사후 인간 전두엽 피질에서 5-HT2A 수용체에 대한 결합**

[1117] 전두엽 피질을 모터 구동 Teflon 막자(120 rpm에서 12 스트로크)를 사용하여 아주 차가운 0.25 M 수크로스(1:30 w/v)에서 균질화하였다. 미엘린과 세포 파편을 1,000 g에서 10분 동안 원심분리하여 제거하였다. 상층액을 얼음 위에 저장하고 펠렛을 0.25 M 수크로스(1:15 w/v)에서 재균질화하고 750 g에서 10분 동안 원심분리하였다. 상층액을 합하여 아주 차가운 50 mM 트리스-HCl 검정 완충액, pH 7.4(1:100 w/v)에 희석하고, 딱 들어맞는 유리/Teflon 균질기(12 스트로크, 800 rpm)를 사용하여 균질화하고 20,500g에서 10분 동안 원심분리하였다. 펠렛을 2회 더 원심분리하여 조직을 세척하였다(10분 동안 20,500 x g). 이후, 생성된 펠렛을 10 mg의 조직 습식 중량/ml인 조직 농도의 아주 차가운 50 mM 트리스-HCl 검정 완충액, pH 7.4에 재현탁하였다. 모든 원심분리를 4 ℃에서 수행하였다.

[1118] 포화 결합 분석을 위해, 전두엽 피질 막(400 μl; 4 mg의 조직 습식 중량/튜브와 동등)을 50 μl의 0.00625 내지 0.8 nM [^{3}H]MDL-100,907 및 50 μl의 검정 완충액 또는 50 μl의 10 μM 케탄세린(비특이적 결합)과 25 ℃에서 60분 동안 항온처리하였다. 검정 및 세척 완충액은 50 mM 트리스-HCl 완충액 pH 7.4로 이루어졌다.

[1119] 변위 검정에서, 전두엽 피질 막(400 μl; 동등한 4 mg의 조직 습식 중량/튜브)을 50 μl의 0.1 nM [3H]MDL-100,907 및 50 μl의 검정 완충액(총 결합) 또는 50 μl의 10 μM 케탄세린(비특이적 결합) 또는 50 μl의 시험 화합물 중 하나와 25 ℃에서 60분 동안 1 내지 10000 nM 사이의 10가지 농도 중 하나로 항온처리하였다.

[1120] 막 결합 방사능을 위와 같이 회수하고 측정하였다. 데이터 분석도 위와 같았다.

[1121] **결과**

[1122] 사후 인간 뇌 조직에서의 해마 막에서 5-HT1A 수용체에 대한 [^{3}H]8-OH-DPAT의 해리 상수(K_d 값)는 3명의 공여자

각각에 대해 측정하였다. 얻은 해리 상수(K_d 값)는 각각 0.51, 0.28 및 0.52 nM이었다.

[1123] 실로신, DMT 및 5-MeO-DMT의 평균 억제 상수(K_i 값)는 각각 48, 38 및 1.80 nM(평균 n = 3)이었다. 모든 화합물은 단일성에 근사하는 힐 기울기를 제공하여 단일 부위 결합 모델을 제시한다.

[1124] 사후 인간 뇌 조직에서의 전두엽 피질 막에서 5-HT2A 수용체에 대한 [^{3}H]MDL-100,907의 해리 상수(K_d 값)는 3명의 공여자 각각에 대해 측정하였다. 얻은 해리 상수(K_d 값)는 각각 0.11, 0.08 및 0.08 nM이었다.

[1125] 실로신, DMT 및 5-MeO-DMT의 평균 억제 상수(K_i 값)는 각각 37, 117 및 122 nM(평균 n = 3)이었다. 모든 화합물은 단일성에 근사하는 힐 기울기를 제공하여 단일 부위 결합 모델을 제시한다.

[1126] 5-HT1A 수용체에 비해 5-HT2A 수용체에 대한 실로신, DMT 및 5-MeO-DMT의 선택비는 각각 0.78, 3.1 및 68이었다.

[1127] **실시예 5 - 5-MeO-DMT의 독성 시험**

[1128] 5-MeO-DMT는 살모넬라 티피뮤리움(*Salmonella typhimurium*)의 히스티딘이 필요한 박테리아 균주 4종(TA98, TA100, TA1535 및 TA1537)과 에스체리치아 콜라이(*Escherichia coli*)의 트립토판이 필요한 균주 1종(WP2 uvrA pKM101)에서 돌연변이를 유발하지 않았다. 이러한 조건은 래트 간 대사 활성화 시스템(S-9)의 부재 및 존재하에 최대 5000 μg/플레이트 농도(현재 규제 지침에 따른 최대 권장 농도)의 치료를 포함하였다.

[1129] **실시예 6 - 5-MeO-DMT 및 부포테닌의 약동학 평가**

[1130] 5-MeO-DMT의 약동학 특성을 조사하기 위해 각각 8명의 대상의 3개의 군을 형성하였다. 대상들은 흡입을 통해 6 mg, 12 mg 또는 18 mg의 5-MeO-DMT를 단회 용량으로 투여 받았다. 혈액 샘플을 투여 1분; 2분; 4분; 7분; 10분; 15분; 20분; 30분; 45분 및 1시간; 1.5시간; 2시간; 3시간; 4시간 후에 얻었다.

[1131] 5-MeO-DMT 농도는 LC-MS/MS를 사용하여 측정하였다. PK 매개변수는 각각의 개체에 대한 농도 대 시간 플롯의 대수적 분석을 통해 생성하였다. 분석은 Phoenix WinNonlin 6.3 소프트웨어를 사용하여 수행하였다.

[1132] 3개의 군에서 얻은 Cmax 중앙 값은 11.85 ng/ml(6 mg 군), 22.90 ng/ml(12 mg 군) 및 38.45 ng/ml(18 mg 군)였다.

[1133] 하기 표 1은 표시된 시점에 대해 측정된 Cmax에 대한 혈장 농도 중앙 백분율을 보여준다.

[1134]

	Cmax에 대한 혈장 농도 중앙 백분율													
시간(분)	1	2	4	7	10	15	20	30	45	60	90	120	180	240
6 mg	96	98	83	56	40	22	16	10	8	4	2	1	0	해당 없음
12 mg	100	79	59	30	22	12	8	5	3	2	0	0	0	0
18 mg	100	79	59	30	22	12	8	5	3	2	0	0	0	0

[1135] 상향적정에 의존하는 투여 계획에 대해서도 약동학 측정을 수행하였다. 실질적으로 유사한 결과를 얻었다.

[1136] 5-MeO-DMT 대사산물인 부포테닌의 혈중 농도도 측정하였다. 소수의 샘플에서만, 농도는 최저정량수준[lower level of quantification, LLOQ](25 pg/ml)을 초과하였다. 15분 이후부터, 부포테닌 농도는 항상 LLOQ 미만이었다.

[1137] 상향적정 계획을 받은 대상이 포함되었을 때 상당히 유사한 관찰이 이루어졌다.

[1138] **실시예 7 - TRD를 앓고 있는 환자에서의 임상 시험**

[1139] 치료 저항성 주요 우울 장애[TRD] 환자에서 본원에 기재된 것과 같은 흡입을 통해 투여한 5-MeO-DMT의 1/2상 임상 시험을 완료하였다. 이 임상 시험은 두 부분으로 설계하였다. 파트 A는 2가지 용량 수준[12 mg(n = 4) 및 18 mg(n = 4)]을 갖는 오픈 라벨, 단일군 단회 용량 1상 시험이었다. 파트 B는 5-MeO-DMT의 환자내 용량 증가에 의

한 개별화된 투여 요법을 적용한 오픈 라벨, 단일군 2상 시험이었다. 환자(n = 8)는 하루에 적어도 1회 및 최대 3회 용량의 5-MeO-DMT(6 mg, 12 mg 및 18 mg)를 받았고, 이전에 투여한 용량에서 최고 경험을 달성하지 못한 경우에만 더 높은 용량을 투여하였다. 파트 A의 1차 종점은 TRD 환자에서 5-MeO-DMT의 단회 투여의 안전성 및 내약성을 평가하는 것이었다. 파트 B의 1차 종점은 MADRS 총점이 10점 이하로 정의된 투여 후 7일 차에 완화된 환자의 비율로 평가되는 것과 같은 우울증 중증도에 미치는 영향을 평가하는 것이었다.

[1140] 파트 A에서, 군 둘 다에서의 환자 4명 중 3명(12 mg 및 18 mg)은 적어도 하나의 ADR을 경험하였고, 모두 경미하고 자연적으로 해결되었다. SAE는 보고되지 않았다.

[1141] 12 mg 군에서 환자 4명 중 2명(50%) 및 18 mg 군에서 환자 4명 중 1명(25%)은 투여 후 7일 차에 MADRS 완화가 있었고, 18 mg 군에서 추가 환자 1명(25%)은 투여 후 7일 차에 MADRS 임상 반응을 보였다. 7일 차 기준선에서의 평균 MADRS 변화는 12 mg 군에서 -21.0(-65%) 및 18 mg 군에서 -12.8(-41%)이었다.

[1142] 파트 B에서, 환자 8명 중 7명(87.5%)이 적어도 하나의 ADR을 경험하였다. 모든 ADR은 자연적으로 해결되었다. SAE는 보고되지 않았다.

[1143] 1차 종점은 7일 차에 MADRS 완화를 달성한 환자 8명 중 7명(87.5%)이 충족하였다($p < 0.0001$). 7일 차에 기준선에서부터 MADRS의 평균 변화는 24.4(76%)였다.

[1144] 안전 실험실 분석, 활력 징후, 정신 안전성 평가 또는 인지 기능 측정 중 어느 것에서도 파트 A 또는 파트 B에서 임상적으로 유의미한 변화가 관찰되지 않았다.

[1145] 결과는 아래 표에 요약되어 있다.

척도 항목	척도	기준선 IDR	2/3 시간	개선 2/3 시간	개선 백분율
집중 어려움	MADRS	30	11	19	63.33%
무기력	MADRS	27	10	17	62.96%
느낄 수 없음	MADRS	36	12	24	66.67%
내적 긴장	MADRS	26	11	15	57.69%
비관적 생각	MADRS	28	7	21	75.00%
자살 생각	MADRS	11	3	8	72.72%
죄책감	BPRS	34	14	20	58.82%
긴장	BPRS	16	11	5	31.25%
불안	BPRS	37	19	18	48.65%
정서적 위축	BPRS	13	8	5	38.46%
둔화 정동	BPRS	15	11	4	26.67%

[1146]

[1147] 표 2-A 일일 개별화된 투여 요법[IDR]에 배정된 환자에 대한 관련 MADRS 및 BPRS 항목에 대해 기록된 점수. 항목 점수는 IDR 군에서의 모든 환자(n = 8)에 대한 개별 환자 점수의 합을 나타낸다. 마지막 용량 투여 2시간(MADRS) 또는 3시간(BPRS) 후에 평가.

척도 항목	척도	기준선 IDR	1일 차	1일 차에 개선	개선 백분율
수면 저하	MADRS	25	12	13	52.00%
집중 어려움	MADRS	30	1	29	96.67%
무기력	MADRS	27	5	22	81.48%
느낄 수 없음	MADRS	36	2	34	94.44%
내적 긴장	MADRS	26	6	20	76.92%
비관적 생각	MADRS	28	4	24	85.71%
자살 생각	MADRS	11	1	10	90.91%
죄책감	BPRS	34	11	23	67.65%
긴장	BPRS	16	11	5	31.25%
불안	BPRS	37	16	21	56.76%
정서적 위축	BPRS	13	8	5	38.46%
둔화 정동	BPRS	15	8	7	46.67%

[1148]

[1149] 표 2-B 일일 개별화된 투여 요법[IDR]에 배정된 환자에 대한 관련 MADRS 및 BPRS 항목에 대해 기록된 점수. 항목 점수는 IDR 군에서의 모든 환자(n = 8)에 대한 개별 환자 점수의 합을 나타낸다. 1일 차 평가.

척도 항목	척도	기준선 IDR	7일 차	7일 차에 개선	개선 백분율
수면 저하	MADRS	25	9	16	64.00%
집중 어려움	MADRS	30	9	21	70.00%
무기력	MADRS	27	3	24	88.89%
느낄 수 없음	MADRS	36	6	30	83.33%
내적 긴장	MADRS	26	12	14	53.85%
비관적 생각	MADRS	28	3	25	89.29%
자살 생각	MADRS	11	3	8	72.73%
죄책감	BPRS	34	10	24	70.59%
긴장	BPRS	16	10	6	37.50%
불안	BPRS	37	17	20	54.05%
정서적 위축	BPRS	13	8	5	38.46%
둔화 정동	BPRS	15	8	7	46.67%

[1150]

[1151] 표 2-C 일일 개별화된 투여 요법[IDR]에 배정된 환자에 대한 관련 MADRS 및 BPRS 항목에 대해 기록된 점수. 항목 점수는 IDR 군에서의 모든 환자(n = 8)에 대한 개별 환자 점수의 합을 나타낸다. 7일 차 평가.

척도 항목	척도	기준선 12 mg	2/3 시간	2/3 시간 후 개선	개선 백분율
집중 어려움	MADRS	16	7	9	56.25%
무기력	MADRS	16	10	6	37.50%
느낄 수 없음	MADRS	16	9	7	43.75%
내적 긴장	MADRS	13	2	11	84.62%
비관적 생각	MADRS	16	8	8	50.00%
자살 생각	MADRS	8	3	5	62.50%
죄책감	BPRS	18	9	9	50.00%
긴장	BPRS	14	9	5	35.71%
불안	BPRS	25	11	14	56.00%
정서적 위축	BPRS	13	11	2	15.38%
둔화 정동	BPRS	11	8	3	27.27%

[1152]

[1153] 표 3-A 12 mg 투여 요법에 배정된 환자에 대한 관련 MADRS 및 BPRS 항목에 대해 기록된 점수. 항목 점수는 12 mg 군에서의 모든 환자(n = 4)에 대한 개별 환자 점수의 합을 나타낸다. 용량 투여 2시간(MADRS) 또는 3시간(BPRS) 후에 평가.

척도 항목	척도	기준선 12 mg	1일 차	1일 차에 개선	개선 백분율
수면 저하	MADRS	12	10	2	16.67%
집중 어려움	MADRS	16	2	14	87.50%
무기력	MADRS	16	0	16	100.00%
느낄 수 없음	MADRS	16	1	15	93.75%
내적 긴장	MADRS	13	3	10	76.92%
비관적 생각	MADRS	16	7	9	56.25%
자살 생각	MADRS	8	5	3	37.50%
죄책감	BPRS	18	5	13	72.22%
긴장	BPRS	14	6	8	57.14%
불안	BPRS	25	6	19	76.00%
정서적 위축	BPRS	13	8	5	38.46%
둔화 정동	BPRS	11	6	5	45.45%

[1154]

[1155] 표 3-B 12 mg 투여 요법에 배정된 환자에 대한 관련 MADRS 및 BPRS 항목에 대해 기록된 점수. 항목 점수는 12 mg 군에서의 모든 환자(n = 4)에 대한 개별 환자 점수의 합을 나타낸다. 1일 차 평가.

척도 항목	척도	기준선 12 mg	7일 차	7일 차에 개선	개선 백분율
수면 저하	MADRS	12	6	6	50.00%
집중 어려움	MADRS	16	3	13	81.25%
무기력	MADRS	16	3	13	81.25%
느낄 수 없음	MADRS	16	1	15	93.75%
내적 긴장	MADRS	13	5	8	61.54%
비관적 생각	MADRS	16	8	8	50.00%
자살 생각	MADRS	8	7	1	12.50%
죄책감	BPRS	18	5	13	72.22%
긴장	BPRS	14	6	8	57.14%
불안	BPRS	25	6	10	76.00%
정서적 위축	BPRS	13	6	7	53.85%
둔화 정동	BPRS	11	5	6	54.55%

[1156]

[1157] 표 3-C 12 mg 투여 요법에 배정된 환자에 대한 관련 MADRS 및 BPRS 항목에 대해 기록된 점수. 항목 점수는 12 mg 군에서의 모든 환자(n = 4)에 대한 개별 환자 점수의 합을 나타낸다. 7일 차 평가.

[1158] **실시예 8 - 산후 우울증 환자에게 흡입을 통해 투여한 5-MeO-DMT의 임상 시험**

[1159] 단일군, 오픈 라벨 임상 시험은 임상적으로 진단된 산후 우울증[PPD]을 앓고 있는 성인 여성 환자 15명을 참여시킬 것이다.

[1160] 환자는 기화 후 흡입을 통해 하루 동안 개별화된 5-MeO-DMT 투여 요법을 받게 될 것이다.

[1161] 보다 특히, 환자는 0일 차에 6 mg, 12 mg 및 18 mg의 5-MeO-DMT의 최대 3회 용량을 받을 것이다.

[1162] 1. 모든 환자는 6 mg의 5-MeO-DMT의 초기 용량을 받을 것이다.

[1163] 2. 제2 용량(12 mg)은 다음과 같은 경우에만 투여될 것이다.

[1164] a. 6 mg 투여 후 최고 경험(총점 ≥ 75)에 도달하지 못한 경우,

[1165] b. 시험자에 따르면 6 mg 용량은 안전하고 내약성이 우수한 경우,

[1166] c. 이전 용량의 임의의 정신활성 효과[psychoactive effect, PsE]가 가라앉은 경우,

[1167] d. 시험자에 따르면 투여전 활력 매개변수 및 1초 강제 호기량[forced expiratory volume in one second, FEV1]은 정상 범위에 있거나 정상 범위를 벗어나면 임상적으로 유의미하지 않은 경우.

[1168] 3. 유사하게, 제3 용량(18 mg)은 다음과 같은 경우에만 투여될 것이다.

[1169] a. 12 mg 투여 후 최고 경험(총점 ≥ 75)에 도달하지 못한 경우,

[1170] b. 시험자에 따르면 12 mg 용량은 안전하고 내약성이 우수한 경우,

[1171] c. 이전 용량의 임의의 PsE가 가라앉은 경우,

[1172] d. 시험자에 따르면 투여전 활력 매개변수 및 1초 강제 호기량[FEV1]은 정상 범위에 있거나 정상 범위를 벗어나면 임상적으로 유의미하지 않은 경우.

[1173] 환자는 투여 후 최고의 환각 경험(환자 점수의 시각 아날로그 척도, PE 척도 기준), 진정 및 다른 종점에 대해 평가될 것이다. 후속 방문은 투여일 후 1일 차 및 7일 차에 계획되어 있다.

[1174] 임상 시험 참여를 고려하는 모든 환자는 다음 기준을 충족해야 한다.

[1175] 1. 스크리닝 시 여성이고 18세에서 45세 범위(포함)의 연령이다.

[1176] 2. 스크리닝 시 체질량 지수[body mass index, BMI]는 18.5 및 35 kg/m^2 범위(포함)이다.

[1177] 3. 임상 정신과 의사 또는 등록 심리학자가 평가한 PPD의 임상 시험 기준을 충족한다.

[1178] a. 임신 이후 및 산후 첫 4주 이내에 시작된 주산기 발병으로, 간이 국제 신경정신과 인터뷰[Mini-International Neuropsychiatric Interview, MINI]에 의해 확인된, 정신병적 특징이 없는 주요 우울 장애

진단.

[1179] b. 몽고메리-아스버그 우울증 평가 척도[MADRS]의 총점은 스크리닝 시 및 0일 차에 투여 전 28점 이상이다.

[1180] 6. 스크리닝 시 수유를 중단했어야 하거나, 스크리닝 시 여전히 수유 중이거나 모유 수유가 활발한 경우, 0일 차에 시험 약물을 받기 직전부터 마지막 투여 후 24시간까지 모유 수유를 일시적으로 중단하고, 필요에 따라 24시간 동안 모든 모유를 유축하고 폐기하는 데 동의해야 하지만, 모유 수유를 재개하기 전에 마지막 투여 2.5시간 후 및 마지막 투여 24시간 후에 유축/폐기를 포함해야 한다.

[1181] 4. 투여 전 30일 동안 및 5-MeO-DMT 투여 후 90일 동안 완전히 금욕적인 상태(이성애적 성관계의 완전한 회피)를 유지하거나 매우 효과적인(실패율 1% 미만) 의학적으로 허용되는 피임법을 사용하는 데 동의해야 한다. 환자는 스크리닝 시와 검사 전날(-1일 차)에 임신 검사 음성 판정을 받아야 한다.

[1182] 5. 임상 시험 종료 후 7일 차까지 다른 항우울제 또는 불안 약제의 개시를 연기할 의향이 있고, 임상 시험 중에도 심리치료법을 변경하지 않기로 동의한다.

[1183] 다음의 주요 제외 기준 중 어느 것을 충족하는 잠재적 환자는 이 임상 시험 참여에서 제외될 것이다.

[1184] 1. 병력, 정신과적 평가 및 MINI의 평가에 근거하여 양극성 장애, 조증 또는 경조증 삽화, 정신병적 장애, 주요 우울 장애[MDD] 또는 정신병적 특징을 갖는 다른 기분 장애, 강박 장애, 외상 후 스트레스 장애[PTSD], 자폐 스펙트럼 장애, 경계선 인격 장애, 조현병, 망상 장애, 편집증적 인격 장애, 조현정동 장애, 임상적으로 유의미한 지적 장애 또는 시험자의 판단에 따라 환자를 임상 시험에 적합하지 않게 만드는 임의의 다른 정신과적 동반 질환이 현재 진단되거나 과거에 진단되었다.

[1185] 2. 현재 진단되거나 과거에 진단된 양극성 장애, 정신병적 장애 또는 현재 진단되거나 과거에 진단된 다른 기분 장애(MDD 포함)를 갖는 직계가족 또는 사촌 이내 친척이 한 명 이상 있다.

[1186] 3. 임상 정신과 의사 또는 등록 심리학자의 판단에 따라, 병력, 정신과적 평가 및 컬럼비아-자살 중증도 평가 척도[Columbia-Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS]에 기반한 자살 생각 및 자살 행동의 평가에 기초하여 심각한 자살 위험이 있다.

[1187] 4. 투여 전 14일 또는 5 반감기(둘 중 더 긴 기간) 이내에 항우울 약제를 복용하였다(예외: 플루옥세틴의 경우 지난 5주 이내).

[1188] 5. 모노아민 산화효소 억제제[monoamine oxidase inhibitor, MAOI] 활성이 있는 임의의 다른 약제를 투여 전 14일 또는 5 반감기(둘 중 더 긴 기간) 이내에 복용하였다.

[1189] 6. 시험자의 판단에 따라 과거에 환각제 또는 환각 약물[예를 들어, 실로사이빈, 환각버섯속[*Psilocybe spp.*] 버섯, 5-MeO-DMT, DMT, 아야와스카, LSD, 메스칼린]에 대한 심각한 부작용을 경험하였다.

[1190] 7. 5-MeO-DMT에 대한 알려진 알레르기 또는 과민증 또는 임의의 다른 금기 사항이 있다.

[1191] 8. 시험자의 판단에 따라 환자를 임상 시험에 적합하지 않게 만드는, 임의의 임상적으로 중요한 병태(예를 들어, 중증 감염, 폐 질환, 조절되지 않는 고혈압, 임신 중 또는 산후 기간의 임신의 새로운 고혈압 장애 발병(예를 들어, 임신성 고혈압, 전자간증-자간증, 동반 전자간증), 조절되지 않는 당뇨병, 중증 심혈관 질환, 중증 간부전 또는 신부전, 중증 뇌 장애(발작 장애, 뇌졸중, 치매, 퇴행성 신경 질환, 뇌수막염, 뇌염 및 의식 상실을 동반한 두부 손상 포함)를 현재 앓거나 과거에 앓았다.

[1192] 9. 시험자의 판단에 따라 환자를 임상 시험에 적합하지 않게 만드는, 임의의 약제 또는 다른 물질을 복용한다.

[1193] 10. 시험자의 판단에 따라 환자를 임상 시험에 적합하지 않게 만드는, 신체 검사, 활력 징후, ECG 또는 임상 실험실 매개변수에 임상적으로 유의한 이상이 있다.

[1194] 11. 스크리닝 시 또는 검사 전날(-1일 차)에 임신 검사 양성 판정을 받거나, 임신 중이거나, 임상 시험 진행 중 및 5-MeO-DMT 투여 후 최대 90일에 임신할 계획인 환자.

[1195] 12. 스크리닝 전 6개월 이내에 DSM-5 약물 또는 알코올 사용 장애를 갖는 환자.

[1196] 이 임상 시험의 1차 목표는 성인 여성 PPD 환자에서 6 mg, 12 mg 및 18 mg의 5-MeO-DMT 1일 개별화된 투여 요법의 항우울 효과의 시작 및 7일 지속성을 측정하는 것이다.

[1197] 2차 목표는 성인 여성 PPD 환자에서 6 mg, 12 mg 및 18 mg의 5-MeO-DMT 1일 개별화된 투여 요법의 항우울

효과; 항불안 효과; 산모 행동에 미치는 영향; 안전성 및 내약성; 정신활성 효과[psychoactive effect, PsE]의 강도 및 지속시간; 인지 결과에 미치는 영향을 측정하는 것이다.

[1198] 탐색적 목적은 성인 여성 PPD 환자에서 6 mg, 12 mg 및 18 mg의 5-MeO-DMT의 1일 IDR의 용량 투여 후 LC/MS/MS(필요에 따라 대사산물 식별 스크리닝을 수행할 수 있음)로 측정한 5-MeO-DMT 및 대사산물인 부포테닌 및 5-메톡시인돌-3-아세트산(5-methoxyindole-3-acetic acid, 5-MIAA)의 양을 모유, 혈액 및 소변에서 측정하는 것이다.

[1199] 시험의 1차 종점은 7일 차에 평가된 MADRS의 기준선에서의 변화에 의한 5-MeO-DMT의 항우울 효과의 평가이다.

[1200] 2차 종점은 다음과 같은 방법으로 평가된 5-MeO-DMT의 항우울 효과를 포함한다.

[1201] • 흡입을 통해 투여된 5-MeO-DMT의 항우울 효과는 다음에 의해 평가된다.

[1202] o 0일 차에 최종 시험 약물 투여 2시간 후, 및 1일 차 및 7일 차에 완화된 환자의 비율(MADRS ≤ 10);

[1203] o 0일 차에 최종 시험 약물 투여 2시간 후, 및 1일 차에 평가된 MADRS의 기준선에서의 변화;

[1204] o 0일 차에 최종 시험 약물 투여 2시간 후, 및 1일 차 및 7일 차에 반응자 비율(MADRS 총점의 기준선 대비 ≥ 50% 감소);

[1205] o 0일 차에 최종 시험 약물 투여 2시간 후, 및 1일 차 및 7일 차에 전반적 임상 인상 중증도 척도[Clinical Global Impression - Severity scale, CGI-S]의 기준선에서의 변화.

[1206] • 7일 차까지 바킨 모성 기능 지수[Barkin Index of Maternal Functioning, BIMF] 총점 및 하위척도 점수의 기준선에서의 변화에 의해 평가된 것과 같은 산모 행동에 대한 효과;

[1207] • 시험 전날(-1일 차), 마지막 시험 약물 투여 1시간 후, 퇴원 시, 0일 차 저녁, 및 1일 차 및 7일 차에 얻은 모유에서 5-MeO-DMT 및 부포테닌의 노출;

[1208] • 시험 전날(-1일 차), 마지막 시험 약물 투여 1시간 후, 퇴원 시, 1일 차 및 7일 차에 얻은 혈액에서 5-MeO-DMT 및 부포테닌의 노출;

[1209] • 5-MeO-DMT의 안전성 및 내약성은 다음과 같이 평가되었다.

[1210] o 치료 응급 이상 사례[treatment-emergent adverse event, TEAE]의 보고;

[1211] o ECG, 활력 징후, 안전 실험실 평가, 최고 유량 호흡측정의 기준선에서의 임상적으로 유의미한 변화;

[1212] o 각각의 용량(PsE가 가라앉은 경우 및 각각의 시험 약물 투여 후 60분) 후에 및 0일 차에 퇴원 평가의 일부로서 진정 평가(수정된 관찰자의 각성 및 진정 척도 평가[Modified Observer's Assessment of Alertness and Sedation scale, MOAA/S]);

[1213] o 0일 차에 퇴원 평가의 일부로서 평가되고 1일 차 및 7일 차에 평가된 임상의 투여 해리 상태 척도[Clinician Administered Dissociative States Scale, CADSS]의 기준선에서의 변화;

[1214] o 0일 차에 퇴원 평가의 일부로서 평가되고 1일 차 및 7일 차에 평가된 간편 정신상태 평가 척도[Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS]의 기준선에서의 변화;

[1215] o 0일 차에 퇴원 평가의 일부로서 평가되고 1일 차 및 7일 차에 평가된 C-SSRS의 기준선에서의 변화;

[1216] o 0일 차에 퇴원 평가의 일부로서 평가되고 1일 차 및 7일 차에 평가된 YMRS의 기준선에서의 변화;

[1217] • 환자가 PsE가 가라앉은 때 각각의 투여 30분 내지 60분 후에 보고된 것과 같은 환자가 경험한 PsE:

[1218] o PE 달성(PE 척도 총점 ≥ 75)을 평가하기 위한 최고의 경험[peak experience, PE] 척도를 사용한 PsE 평가;

[1219] o 도전적 경험 설문지[Challenging Experience Questionnaire, CEQ];

[1220] o 신비 체험 설문지[MEQ-30];

[1221] • 시험 약물 투여 후 PsE가 가라앉을 때까지의 시간으로 정의되는 PsE의 지속기간(시험자 및 환자 점수)은 각각

의 투여 30분 내지 60분 후에 완료된다.

[1222] 현재까지 정신과 의사가 진단한 1명의 산후 우울증 환자가 임상 시험에 참여하였다. 임신 이후 및 산후 첫 4주 이내에 시작된 주산기 발병으로, 간이 국제 신경정신과 인터뷰[Mini-International Neuropsychiatric Interview, MINI](v7.0.2)에 의해 확인된, 정신병적 특징이 없는 주요 우울 장애가 진단되었다. 환자는 셋째 아이를 출산한 후 산후 우울증 진단을 받았다. 환자는 계획된 모든 방문 일수를 완료하였다. 흡입 절차는 환자에 의해 적절하게 수행되었고, 흡입 관련 이상 사례 없이 내약성이 우수하였다.

[1223] **결과**

[1224] 5-MeO-DMT의 투여 직후 임상적으로 관련성이 없는 일시적인 심박수 및 혈압 상승을 제외하고, 활력 매개변수에 다른 주목할 만한 변화는 발생하지 않았다. 심전도(투여 3시간 후에) 및 안전 실험실 분석(7일에), CADSS(3시간, 1일, 7일에)의 평가 결과는 눈에 띄지 않았다. 보고된 몇 가지 이상 사례(왼쪽 경련 복통 및 두통, 둘 다 0일 차에)는 경미하고 단기간 지속되었고 시험 종료 시에 자연적으로 해결되었다.

[1225] 환각 경험의 강도와 관련하여, 6 mg의 명목 용량에 노출 시 달성된 기록된 PES 점수는 17.3점이었다. 이 점수는 개별화된 투여 요법의 설계에 따라 12 mg의 후속적으로 더 높은 용량을 투여해야 할 필요성을 나타냈다. 이 용량에 대해 달성된 PES 점수는 85.7점이었고, 75점 이상임은 이 환자의 최고의 환각 경험 발생 및 IDR 완료를 나타냈다.

[1226] 중요하게는, 환자는 약물 투여 2시간 후의 가장 빠른 평가 시점에 MADRS에 의해 평가된 것과 같은 우울 증상의 큰 개선을 보고하였고, 이의 효과는 시간이 지남에 따라 유지되었다(표 4). 환자는 또한 MADRS 반응(기준선에서 적어도 50% 개선) 및 MADRS 완화(10점 이하의 MADRS 총점)에 대한 표준 기준을 충족하였다.

표 4

MADRS/BPRS 점수 표

척도 항목	기준선	2 시간(MADRS); 퇴원(BPRS)	1 일차	7 일차	개선		
					2 시간; 퇴원	Day 1	Day 7
MADRS							
보고된 슬픔	4	0	0	0	4	4	4
겉으로 드러나는 슬픔	5	0	0	0	5	5	5
내적 긴장	5	0	0	1	5	5	4
수면 저하	5	5	0	0	0	5	5
식욕 저하	0	0	0	0	0	0	0
집중 어려움	0	0	0	0	0	0	0
무기력	3	0	0	0	3	3	3
느끼지 못함	3	0	0	0	3	3	3
비관적 생각	4	0	0	0	4	4	4
자살 생각	0	0	0	0	0	0	0
총 MADRS	**29**	**5**	**0**	**1**	**24**	**29**	**28**
BPRS							
신체증상 우려	6	1	1	1	5	5	5
불안	7	1	1	1	6	6	6
정서적 위축	5	1	1	1	4	4	4
개념적 해체	1	1	1	1	0	0	0
죄책감	6	1	1	1	5	5	5
긴장	6	1	1	1	5	5	5
타성 및 가식	1	1	1	1	0	0	0
과대성	1	1	1	1	0	0	0
우울 기분	6	1	1	1	5	5	5
적개심	1	1	1	1	0	0	0
의심스러움	1	1	1	1	0	0	0
환각 행동	1	1	1	1	0	0	0
운동 지연	1	1	1	1	0	0	0
비협조	1	1	1	1	0	0	0
특이한 사고 내용	1	1	1	1	0	0	0
둔화 정동	1	1	1	1	0	0	0
흥분	2	1	1	1	1	1	1
지남력 상실	1	1	1	1	0	0	0

[1227]

[1228] 특히 여러 MADRS 항목에서 상당한 개선이 보였다. 항목은 표 4에 요약되어 있다. 일부 항목에 대한 환자의 기준선 점수는 증상의 부재(식욕 저하, 집중 어려움, 자살 생각)를 반영했지만, 심각한 증상(예를 들어, 수면 저하, 내적 긴장)을 반영하는 점수를 받은 항목은 눈에 띄게 개선되었다.

[1229] 유사하게, 신체증상 우려, 불안, 정서적 위축, 죄책감 및 긴장을 포함하는 여러 BPRS 항목이 개선된 것으로 보였다.

[1230] 추가적으로, 표 5에 요약된 것과 같이 7일 차에 기록된 BIMF 점수가 개선되어 모성 기능이 개선된 것으로 입증되었고, 총점은 92점에서 105점으로 14%만큼 개선되었다(가능한 총 120점 중).

[1231] 바킨 등에 의해 정의된 것과 같이 모성 기능의 여러 기능 영역도 평가하였다. 각각의 기능 영역의 개선은 표 6에 보다 자세히 요약되어 있다.

[1232] 여기서, 18%(관리)에서 (44%),%(자기 관리)로의 백분율 개선으로 자기 관리, 심리적 웰빙 및 관리의 주목할 만한 개선이 달성되었다. 이러한 개선은 MADRS에 의해 평가된 것과 같이 우울증 항목의 개선과 모성 기능의 개선 사이의 관계를 강화한다.

[1233] 환자가 치료 전에 이미 비교적 높은 점수를 받았다는 점에 주목한다. 일부 기능 영역에서, 점수가 최대 값 또는 이에 근접하여 치료법에 의한 개선의 범위가 제한적이었다(표 6 참조).

표 5

BIMF 점수 표

번호	BIMF 항목			
		0 일차	7 일차	Δ(7 일차)
1	나는 좋은 엄마이다	6	6	0
2	나는 휴식하는 것으로 느낀다	0	2	2
3	나는 아기에게 수유하기로 선택한 방식(젖병이나 모유 수유 또는 둘 다)에 만족한다	6	6	0
4	아기와 나는 서로를 이해한다	5	5	0
5	아기와 함께 휴식을 취하고 시간을 즐길 수 있다	5	6	1
6	내 인생에서 휴식이 필요할 때 아기를 돌볼 수 있다고 믿을 수 있는 사람들이 있다	6	6	0
7	신뢰할 수 있는 친구나 친척(아기의 아버지나 파트너를 포함할 수 있음)이 아기를 돌보게 하는 것이 편하다	6	6	0
8	나는 성인과의 상호작용을 충분히 하고 있다	6	6	0
9	나는 다른 사람들로부터 충분한 격려를 받고 있다	5	6	1
10	나는 아기를 돌보는 데 있어 내 자신의 감정(본능)을 믿는다	5	6	1
11	나는 매주 약간의 시간을 내어 나 자신을 위한 무언가를 한다	5	6	1
12	나는 아기의 신체적 요구(수유, 기저귀 교체, 병원 예약)를 잘 돌보고 있다	6	6	0
13	나는 나의 신체적 요구(식사, 샤워 등)를 잘 돌보고 있다	4	5	1
14	나는 아기의 건강과 웰빙에 대해 좋은 결정을 내린다	6	6	0
15	아기와 나는 일상에 익숙해지고 있다	5	6	1
16	나는 다른 사람들이 나를 (엄마로서) 어떻게 판단하는지 걱정한다	3	5	2
17	나는 아기와 내 다른 책임들을 돌볼 수 있다	5	5	0
18	불안이나 걱정은 종종 나의 모성 능력을 방해한다	2	5	3
19	시간이 지남에 따라, 아기를 돌보는 데 점점 더 능숙해지고 있다	0	1	1
20	나는 새로운 엄마로서 내가 하는 일에 만족한다	6	5	-1
	총	**92**	105	13

[1234]

표 6

BIMF 기능 영역 점수 표

기능 영역	관련 BIMF 항목	점수				
		가능한 최대	0 일차	7 일차	Δ(7 일차)	% 개선
자기 관리	2, 11, 13	18	9	13	4	44.44%
영아 관리	12, 14	12	12	12	0	0.00%
산모-자녀 상호작용	4, 5, 15	18	15	17	2	13.33%
심리적 웰빙	1, 2, 3, 5, 7, 10, 11, 16, 18, 20	60	44	53	9	20.45%
사회적 지지	6, 8, 9	18	17	18	1	5.88%
관리	7, 11, 13, 14, 17, 18	36	28	33	5	17.86%
적응	17, 19	12	5	6	1	20.00%

[1235]

[1236] 요약 및 결론

[1237] A. 흡입을 통해 투여된 6 mg의 5-MeO-DMT, 이어서 12 mg의 5-MeO-DMT의 개별화된 투여 요법은 내약성이 우수하였고, 산후 우울증으로 공식적으로 진단된 환자에서 놀랍고 매우 유의미한 임상 반응을 유도하였다.

[1238] B. 임상 반응은 5-MeO-DMT 투여 후 2시간 이내에 빠르게 일어난다. 이러한 빠른 개시는 이례적이고, 일반적으로 효과를 나타내는 데 4주 내지 6주가 걸리는 삼환계 항우울제, 모노아민 산화효소 억제제, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제[selective serotonin-reuptake inhibitor, SSRI], 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제[serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI) 및 다른 것을 포함하는 종래의 종류의 항우울제에서는 볼 수 없었다.

[1239] C. 환자는 IDR에 따라 5-MeO-DMT를 투여한 후 2시간 이내에 임상적 완화를 경험하였다. 이는 산후 우울증에 대해 승인된 어떤 치료법보다 매우 우수하고, 이전에 시험된 모든 환각제보다 훨씬 우수하다.

[1240] D. 5-MeO-DMT가 단 한 번만 제공되고 이 기간 동안 더 이상 체내에서 효과적으로 존재하지 않았지만, 7일간의 추적 기간 동안 유의미한 임상 반응이 지속되었다(위의 실시예 6의 약동학 데이터 참조). 이 관찰은 5-MeO-DMT의 우수한 임상 프로파일을 뒷받침하고 편리한 투여 간격을 허용한다.

[1241] E. 항우울 효과 외에도, (신체증상 우려, 정서적 위축, 불안, 죄책감 및 긴장과 같은) 다른 증상을 평가하는 종점은 긍정적으로 영향을 받아서, 다른 정신 질환 환자에서 5-MeO-DMT의 사용을 뒷받침했다.

[1242] F. 항우울 효과 외에도, 자기 관리, 심리적 웰빙 및 관리와 같은 BIMF를 사용하여 평가된 것과 같은 모성 기능을 평가하는 종점은 긍정적으로 영향을 받았다. 이는 핵심 우울 증상의 개선 외에도 PPD를 앓고 있는 환자에게 5-MeO-DMT의 추가 이점을 뒷받침한다.

[1243] 강조된 양태는 5-MeO-DMT가 본 발명에 따라 사용될 때 산후 우울증에 대한 승인된 약리학적 치료법과 이전에 시험된 모든 환각제와 비교하여 유효성 프로파일이 크게 개선되었음을 보여준다.

[1244] 이러한 데이터는 급성 환각 효과의 짧은 지속기간 및 유리한 안전성 프로파일과 함께 산후 우울증 환자에서 개선된 정신활성 치료법을 제공하기 위한 기술적 문제가 본 발명에 의해 해결되었음을 보여준다.

[1245] **실시예 9 - II형 양극성 장애 환자에게 흡입을 통해 투여된 5-MeO-DMT의 임상 시험**

[1246] 단일군, 오픈 라벨 임상 시험은 II형 양극성 장애 및 현재 주요 우울증 삽화를 앓고 있는 성인 환자 15명을 참여시킬 것이다.

[1247] 현재 항우울 약제를 복용하고 있는 환자는 시간이 지남에 따라 이러한 약제를 중단하거나 줄여야 한다.

[1248] 환자는 기화 후 흡입을 통해 하루 동안 개별화된 5-MeO-DMT 투여 요법을 받게 될 것이다.

[1249] 보다 특히, 환자는 투여일(0일 차)에 6 mg, 12 mg 및 18 mg의 5-MeO-DMT의 최대 3회 용량을 받을 것이다.

[1250] 1. 모든 환자는 6 mg의 5-MeO-DMT의 초기 용량을 받을 것이다.

[1251] 2. 제2 용량(12 mg)은 다음과 같은 경우에만 투여될 것이다.

[1252] a. 6 mg 투여 후 최고 경험(PES 총점 ≥ 75)에 도달하지 못한 경우, 및

[1253] b. 6 mg 용량은 안전하고 내약성이 우수한 경우.

[1254] 3. 유사하게, 제3 용량(18 mg)은 다음과 같은 경우에만 투여될 것이다.

[1255] a. 12 mg 투여 후 최고 경험(PES 총점 ≥ 75)에 도달하지 못한 경우, 및

[1256] b. 12 mg 용량은 안전하고 내약성이 우수한 경우.

[1257] 환자는 투여 후 전술한 환자 점수 PES, 진정 및 다른 종점에 기초하여 최고의 환각 경험에 대해 평가될 것이다. 후속 방문은 투여일 후 1일 차 및 7일 차에 계획되어 있다.

[1258] 환자 선정은 다음과 같은 주요 포함 기준에 기초한다.

[1259] 1. 임상 시험의 성격을 이해하고 임의의 임상 시험 관련 절차를 수행하기 전에 현지 규정에 따라 서명 및 날짜가 표시된 서면 동의서를 제공하였다.

[1260] 2. 스크리닝 시 남성 또는 여성이고 18세에서 64세 범위(포함)의 연령이다.

[1261] 3. 임상 정신과 의사 또는 등록된 임상 심리학자가 평가한 II형 양극성 장애에 대한 임상 시험 기준을 충족하고, 주요 우울증 삽화를 경험하고 있다.

[1262] a. 간이 국제 신경정신과 인터뷰[MINI]에 의해 확인된, 현재 주요 우울 장애 삽화와 함께 II형 양극성 장애에 대한 정신장애 진단 및 통계 매뉴얼(DSM-5) 진단 기준을 충족하고,

[1263] b. 몽고메리-아스버그 우울증 평가 척도[MADRS]의 총점이 스크리닝 시 및 0일 차에 제1 투여 전 24점 이상이고,

[1264] 4. 영 조증 평가 척도[Young Mania Rating Scale, YMRS]의 총점이 스크리닝 시 및 0일 차에 제1 투여 전 8점 이하이고,

[1265] 5. 임상 시험 진행 중에 어떠한 심리치료법을 변경하지 않고 임의의 새로운 정신활성 약제를 개시하지 않기로 동의한다.

[1266] 6. 여성 환자는 수술적 불임[자궁절제술, 난관 결찰술, 또는 양측 난소절제술(스크리닝 6개월 전)]이거나, 지난 2년간 폐경 후 무월경 상태이거나 5-MeO-DMT 투여 30일 전 및 투여 90일 후 동안 완전히 금욕 상태 (이성애적 성관계의 완전한 회피)를 유지하거나, 양측 난관 결찰/폐색, 배란을 억제하는 호르몬 피임약, 자궁내 장치(호르몬 방출 자궁내 장치/시스템 포함)를 포함하되 이에 국한되지 않는 매우 효과적인(실패율 1% 미만) 의학적으로 허용되는 피임법을 사용해야 하고, 스크리닝 시 혈청 임신 검사 음성 판정을 받고 시험 전날(-1일 차) 소변 임신 검사 음성 판정을 받아야 한다.

[1267] 7. 남성 환자는 예방적 피임법(즉, 살정제가 포함된 콘돔 또는 금욕)을 사용해야 하고, 5-MeO-DMT 투여 후 30일 동안 정자를 기증해서는 안 된다.

[1268] 다음의 주요 제외 기준 중 어느 것을 충족하는 잠재적 환자는 이 임상 시험 참여에서 제외될 것이다.

[1269] 1. 병력, 정신과적 평가 및 MINI의 평가에 근거하여 I형 양극성 장애, 조증 삽화, 정신병적 장애, 주요 우울 장애[MDD] 또는 정신병적 특징을 갖는 다른 기분 장애, 강박 장애, 외상 후 스트레스 장애[PTSD], 자폐 스펙트럼 장애, 경계선 인격 장애, 조현병, 망상 장애, 편집증적 인격 장애, 조현정동 장애, 임상적으로 유의미한 지적 장애 또는 시험자의 판단에 따라 환자를 임상 시험에 적합하지 않게 만드는 임의의 다른 정신과적 동반 질환이 현재 진단되거나 과거에 진단되었다.

[1270] 2. 현재 진단되거나 과거에 진단된 정신병적 장애, I형 양극성 장애 또는 정신병적 특징을 갖는 MDD를 갖는 직계가족 또는 사촌 이내 친척이 한 명 이상 있다.

[1271] 3. 다음과 같은 정의에 따라 상당한 자살 위험이 있다. (a) 지난 1년 이내, 스크리닝 기간 중 또는 기준선에서 C-SSRS의 항목 4 또는 5에 명시된 자살 생각, 또는 (b) 지난 1년 이내의 자살 행동, 또는 (c) 임상 인터뷰 중

상당한 자살 위험의 임상 평가, 또는 (d) 지난 1년 이내 비자살 자해.

[1272] 4. 투여 전 7일 또는 5 반감기(둘 중 더 긴 기간) 이내에 항우울 약제를 복용하였다(예외: 플루옥세틴의 경우 지난 5주 이내).

[1273] 5. 모노아민 산화효소 억제제[monoamine oxidase inhibitor: MAOI] 활성이 있는 약제를 투여 전 14일 이내 또는 5 반감기(둘 중 더 긴 기간) 이내에 복용하였다.

[1274] 6. 투여 전 14일(리튬의 경우 28일) 또는 5 반감기(둘 중 더 긴 기간) 이내에 기분 안정제 치료제(예를 들어, 라모트리진, 발프로에이트, 비정형 항정신병 약물)를 복용했거나 스크리닝 시 기분 안정제 치료제를 복용하거나 (시험자의 판단에 따라) 시험 동안 기분 안정제 치료제가 필요할 것으로 예상된다.

[1275] 7. 시험자의 판단에 따라 과거에 환각제 또는 환각 약물에 대한 심각한 부작용을 경험하였다.

[1276] 8. 5-MeO-DMT에 대한 알려진 알레르기 또는 과민증 또는 임의의 다른 금기 사항이 있다.

[1277] 9. 임상 시험 결과의 해석을 방해할 수 있거나 환자의 건강 위험을 초래하거나 시험자의 판단에 따라 환자를 임상 시험에 적합하지 않게 만드는, 임상적으로 중요한 병태(예를 들어, 중증 감염, 중증 폐 질환, 조절되지 않는 고혈압, 조절되지 않는 당뇨병, 중증 심혈관 질환, 중증 간부전 또는 신부전, 중증 뇌 장애(발작 장애, 뇌졸중, 치매, 퇴행성 신경 질환, 뇌수막염, 뇌염 및 의식 상실을 동반한 두부 손상 포함)를 현재 앓거나 과거에 앓았다.

[1278] 10. 시험자의 판단에 따라 환자를 임상 시험에 적합하지 않게 만드는, 임의의 약제 또는 다른 물질을 복용한다.

[1279] 11. 시험자의 판단에 따라 환자를 임상 시험에 적합하지 않게 만드는, 신체 검사, 활력 징후, 심전도[electrocardiogram, ECG] 또는 임상 실험실 매개변수에 임상적으로 유의한 이상이 있다.

[1280] 12. 스크리닝 시 또는 시험 전날(-1일 차)에 임신 검사 양성 판정을 받거나, 임신 또는 수유 중이거나, 임상 시험 진행 중 및 5-MeO-DMT 투여 후 최대 30일에 임신할 계획인 여성 환자.

[1281] 13. 스크리닝 전 6개월 이내에 DSM-5, 알코올 또는 약물 사용 장애(담배 또는 카페인 사용 장애 제외)가 있는 환자.

[1282] 이 임상 시험의 1차 목표는 II형 양극성 장애 및 현재 주요 우울증 삽화 환자에서 6 mg, 12 mg 및 18 mg의 5-MeO-DMT 1일 개별화된 투여 요법의 항우울 효과의 시작 및 지속성을 측정하는 것이다. 2차 목표는 II형 양극성 장애 및 현재 주요 우울증 삽화 환자에서 6 mg, 12 mg 및 18 mg의 5-MeO-DMT 1일 개별화된 투여 요법의 우울 증상 및 전반 임상 상태에 미치는 영향; 안전성 및 내약성; 정신활성 효과[psychoactive effect, PsE]의 강도 및 지속기간; 수면 질에 미치는 영향; 인지 결과에 미치는 영향을 측정하는 것이다.

[1283] 시험의 1차 종점은 7일 차에 평가된 MADRS의 기준선에서의 변화에 의한 5-MeO-DMT의 항우울 효과의 평가이다.

[1284] 2차 종점은 다음을 포함한다.

[1285] • 흡입을 통해 투여된 5-MeO-DMT의 항우울 효과는 다음에 의해 평가된다.

[1286] o 0일 차에 최종 시험 약물 투여 2시간 후, 및 1일 차 및 7일 차에 완화된 환자의 비율(MADRS ≤ 10);

[1287] o 0일 차에 최종 시험 약물 투여 2시간 후, 및 1일 차에 평가된 MADRS의 기준선에서의 변화;

[1288] o 0일 차에 최종 시험 약물 투여 2시간 후, 및 1일 차 및 7일 차에 반응자 비율(MADRS 총점의 기준선 대비 ≥ 50% 감소);

[1289] o 0일 차에 최종 시험 약물 투여 2시간 후, 및 1일 차 및 7일 차에 CGI-S의 기준선에서의 변화.

[1290] o 1일 차 및 7일 차에 BDRS의 기준선에서의 변화

[1291] • 흡입을 통해 투여된 5-MeO-DMT의 안전성 및 내약성은 다음에 의해 평가된다.

[1292] o 치료 응급 이상 사례[treatment-emergent adverse event, TEAE]의 보고;

[1293] o ECG, 활력 징후, 안전 실험실 평가 및 폐활량 측정 평가의 기준선에서의 임상적으로 유의미한 변화;

[1294] o 각각의 용량(PsE가 가라앉은 경우 및 각각의 시험 약물 투여 후 60분) 후에 및 0일 차에 퇴원 평가의 일부로

서 진정 평가(수정된 관찰자의 각성 및 진정 척도 평가[Modified Observer's Assessment of Alertness and Sedation scale, MOAA/S]);

[1295] o (조증/경조증에 대한 DSM-5 기준을 사용하여 평가한 것과 같이) 조증 또는 경조증의 이상 사례[adverse event, AE] 발생률;

[1296] o 0일 차에 퇴원 평가의 일부로서 평가되고 1일 차 및 7일 차에 평가된 YMRS의 기준선에서의 변화;

[1297] o 0일 차에 퇴원 평가의 일부로서 평가되고 1일 차 및 7일 차에 평가된 임상의 투여 해리 상태 척도[Clinician Administered Dissociative States Scale, CADSS]의 기준선에서의 변화;

[1298] o 퇴원 준비 임상 평가[Clinical Assessment of Discharge Readiness, CADR]를 사용하여 0일 차에 퇴원 시 환자 퇴원 준비 평가;

[1299] o 0일 차에 퇴원 평가의 일부로서 평가되고 1일 차 및 7일 차에 평가된 간편 정신상태 평가 척도[Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS]의 기준선에서의 변화;

[1300] o 자살 평가의 컬럼비아 분류 알고리즘[Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment, C-CASA]에 기초한 C-SSRS 분류.

[1301] • 환자가 PsE가 가라앉은 때 각각의 투여 30분 내지 60분 후에 보고된 것과 같은 환자가 경험한 PsE:

[1302] o PE 달성(PES 총점 ≥ 75)을 평가하기 위한 최고의 경험[PE] 척도[PES]를 사용한 PsE 평가;

[1303] o 도전적 경험 설문지[Challenging Experience Questionnaire, CEQ];

[1304] o 신비 체험 설문지[Mystical Experience Questionnaire, MEQ-30].

[1305] • 시험 약물 투여 후 PsE가 가라앉을 때까지의 시간으로 정의되는 PsE의 지속기간은 각각의 투여 30분 내지 600분 후에 완료된다.

[1306] • 피츠버그 수면 질 지수[PSQI]에서 시험 전날(-1일 차)에서 1일 차 및 7일 차까지의 변화에 의해 평가된 것과 같은 수면 질에 미치는 영향.

[1307] • 시험 전날(-1일 차)에서 0일 차에 퇴원까지, 1일 차까지 및 7일 차까지의 변화에 의해 평가된 것과 같은 인지 결과에 미치는 영향:

[1308] o 신속한 시각 정보 처리[Rapid visual information processing, RVP] 검사;

[1309] o 언어 인식 기억[Verbal recognition memory, VRM] 검사;

[1310] o 공간 작업 기억[Spatial working memory, SWM] 검사;

[1311] o 숫자 기호 대체 검사[Digit symbol substitution test, DSST].