

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-510915
(P2025-510915A)

(43)公表日 令和7年4月15日(2025.4.15)

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

C 0 7 D 209/14 (2006.01)

C 0 7 D 209/14

C S P 4 C 0 8 6

A 6 1 K 31/4045(2006.01)

A 6 1 K 31/4045

A 6 1 P 25/24 (2006.01)

A 6 1 P 25/24

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全81頁)			
(21)出願番号	特願2024-557201(P2024-557201)	(71)出願人	524031463
(86)(22)出願日	令和5年3月27日(2023.3.27)		ジーエイチ・リサーチ・アイルランド・
(85)翻訳文提出日	令和6年10月18日(2024.10.18)		リミテッド
(86)国際出願番号	PCT/EP2023/057874		アイルランド・D 0 2 ・ R Y 9 5 ・ ダブ
(87)国際公開番号	WO2023/186827		リン・2・ドーソン・ストリート・ジョ
(87)国際公開日	令和5年10月5日(2023.10.5)		シュア・ドーソン・ハウス
(31)優先権主張番号	22000084.8	(74)代理人	100108453
(32)優先日	令和4年3月27日(2022.3.27)		弁理士 村山 靖彦
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)	(74)代理人	100188558
(31)優先権主張番号	22000085.5		弁理士 飯田 雅人
(32)優先日	令和4年3月27日(2022.3.27)	(74)代理人	100110364
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		弁理士 実広 信哉
(31)優先権主張番号	23153996.6	(72)発明者	タイス・ターヴィ
	最終頁に続く		ドイツ・1 0 1 1 9 ・ベルリン・クリス
			ティーネンシュトラッセ・3 3
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 産後うつ病の処置のための5－メトキシ－N，N－ジメチルトリプタミン

(57)【要約】

5－メトキシ－N，N－ジメチルトリプタミン（5－MeO－DMT）またはその薬学的に許容される塩が、産後うつ病（PPD）に罹患している患者の処置に使用され、5－MeO－DMTは、静脈内経路、筋肉内経路または皮下経路を介して投与される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

産後うつ病（PPD）に罹患している患者の処置での使用のための 5-メトキシ-N，N-ジメチルトリプタミン（5-MeO-DMT）またはその薬学的に許容される塩であって、前記 5-MeO-DMT が静脈内経路、筋肉内経路または皮下経路を介して投与される、前記使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

前記患者が、モンゴメリー・アスベルグうつ病評価尺度（MADRS）スコア 20 以上または 17 項目のハミルトンうつ病評価尺度（HAM-D）スコアが 16 以上を有する、請求項 1 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 3】

前記患者が、MADRS スコア 28 以上または HAM-D スコア 22 以上を有する、請求項 2 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

前記患者が、MADRS スコア 35 以上または HAM-D スコア 27 以上を有する、請求項 2 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

前記患者が、産後うつ病の治療抵抗性型と診断されている、請求項 1～4 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

前記患者が、さらに自殺念慮に苦しむ、請求項 1～5 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 7】

前記患者が、さらにわずかに損なわれたか、損なわれたか、または重度に損なわれた母性機能に苦しむ、請求項 1～6 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

前記患者が、80 以下、特に 65 以下など、95 以下という母性機能のバーキン指数（BIMF）スコアを有する、請求項 7 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 9】

前記 5-MeO-DMT またはその塩は、前記患者に幻覚至高体験を経験させる用量または投与計画で投与される、請求項 1～8 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

投与量約 1mg～約 10mg の 5-MeO-DMT が投与されるか、または 5-MeO-DMT の代わりに等モル量の前記薬学的に許容される塩が投与される、請求項 1～9 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

投与量約 2mg、もしくは約 5mg、もしくは約 8mg が投与されるか、または 5-MeO-DMT の代わりに等モル量の前記薬学的に許容される塩が投与される、請求項 1～9 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 12】

投与量約 1mg、もしくは約 2mg、もしくは約 3mg が投与されるか、または 5-MeO-DMT の代わりに等モル量の前記薬学的に許容される塩が投与される、請求項 1～9 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 13】

前記 5-MeO-DMT またはその塩が、第 1 の投与について第 1 の投薬量で投与され、かつ、前記 5-MeO-DMT またはその塩が、0～6 回の後続の投与で投与され、後続の各投与では、前記患者が幻覚至高体験を経験しない限り、前の投与よりも多い投薬量

50

が使用される、請求項 1～10 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 14】

前記 5-MeO-DMT が、第 1 の投与については約 1 mg～約 3 mg の投与量で投与され、次いで、前記患者が幻覚至高体験をまだ経験していない限り、第 2 の投与については約 4 mg～約 6 mg の投与量に増加され、次いで、前記患者が幻覚至高体験をまだ経験していない限り、第 3 の投与については約 7 mg～約 9 mg の投与量に増加されるか、または 5-MeO-DMT の代わりに等モル量の前記薬学的に許容される塩が投与される、請求項 1～10、または 13 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 15】

前記 5-MeO-DMT の第 1 の投与量は約 2 mg であり、前記 5-MeO-DMT の第 2 の投与量は約 5 mg であり、前記 5-MeO-DMT の第 3 の投与量は約 8 mg であるか、または 5-MeO-DMT の代わりに等モル量の前記薬学的に許容される塩が投与される、請求項 14 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 16】

前記 5-MeO-DMT が、第 1 の投与については約 0.5 mg～約 1.5 mg の投与量で投与され、次いで、前記患者が幻覚至高体験をまだ経験していない限り、第 2 の投与については約 1.5 mg～約 2.5 mg の投与量に増加され、次いで、前記患者が幻覚至高体験をまだ経験していない限り、第 3 の投与については約 2.5 mg～約 3.5 mg の投与量に増加されるか、または 5-MeO-DMT の代わりに等モル量の前記薬学的に許容される塩が投与される、請求項 1～10、または 13 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 17】

前記 5-MeO-DMT の第 1 の投与量は約 1 mg であり、前記 5-MeO-DMT の第 2 の投与量は約 2 mg であり、前記 5-MeO-DMT の第 3 の投与量は約 3 mg であるか、または 5-MeO-DMT の代わりに等モル量の前記薬学的に許容される塩が投与される、請求項 16 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 18】

2 回の投与の間隔が、1 時間以上かつ 24 時間以下、約 1～4 時間等、好ましくは約 1～2 時間である、請求項 13～17 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 19】

前記幻覚至高体験の発現が、30 項目の改訂版 *Mystical Experience Questionnaire* (MEQ30) の 4 つのサブスケール (神秘的、肯定的な気分、時間及び空間の超越、ならびに言いようのなさ) の各々において、可能な最大スコアの少なくとも 60 % を達成することによって同定されるか、または *Altered States of Consciousness* (ASC) 質問票の *Oceanic Boundlessness* (OBN) 次元において、可能な最大スコアの少なくとも 60 % を達成することによって同定される、または *Peak Experience Scale* (PES) *Total Score* において、少なくとも 75 を達成することによって同定される、請求項 9～18 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 20】

前記幻覚至高体験の発現は、*Peak Experience Scale* (PES) *Total Score* において、少なくとも 75 を達成することによって同定される、請求項 19 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 21】

50

前記 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩が静脈内注射を介して投与される、請求項 1～20 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 22】

臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの低下によって反映されるような臨床反応が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約 2 時間後までに生じる、請求項 1～21 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 23】

前記臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの低下によって反映されるような臨床反応が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから 1 日目、例えば、約 24 時間で認められる、請求項 1～22 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 24】

前記臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの低下によって反映されるような臨床反応が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも 6 日後まで持続する、請求項 1～23 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 25】

前記臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの低下によって反映されるような臨床反応が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも 14 日後まで持続する、請求項 1～24 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 26】

前記臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの低下によって反映されるような臨床反応が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも 28 日後まで持続する、請求項 1～25 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 27】

臨床反応が、処置前のそれぞれのスコアと比較して、前記 MADRS または HAM-D スコアの少なくとも 50% の改善によって評価され、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩の最後の投与後約 2 時間以内に起こる、請求項 1～27 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 28】

臨床反応が、処置前のそれぞれのスコアと比較して、前記 MADRS または HAM-D スコアの少なくとも 75% の改善によって評価され、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩の最後の投与後約 2 時間以内に起こる、請求項 1～27 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 29】

10 以下の MADRS スコア、または 7 以下の HAM-D スコアによって評価される、抑うつ症状の寛解が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩の最後の投与後約 2 時間以内に生じる、請求項 1～24 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 30】

10 以下の MADRS スコア、または 7 以下の HAM-D スコアによって評価される、抑うつ症状の寛解が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩の最後の投与後 1 日、例えば、約 24 時間で生じる、請求項 1～29 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 31】

前記臨床反応が、処置前のそれぞれのスコアと比較して、前記 MADRS または HAM

50

－Dスコアの少なくとも50%の改善によって評価され、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与後少なくとも6日まで続く、請求項1～30に記載の使用のための5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項32】

臨床反応が、処置前のそれぞれのスコアと比較して、前記MADRSまたはHAM－Dスコアの少なくとも75%の改善によって評価され、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目にある、請求項1～31に記載の使用のための5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項33】

前記患者が、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目で、10以下のMADRSスコア、または7以下のHAM－Dスコアによって評価される、抑うつ症状の寛解状態にある、請求項1～32に記載の使用のための5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項34】

前記臨床反応が、処置前のそれぞれのスコアと比較して、前記MADRSまたはHAM－Dスコアの少なくとも50%の改善によって評価され、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与後少なくとも14日まで続く、請求項1～33に記載の使用のための5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項35】

臨床反応が、処置前のそれぞれのスコアと比較して、前記MADRSまたはHAM－Dスコアの少なくとも75%の改善によって評価され、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから14日目にある、請求項1～34に記載の使用のための5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項36】

前記患者が、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから14日目で、10以下のMADRSスコア、または7以下のHAM－Dスコアによって評価される、抑うつ症状の寛解状態にある、請求項1～35に記載の使用のための5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項37】

前記臨床反応が、処置前のそれぞれのスコアと比較して、前記MADRSまたはHAM－Dスコアの少なくとも50%の改善によって評価され、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与後少なくとも28日まで続く、請求項1～36に記載の使用のための5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項38】

臨床反応が、処置前のそれぞれのスコアと比較して、前記MADRSまたはHAM－Dスコアの少なくとも75%の改善によって評価され、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから28日目にある、請求項1～37に記載の使用のための5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項39】

前記患者が、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから28日目で、10以下のMADRSスコア、または7以下のHAM－Dスコアによって評価される、抑うつ症状の寛解状態にある、請求項1～38に記載の使用のための5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項40】

前記患者が、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与後、48時間まで授乳を中止するように推奨される授乳中の母親である、請求項1～39のいずれかに記載の使用のための5－メトキシ－N，N－ジメチルトリプタミン（5－MeO－DMT）またはその薬学的に許容される塩。

【請求項41】

前記患者が、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与後、2

50

4 時間まで授乳を中止するように推奨される授乳中の母親である、請求項 1 ～ 3 9 のいずれかに記載の使用のための 5 - メトキシ - N , N - ジメチルトリプタミン (5 - M e O - D M T) またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 2】

前記患者が、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩の最後の投与後、6 時間まで授乳を中止するように推奨される授乳中の母親である、請求項 1 ～ 3 9 のいずれかに記載の使用のための 5 - メトキシ - N , N - ジメチルトリプタミン (5 - M e O - D M T) またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 3】

前記患者が、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩の最後の投与後、3 時間まで授乳を中止するように推奨される授乳中の母親である、請求項 1 ～ 3 9 のいずれかに記載の使用のための 5 - メトキシ - N , N - ジメチルトリプタミン (5 - M e O - D M T) またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 4】

前記患者が、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩の最後の投与後、2 時間まで授乳を中止するように推奨される授乳中の母親である、請求項 1 ～ 3 9 のいずれかに記載の使用のための 5 - メトキシ - N , N - ジメチルトリプタミン (5 - M e O - D M T) またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 5】

前記処置が母性機能を改善する、請求項 1 ～ 4 4 に記載の使用のための 5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 6】

前記改善が、セルフケア、乳児ケア、母と子の意思疎通、母親の精神的健康、社会的支援、管理、及び調整から選択される母性機能のバーキン指数 (B I M F) による 1 つ以上、特に 2 つ以上の機能的領域に関する、請求項 4 5 に記載の使用のための 5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 7】

前記 B I M F スコアが 1 0 % 以上、好ましくは 2 0 % 以上改善される、請求項 4 5 または 4 6 に記載の使用のための 5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、産後うつ病 (P P D) の処置のための改善された方法であって、それを必要とする患者に、治療有効量の 5 - メトキシ - N , N - ジメチルトリプタミン (5 - M e O - D M T) または治療有効量のその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法に関する。本発明はまた、授乳を実質的に中断することなく、授乳中の母親の P P D を処置することも可能にする。

【背景技術】

【0 0 0 2】

5 0 % 超の女性が、産後、短期間型の気分の抑うつまたは涙ぐむことを経験することがある。しかしながら、女性のサブセットは、P P D (妊娠中または分娩後 4 週間以内に生じる消耗性気分障害) を発症し得る。

【0 0 0 3】

疫学研究では、P P D の有病率は約 1 5 % であると推定されている。

【0 0 0 4】

研究によると、P P D は、罹患した母親、乳児 (複数可) 、及びその家族に広範な悪影響をもたらすことが実証されている。例えば、P P D の女性は、自傷行為または自分の子供に危害を与えるという考えを発達させる場合があり、その女性は、自殺のリスクが増大する。P P D は、さらに、離脱行動の割合が高いこと、及び母と子の間の視覚的及び音声的コミュニケーションが低下することによって例示される、母と子の間の意思疎通の破壊

10

20

30

40

50

につながる場合がある。PPDに罹患している患者の小児に認知発達障害のリスクが高いという事実によって示されるとおり、PPDと小児の発達との間の関連性も示唆する証拠がある。

【0005】

PPDと診断された女性の20%超が12ヶ月の追跡調査後にうつ病のままであり、13%が診断から2年後もPPDに罹患し続けている。さらに、女性の40%が再発すること、及びPPDの未処置の症例がうつ病の発作の繰り返しにつながり得ることを示唆する証拠がある。

【0006】

したがって、PPDの負担は複数の観点から重大であり、PPDの検出及び処置を成功させることは極めて重要であることは明らかである。

【0007】

この明らかな必要性にもかかわらず、処置の選択肢はかなり限られている。ごく一般的に、うつ病の公知の処置は、特に疾患の軽度の症状に罹っているだけではない患者における、限定的な処置の成功率と関連している。PPDの場合、悪化要因は、患者が授乳している場合が多いということである。多くの薬剤について、泌乳中の女性は、薬剤を服用する期間及びその後の一部の期間、薬剤が乳中に排泄され、授乳中の小児をリスクにさらす可能性があるため、授乳を中止することが推奨される。

【0008】

さらに、研究によって、授乳中の母親は、様々な懸念に起因して薬物療法を開始することに抵抗がある場合があることが示されている。

【0009】

その結果、授乳中のPPD患者は、授乳を中止するか、または治療を中止／中断するかを決定しなければならない状況に直面し得る。

【0010】

現在、PPDは主に心理療法または薬物療法を介して治療される。国立衛生管理研究所（NICE）のガイドラインでは、処置の開始の前に、薬理学的介入のより高い閾値に関して患者と議論することが推奨されている。このような処置は、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）などの抗うつ薬からなる場合があり、これらのうちのいくつかは、授乳中に禁忌ではない。

【0011】

より最近では、米国では、ブレキサノロン（Zulresso）がFDAの承認を取得しており、そのためブレキサノロンは、PPDに特異的に適応とされる最初の薬理学的療法となった。ブレキサノロンは、GABA受容体の正のアロステリックモジュレーターであり、60時間の注入を介して投与される。ブレキサノロンの有効性は、2つの第3相試験で示された。そのうち1つは、注入開始から30日後にハミルトンうつ病評価尺度（HAM-D）スコアの有意な低下を示し、もう1つは7日を超えて有効性を示すことができなかった。しかしながら、ブレキサノロンは、60時間の注入のために入院する必要があり、重大な副作用が発生する。

【0012】

さらに注目すべき事実は、患者がブレキサノロン注入中に授乳を中止する必要があり、その承認の影響を受けて、一部の保険会社が、処置を計画している患者に対してこの基準を維持することを要求しているということである。

【0013】

この背景に対して、PPDの改善された処置、特にうつ病に効果的に対処し、迅速な臨床応答をもたらすだけでなく、患者の日常活動、特に乳児（複数可）のケアに関する干渉も回避する処置が必要とされている。この処置により、母性機能が改善されるはずである。さらに、授乳の実質的な中断を必要としないPPDの処置が必要とされている。

【0014】

近年、精神障害の処置のために幻覚剤（hallucinogen）に大きな関心を持

10

20

30

40

50

たれているが、これはまだ P P D の処置にはつながっていない。これは、P P D における幻覚剤の臨床的有用性についての結論を導き出すことを可能にする関連臨床データが一般的に欠如していることに起因し、及び幻覚剤の投与が授乳中の母親には適切ではない場合があるという具体的な懸念にも起因する。

【0015】

サイケデリック (p s y c h e d e l i c) などの幻覚剤は、化合物であり、一部は天然に存在し、一部は合成であり、これらは、消費後にヒトにおいて聴覚及び視覚の変化、ならびに気分及び認知の歪みなどの感覚の歪みを誘発する能力によって定義される。幻覚剤という用語は、異なる作用機序を有する向精神性分子のかなり広い群を包含する。いくつかの精神障害は、原則として、サイケデリックのような向精神性分子による処置に適しているとし唆されている。

10

【0016】

しかしながら、幻覚薬物 (p s y c h e d e l i c d r u g) は、いずれの規制当局によっても承認されていない。実際、そのような分子を用いた臨床経験は、依然としてかなり限られている。

【0017】

臨床試験において既に調査されている化合物の1つは、5-メトキシ-N, N-ジメチルトリプタミン (5 - M e O - D M T) である。W O 2 0 2 0 / 1 6 9 8 5 0 は、健康なボランティアにおける検査、及び治療抵抗性うつ病 (T R D) 、すなわち大うつ病性障害の一種に罹患している患者を対象とした臨床試験に関する報告を行っている。P P D に罹患している患者はこの試験には含まれなかった。

20

【0018】

この背景に対して、本発明の目的は、特に、前述の治療よりも、より効果的である (すなわち、a) 臨床反応を経験する患者の割合が高く、b) 平均臨床反応が高く、c) 臨床的反応の発症がより早期であり、及び／または d) より持続的な臨床反応) という治療を提供することである。

【0019】

本発明のさらなる目的は、前述の治療よりも良好な安全性プロファイルを有し、及び／またはより良好な忍容性である、当該治療のための改善された向精神性療法のための化合物、ならびに投与計画を提供することである。本発明の別の目的は、前述の治療よりも便利な、改善された向精神性療法のための化合物、及び当該療法のための投与計画を提供することである。本発明の別の目的は、以前に記載された治療よりも高い患者コンプライアンス率 (高い治療開始率を含む) を伴う、改善された向精神性療法のための化合物、及び当該治療のための投与計画を提供することである。本発明のまたさらなる目的は、そのような改善された向精神性療法から恩恵を受ける特定の疾患態様及び疾患態様の特定のサブグループを特定することである。

30

【0020】

本発明のまたさらなる目的は、P P D に罹患している患者における母性機能を改善することである。精神障害と診断された授乳中の母親における母性機能の改善もまた、本発明の目的である。

40

【0021】

さらに、本発明の目的は、P P D または別の精神障害と診断された授乳中の母親のための処置であって、この処置に起因する重大な中断なしに授乳の継続を可能にする処置を提供することである。

【発明の概要】

【0022】

本発明は、産後うつ病 (P P D) の処置に使用するための 5-メトキシ-N, N-ジメチルトリプタミン (5 - M e O - D M T) またはその薬学的に許容される塩に関する。この処置は、抑うつ症状だけでなく、母性機能も改善する。

【0023】

50

本発明はまた、授乳を実質的に中断することなく、授乳中の母親の P P D を処置することも可能にする。

【0024】

さらなる態様では、本発明は、精神障害と診断された授乳中の母親の処置に関する。

【0025】

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

【発明を実施するための形態】

【0026】

定義

10

本発明の状況で使用される場合、別途注記のない限り、「5-MeO-DMT」という用語は、遊離塩基 5-MeO-DMT を指す。5-MeO-DMT の薬学的に許容される塩も使用され得ることが企図される。このような塩は特に、酸付加塩であり、この酸は、例えば、酢酸、安息香酸、クエン酸、フマル酸、臭化水素酸、塩酸、フッ化水素酸、ヨウ化水素酸、シュウ酸、コハク酸及びトリフリン酸（トリフルオロメタンスルホン酸）から選択され得る。好ましい例は、臭化水素酸塩である。投与される塩の適切な重量量は、等モル量が使用されると仮定して、遊離塩基の重量量から計算され得る。

【0027】

本発明の状況で使用される場合、処置される「患者」とは、確立された医学的基準に従って産後うつ病（P P D）と診断された女性である。診断は、医師または心理学者によって行われる。ヒト対象自身が、障害に罹患していると考えただけでは十分ではない。

20

【0028】

患者は、治療抵抗性疾患に罹患し得る。本明細書で使用する場合、「治療抵抗性」とは、少なくとも2回の適切な治療過程の後に、患者が適切な改善をしなかったことを意味する。特に患者は、少なくとも2つの適切な治療過程の後に十分な改善が見られず、この2つの過程のうちの少なくとも1つは薬物療法であった。例えば、患者は、少なくとも2つの適切な薬物療法過程後に適切な改善がなかった。

【0029】

本発明の状況で使用される場合、「自殺念慮」とは、自殺について考える、自殺を検討する、または計画することを指す。患者における自殺念慮の存在は、自殺傾向を診断するための確立されたプロトコル及び方法を使用して、医師または心理学者によって診断される。一般に、患者自身が自殺念慮に罹っていると考えるだけでは十分ではない。いくつかの状況では、自殺念慮を経験している患者は、自殺するという切迫したリスクがあるか、または「行う意図」を有するとみなされる。

30

【0030】

本発明の状況で使用される場合、別途注記のない限り、「治療すること、処置すること（treating）」及び「治療、処置（treatment）」という用語は、疾患、状態、または障害と闘う目的での患者の管理及びケアを含むものとし、疾患の徴候及び／もしくは症状を軽減するか、または疾患、状態、もしくは障害を排除する、本発明による化合物の投与及び方法を含む。

40

【0031】

本発明の状況において使用される場合、別途注記のない限り、「治療上有効な量」という用語は、処置されている疾患、状態、または障害の徴候及び／または症状の緩和を含む、研究者、医師または他の臨床家によって求められている、ヒトにおいて生物学的または臨床的応答を誘発する活性化合物または医薬成分の量を意味するものとする。

【0032】

「臨床反応」としては、限定するものではないが、臨床全般印象度－重症度尺度（CGI-S）、患者全般印象度－重症度尺度（PGI-S）、臨床全般印象度－改善尺度（CGI-I）または患者全般印象度－改善度尺度（PGI-I）などの評価尺度の改善が挙げられ、さらに、限定するものではないが、モンゴメリー・アスベルグうつ病評価尺度（

50

MADRS)、17項目のハミルトンうつ病評価尺度(HAM-D)またはエディンバラ産後うつ病評価尺度(EPDS)などのエンドポイントが挙げられる。臨床転帰を評価するためのさらなる関連尺度としては、臨床医投与解離状態尺度(CADSS)、簡易精神評価尺度(BPRS)、及びコロンビア自殺重症度評価尺度(C-SSRS)が挙げられる。

【0033】

母性機能は、母性機能のバーキン指数(Barkin Index of Maternal Functioning)(BIMF)を用いて評価され得る。

【0034】

示された尺度の個々の項目、及び個々の項目のサブコンビネーションを使用して、特定の疾患の態様を評価してもよい。

【0035】

より長い想起期間(例えば、MADRSの場合は通常7日間)に作成されたエンドポイントに基づいて、薬物投与後の早期時点(例えば、2時間)での臨床反応を評価する場合、かかるエンドポイントの合理的修正(例えば、MADRS想起期間を2時間に変更すること、及び薬物投与前のベースラインで記録した睡眠項目を前進させること)が適用され得る。

【0036】

概説される考慮事項は、一方では臨床反応を評価するために、処置後に記録された任意のスコアに対する処置前の患者の状態への影響は可能な限り低く抑えられる必要があるもので、早期の時点に適用されるのに対し、他方では睡眠項目は、薬物投与から2時間後には評価できない。

【0037】

後の時点、例えば1日目またはそれ以降に、通常、臨床反応を評価するための関連する尺度のすべての項目を、必要に応じて、適応した想起期間を使用して評価することができるため、なんらかの処置前スコアを進行させる必要はない。例えば、7日目にBIMFを評価する場合、7日間の想起期間を使用する(2週間の標準想起期間の代わりに)。

【0038】

本発明の状況で使用される場合、別途注記のない限り、用語「投与」(または「適用」)は、所定量であり得る量の活性化合物または医薬成分を患者に任意の経路で導入することを意味するものとする。好ましくは、活性化合物は、静脈内投与によって、筋肉内投与によって、または皮下投与によって投与される。

【0039】

本発明の状況で使用される場合、別途注記のない限り、「用量」及び「投与量」及び「投薬量」という用語は、個々の投与において患者に投与される活性化合物または医薬成分の量を意味する。用語「投与計画(dosage regimen)」(または「投与計画(dosing regimen)」)は、1回以上の個々の投与の定義された順序を意味するものとする。

【0040】

産後うつ病

産後うつ病(PPD)は、産後、一部の女性に起こる、身体的、感情的、及び行動的な変化が複雑に組み合わされているものである。PPDは、周産期発症を伴う大うつ病性障害としても公知である。DSM-5(精神障害の診断と統計マニュアル第5版)基準によれば、PPDは、大うつ病性障害(MDD)の症状が妊娠中または分娩の4週間以内に始まったときに診断される。

【0041】

本発明に従って処置される患者とは、好ましくは、PPDと診断された、産後4週間超の女性である。さらに、患者は、好ましくは、産後≤9か月である。

【0042】

PPDの抑うつ的態様は、HAM-DまたはMADRSスコアによって評価され得る。

10

20

30

40

50

エディンバラ産後うつ病評価尺度（EPDS）も使用され得る。

【0043】

モンゴメリー・アスベルグうつ病評価尺度（MADRS）とは、気分障害患者における抑うつエピソードの重症度を測定するために使用される10項目の診断質問票である（Montgomery, S. A., & Åsberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. The British Journal of Psychiatry 134, p. 382）。これは、抗うつ薬及び他の処置形態によってもたらされる変化に対してより敏感である、うつ病ハミルトン評価尺度（HAM-D）の補助として設計されたものである。MADRSスコアがより高いほど、うつ病がより重度であることが示される。考慮される項目は、外見に表出される悲しみ、言葉で表現された悲しみ、内的緊張、睡眠減少、食欲減退、集中困難、倦怠感、感情の消失、悲観的思考、及び自殺思考であり、各項目には0～6のスコアが与えられる。総合スコアは0～60の範囲である。

10

【0044】

患者は、モンゴメリー・アスベルグうつ病評価尺度（MADRS）スコア20以上、またはハミルトンうつ病評価尺度（HAM-D）スコア16以上によって示される中等度または重度のPPDに罹患し得る。患者は、モンゴメリー・アスベルグうつ病評価尺度（MADRS）スコア35以上、またはハミルトンうつ病評価尺度（HAM-D）スコア27以上によって示される重度のPPDに罹患し得ることがさらに考慮される。患者は、PPDの治療抵抗性形態と診断され得る。

20

【0045】

本発明に従って処置された患者は、モンゴメリー・アスベルグうつ病評価尺度（MADRS）スコア20以上、または17項目ハミルトンうつ病評価尺度（HAM-D）スコア16以上を有し得る。

【0046】

さらに、本発明に従って処置された患者は、28以上のMADRSスコアまたは22以上のHAM-Dスコアを有し得る。

【0047】

さらに、本発明に従って処置された患者は、35以上のMADRSスコアまたは25以上のHAM-Dスコアを有し得る。

30

【0048】

上記に加えて、本発明者らは、PPDが母性機能を損なうことを考慮している。特に、産後の最初の1年間は、母子双方にとって極めて重要な期間となる。ほとんどの場合、母親が主な世話役であり、したがって、乳児の世話に関連する作業の大部分を担う。

【0049】

母性機能としては、乳児（複数可）との意思疎通及び母性セルフケアに関する母性能力の側面が挙げられる。

【0050】

母であることの情動的側面を含めた母性機能もまた、小児の発達にとって重要である。実際、出生後の年間の母と子の意思疎通の質は、乳児の発達に影響を与える。高レベルの母性機能は、肯定的な乳児発達の転帰と相関する可能性が高い。同様に、産後期間の機能障害は、乳児の最適な発達を妨げ得る。

40

【0051】

母性機能のバーキン指数（BIMF）は、出産後の年に機能を測定するように設計されている。BIMFは、20項目の機能の自己報告基準である。各項目には0～6のスコアが割り当てられ、合計スコアの最大は120である。スコアが高いほど、母性機能が良好であると評価される。

【0052】

BIMFは、産後期間中の母親の主要な機能領域を、セルフケア、乳児のケア、母と子

50

の意思疎通、母親の精神的安定、社会的支援、管理、及び調整として、特定している。

【0053】

95以下のBIMFスコアは、本明細書では母性機能の軽度の低下を表すものとみなされ、80以下のスコアは本明細書では母性機能の低下を表すものとみなされ、65以下のスコアは本明細書では母性機能の重度の低下を表すものとみなされる。本発明は特に、処置前に80以下のスコアを有していた患者、及びさらには65以下のスコアを有した患者における母性機能の改善を可能にする。

【0054】

活性剤

上記の考察は、PPDが、重大な疾患負荷を示し、適切な処置に値するいくつかの態様によって特徴付けられることを示す。したがって、全体的な疾患スコアを改善するためだけでなく、疾患の特定の態様を改善するためにも、特に薬理学的介入による処置が必要である。

【0055】

本発明者らは、慎重に選択した幻覚剤が、PPDの重要な態様の処置の改善につながる可能性があり、疾患及び母性機能の全体的な改善につながる可能性があると考えた。

【0056】

本発明者らは、PPDに罹患している授乳中の母親の処置の場合に、慎重に選択された幻覚剤が、実質的な中断なしに授乳の継続を可能にし得るとさらに考えた。

【0057】

幻覚剤の1つの群は、セロトニン受容体とも呼ばれる5-ヒドロキシトリプタミン(5-HT)受容体に結合する化合物を伴う(記載されるのは、いくつかのサブタイプを含む5-HT1~5-HT7の7つのファミリーである)。例としては、リセルギン酸ジエチルアミド(LSD)、プシロシビン、及びN,N-ジメチルトリプタミン(DMT)である。これらのセロトニン作動薬は、しばしば「サイケデリック」と称され、多感化、トランス、時間及び空間の超越、精神的経験、自己境界の溶解、または臨死経験などの質的に変化した意識状態を誘導する優位な能力が強調され、一方で、鎮静、昏睡、または過剰な刺激などの他の影響は最小限にすぎない。

【0058】

化学的に、セロトニン作動性サイケデリックは、フェニルアルキルアミンまたはインドールアミンのいずれかであり、インドールアミンクラスは、エルゴリン類及びトリプタミン類の2つのサブセットに分けられ、後者はトリプタミンに由来する。

【0059】

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

【0060】

特定の精神障害における、LSD、プシロシビン、及びDMTなどのセロトニン作動性幻覚薬物(DMTを含有するシャーマニックブルーアヤワスカを使用)を使用した、最近発表された臨床試験では、それらの化合物が、ある特定の精神障害に対して現在利用可能な処置の代替物を提供し得ることが示唆されている。しかしながら、これらの化合物は、抑うつ症状に苦しむ患者の躁病を誘発する可能性があるという報告があり、これにより、それらの臨床使用が排除され得る。

【0061】

例えば、Lake et al. (Lake, C. R., Stirba, A. L., Kinneman, R. E. Jr, Carlson, B., Holloway, H. C., 1981. Mania associated with LSD ingestion. American Journal of Psychiatry. 138 (11) : 1508-9) は、LSDまたはLSD類似体を摂取した後に躁病発作に罹患した患

10

20

30

40

50

者について報告している。患者は、LSD中毒の急性症状を経験し、それは回復したが、約3週間で精神病程度の典型的な躁病エピソードが続いた。Hendin and Penn (Hendin, H. M., Penn, A. D., 2021. An episode of mania following self-reported ingestion of psilocybin mushrooms in a woman previously not diagnosed with bipolar disorder: A case report. Bipolar Disorders 23 (4): 1-3) は、プシロシビンキノコの自己申告による摂取後の躁病のエピソードについて報告している。Szmulewicz et al. (Szmulewicz, A. G., Valerio, M. P., 及び Jose M Smith, J. M., 2015. Switch to mania after ayahuasca consumption in a man with bipolar disorder: a case report. International Journal of Bipolar Disorders (2015) 3: 4) は、双極性障害の男性における、DMT含有混合物であるアヤワスカの消費後の躁病への切り替えについて報告している。

10

20

30

40

50

【0062】

さらなる症例報告は、Brown, T., Shao, W., Ayub, S., Chong, D., 及び 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. に見出される。

【0063】

本発明者らは、躁病もしくは軽躁病の誘発を回避するために、または少なくとも躁病もしくは軽躁病の誘発のリスクを低減するために、投与される化合物を適切に選択する必要があり、好ましくは特定の投与計画で投与されたと考えた。

【0064】

本発明者らは、5-メトキシ-N, N-ジメチルトリプタミン (5-MeO-DMT) を、治療に使用する特に目的のサイケデリックとして特定した。5-MeO-DMTは、他のサイケデリック化合物とは異なる別個の薬理学的プロファイルを有する。

【0065】

5-MeO-DMTは、5-HT_{1A}受容体及び5-HT_{2A}受容体の両方に作用する強力な速効性の天然型セロトニン (5-HT) アゴニストであり、他の古典的なサイケデリックと比較して5-HT_{1A}受容体サブタイプへの親和性が高い。

【0066】

プシロシン (プシロシビンの取り込み後に形成されるプシロシビンからの脱リン酸化物)、DMT及び5-MeO-DMTについて以下の実施例のセクションでさらに詳述する阻害定数 (K_i 値) は、それぞれ、死後のヒト脳の海馬に位置する5-HT_{1A}受容体で、48、38及び1.80 nMである。したがって、5-HT_{1A}受容体に対して、5-MeO-DMTは高い親和性を示し、プシロシン及びDMTは、中程度の親和性を示す。プシロシン、DMT、及び5-MeO-DMTの阻害定数 (K_i 値) は、死後のヒト脳の前頭皮質に位置する5-HT_{2A}受容体で、それぞれ、37、117、及び122 nMである。したがって、5-HT_{2A}受容体に対して、プシロシンは、中程度/強い親和性を示し、DMT及び5-MeO-DMTは、比較的弱い親和性を示す。

【0067】

前述の他の向精神性化合物と比較して、5-MeO-DMTは、5-HT_{1A}受容体に対して強化された親和性を示し、強力なアゴニストとして作用する。プシロシン及びDMTの場合、5-MeO-DMTと比較して5-HT_{2A}結合の寄与が増大し、後者は、3つの化合物のうち、5-HT_{2A}と比べて5-HT_{1A}に対して最大の親和性の差を示し

ている。したがって、5-MeO-DMTの全体的な効果において、他の2種の化合物に対し、5-HT_{1A}結合が5-HT_{2A}結合と比較してはるかに大きな役割を果たしている。

【0068】

5-HT_{1A}アゴニズムは、衝動性及び攻撃性を低下させるが、一方5-HT_{2A}アゴニズムはこれらの同じ形質を短期的に増加させ得ることが報告されている。さらに、ドーパミン系は、躁病に寄与することに関与しており、ドーパミンドライブの増大が躁病に関連している。LSD、プシロシビン、及びDMTは全て、5-MeO-DMTと比較して、様々なドーパミン受容体に対する親和性の増大を示す。

【0069】

LSD、サイロシビンまたはDMTなどの他のサイケデリックと比較して、5-MeO-DMTは、好ましくは、本明細書に記載の投薬スキームを使用して、抑うつエピソードを特徴とする障害、例えば、大うつ病性障害(MDD)、産後うつ病(PPD)、持続性うつ病性障害、季節性感情障害及び双極性障害(BD)、例えば、双極I型障害及び双極II型障害；統合失調症等の精神障害；または統合失調性パーソナリティ障害等のパーソナリティ障害を含む、精神障害または神経系障害に罹患している患者において躁病または軽躁病を誘発する有意なリスクなしに患者に投与することができる。本発明に従って処置される、かかる精神または神経系の障害に罹患している患者は、処置により出現した躁病または軽躁病を経験しない。

【0070】

また、向精神性物質の使用に関連する処置により出現した躁病または軽躁病の報告では、それぞれの化合物(例えば、DMT／アヤフスカ、プシロシビン、LSD)が大量に使用されたことが示されているようであることにも留意されたい。

【0071】

5-MeO-DMTの順次漸増という本発明者らのアプローチは、付随する有害事象の可能性を伴う過剰用量投与のリスクを有意に低減させる。

【0072】

またさらに、抗うつ薬による軽躁病の個別事象の誘導が、治療抵抗性うつ病(TRD)に罹患している患者において報告されている(Bader, Cynthia D., 及び David L. Dunner. "Antidepressant-induced hypomania in treatment-resistant depression." *Journal of Psychiatric Practice* 13. 4 (2007): 233-237)。しかしながら、最近終了したTRD患者を対象とした5-MeO-DMTの臨床試験では、軽躁病誘発の証拠は示されなかった。

【0073】

5-MeO-DMTは、至高体験(すなわち「自我の喪失」と説明される情動的見通し(perspective)の転換によって特徴付けられる経験)を誘導することができ、これにより、しばしば他の幻覚発動薬よりも急速に「宇宙との一体感」という圧倒的な感覚に至り、5-MeO-DMTは、急性幻覚効果の持続期間が短い(例えば、経口シロシビン及び経口LSDでの数時間に対し、静脈内注射後5～30分)。こうした5-MeO-DMTの特性は、5-MeO-DMT処置下での安静時ネットワーク(RSN)活性の特異的变化により説明され得る、治療プロファイルの改善と関連している。

【0074】

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

【0075】

したがって、上記で考察された5-HT_{1A}及び5-HT_{2A}受容体に加えて、5-MeO-DMTもまた、5-HT₇受容体と相互作用する。5-MeO-DMTは、この受

10

20

30

40

50

容体のアゴニストとして作用し、高い（ナノモル）結合親和性を示す。

【0076】

5-HT7受容体は、神経発生、シナプス形成及び樹状突起棘形成における役割を有する。とりわけ、5-HT7受容体は、学習及び記憶等の中枢プロセス、睡眠調節及び概日リズム、ならびに侵害受容に関連している。

【0077】

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

【0078】

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

10

【0079】

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

【0080】

20

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

【0081】

本発明者らはさらに、ネットワークの機能的結合の「リセット」及び神経可塑性効果を含む、5-MeO-DMTが及ぼす効果の2つのメディエーターとしての、5-MeO-DMTの5-HT7受容体に対する結合、加えて5-HT1A受容体に対する結合により、認知機能障害、不安、精神運動発達遅滞、悲観的思考または社会的／情動的引きこもり等の他の症状または病状に罹患している患者においても、薬効を及ぼすことが可能になると考える。このことは、本明細書で言及される研究において実証された臨床結果によって支持されている。

30

【0082】

5-MeO-DMTの別の特徴は、半減期の短さである。

【0083】

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

【0084】

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

40

【0085】

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

50

ない。

【0086】

本発明者らはさらに、5-MeO-DMTが、それをPPDの魅力的な処置法にする様々な特性を提供することを確認した。SSRIとは対照的に、5-MeO-DMTは即効性剤である（5-MeO-DMT-TRD試験では、TRD患者の5／8例が投与後2時間以内に寛解を達成し、患者／8／8例が1日目に寛解を達成し、7／8人の患者が7日目に寛解を維持した）。5-MeO-DMTを使用してPPD患者を処置すると、抑うつ症状の急速な改善が達成され得るだけでなく、母性機能の急速な改善もまた達成され得る。さらに、5-MeO-DMTは、1日の処置セッション中に投与され、任意選択の不定期な再投与により、低コンプライアンスを伴う慢性的な毎日の投与計画を必要とするSSRIとは区別され、ならびに長期の注入及び入院を必要とするブレキサロンとは区別される。

10

【0087】

したがって、本発明は、コンプライアンス及び患者の便宜にも対処する。

【0088】

さらに、本発明者らは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩によるPPDの処置が、処置のための短い中断のみで授乳の継続を可能にすることを確認した。

【0089】

本発明によれば、5-MeO-DMTの同位体バリエーション及びその薬学的に許容される塩も使用してもよい。5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の使用に言及する場合、同位体バリエーションの使用もまた企図される。

20

【0090】

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

【0091】

5-MeO-DMTの重水素化形態は、この同位体の自然存在量に基づいて予想されるよりも重水素含有量が高い形態である。

【0092】

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

30

【0093】

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

【0094】

さらなる例としては、N結合メチル基の1つ以上の水素位置で重水素が導入されている5-MeO-DMTの形態が挙げられる。またさらなる例としては、1つ以上の重水素原子がインドール環系の水素原子と置き換わる5-MeO-DMTの形態が挙げられる。さらに、上記の置換パターンの組み合わせもまた企図されることに留意されたい。

40

【0095】

これらの化合物の調製方法は、当該技術分野において公知である。

【0096】

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

50

【0097】

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

【0098】

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

【0099】

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

【0100】

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

【0101】

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

【0102】

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

【0103】

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

【0104】

本明細書で考察したプロドラッグの調製方法は、当該技術分野において公知である。

【0105】

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

【0106】

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

【0107】

処置態様

既に上記に示されるように、本発明は、PPD に罹患している患者を処置することができる。この処置は、うつ病の重症度を評価するスコアの低下をもたらすだけでなく、以下に詳細に考察するように、母性機能も改善する。

【0108】

PPD に罹患している患者における 5-MeO-DMT の臨床応用をさらに支持するた

10

20

30

40

50

めに、本発明者らは、精神疾患が理由で処置された患者における 5-MeO-DMT の使用に関する臨床データを評価し、PPD を有する患者でも通常認められる疾患態様における特定の改善に注目した。本発明者らは、特に、本発明者らが母性機能にも関連していると判断した様々な症状及び症状の組み合わせの改善に留意した。

【0109】

データシステムは、治療抵抗性の抑うつ (TRD、以下の実施例の節も参照のこと) と診断された患者の処置における 5-MeO-DMT の使用を検討する、最近終了した臨床試験に由来するものである。完了した試験には PPD に罹患している患者は含まれなかったが、本発明者らは、以下に詳細に考察するように、この試験で行われた特定の臨床所見が PPD の処置を考案するのに関連すると判断した。

10

【0110】

この臨床試験では、5-MeO-DMT は吸入によって投与された (以下の実施例のセクションでより詳細に記載する)。患者を異なる群に割り当てた。本発明の状況において、興味深いのは、12 mg の単一用量が投与された群及び日内個別化投与計画 (IDR) を受けた群であって、この IDR では、患者が申告した幻覚体験の強さによって推進される、1日のうちに複数回の漸増用量 (6 mg、12 mg 及び 18 mg) を可能にした。

【0111】

集められたデータには、モンゴメリー・アスベルグうつ病評価尺度 (MADRS) 及び簡易精神症状評価尺度 (BPRS) を含むいくつかの尺度を背景にした、処置された患者の評価を含む。本試験の焦点は、全体的な MADRS スコアの改善を通じて処置効果を実証することであったが、本発明者らは、様々な評価尺度を構成する項目に焦点をあて、サブコア項目のいくつかが PPD 患者に特に関連しており、母性機能に関連していることに留意した。

20

【0112】

採用されたコホート内の複数の患者は、これらのサブスコア項目のうちの 1 つ以上において有意な改善を示し、これは、5-MeO-DMT が PPD 患者の処置のため、及びそれらの患者における母性機能の改善のために好適な化合物であるという本発明者らの所見を裏付ける結果である。

【0113】

各尺度の特定のサブスコア項目を、以下にさらに詳細に記載する。本発明者らは、これらの症状の 1 または 2 以上を処置する有効性により、5-MeO-DMT を使用して処置された PPD 患者の全体的な転帰が有意に改善されると結論付ける。

30

【0114】

従って、本発明による処置は、疾患の態様を軽減または排除する (または改善または排除する)。

【0115】

その態様が MADRS 尺度で評価される場合、少なくとも 1 点の改善 (軽減) があるか、または患者が処置後に完全寛解 (消失) の状態にある (すなわち、それぞれの態様はスコア 0 である)。

【0116】

その態様が BPRS 尺度で評価される場合、少なくとも 1 点の改善 (軽減) があるか、または患者が処置後に完全寛解 (消失) の状態にある (すなわち、それぞれの態様はスコア 1 である)。

40

【0117】

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

【0118】

50

本発明者らは、さらに、ある特定のMADR S項目で観察された改善が、母性機能の態様の改善に変わると考えている。

【0119】

特に関連性の高いMADR S項目については、以下でさらに詳細に考察する。

【0120】

MADR Sの項目「内的緊張 (inner tension)」とは、漠然とした不快感、不安感、内部の混乱、パニック、恐怖または苦痛のいずれかへの精神的緊張の高まりを表す。これは、強度、頻度、持続時間、及び求められる安定感の程度に従って等級付けされる。

【0121】

患者が穏やかであり、瞬間的な内的緊張のみがある場合、スコア0が割り当てられる。時々、不安感及び漠然とした不快感がある場合は、スコア2が割り当てられる。患者がある程度の困難があるだけでマスターすることができる内的緊張感または断続的なパニックが連続する場合、スコアは4である。絶え間ない恐怖または苦痛及び圧倒的なパニックの場合、スコアは6である。

【0122】

本発明者らは、MADR S項目「内的緊張」のスコアの上昇が、母性機能の両方の側面（乳児（複数可）との意思疎通に関連する母性能力及び母性セルフケア）に悪影響を及ぼすと判断した。MADR Sの項目「内的緊張」のスコアの上昇は、BIMFによって評価されるように、母と子の意思疎通及び母親の精神的安定を損なう。

【0123】

逆に、このMADR S項目に関する改善は、母性機能、特にBIMF機能領域における母と子の意思疎通及び／または母の精神的健康状態の改善につながる。

【0124】

TRD患者を含む上記の試験において、個別化された投与計画を受けた試験群では、8人の患者すべてにわたるMADR Sの項目「内的緊張」の集計スコアは、ベースライン時に26であった。2時間後、それは11に低下し、これは、15点、または58%の改善に相当する。処置後1日目には、それは6に低下し、これは、20点または77%の改善に相当する。処置後7日目にはスコアが12に低下し、これは14点または54%の改善に相当する。

【0125】

12mg群では、MADR Sの項目「内的緊張」の合計スコアは、患者4名全てにわたってベースラインで13であった。2時間後、それは2に低下し、これは、11点、または85%の改善に相当する。処置後1日目には、それは3に低下し、これは、10点または77%の改善に相当する。処置後7日目にはスコアが5に低下し、これは8点または62%の改善に相当する。

【0126】

本発明者らは、5-MeO-DMTをPPD患者の処置に使用して、内的緊張の低減または解消を達成することができると結論付ける。

【0127】

内的緊張の改善は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与後、約2時間；1日目、例えば約24時間後；7日目；14日目；及び／または28日目のMADR S項目の内的緊張のスコアの改善によって反映される。

【0128】

臨床全般印象度－重症度 (CGI-S) スコアの低下によって反映される内的緊張の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与後約2時間以内に起こる。

【0129】

追加的にまたは代替的に、臨床全般印象度－重症度 (CGI-S) スコアの低下は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば、約

10

20

30

40

50

24時間後に生じる。

【0130】

臨床全般印象度－改善（CGI－I）スコアまたは患者全般印象度－改善（PGI－I）スコアにおける少なくとも「はるかに改善された」のスコアによって反映される内的緊張の改善は、好ましくは、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与後約2時間以内に起こる。

【0131】

CGI－Sスコアの低下によって、またはCGI－IスコアもしくはPGI－Iスコアにおける少なくとも「はるかに改善された」のスコアによって反映される内的緊張の改善は、好ましくは、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与後、少なくとも6日まで；特に少なくとも14日まで；より好ましくは、少なくとも28日まで持続する。

【0132】

本発明者らはさらに、PPD患者を処置することによって達成される内的緊張の低減または解消は、MADRS合計スコアの低減だけでなく、BIMFスコアの上昇によって反映されるように、母性機能の改善にもつながると結論付ける。この改善は急速に、すなわち約2時間以内に達成され、BIMFスコアの上昇も5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与後、1日目、例えば約24時間後に；7日目に；14日目に；及び／または28日目に観察される。

【0133】

内的緊張はPPDの他の態様にも影響を与えるので、本発明者らは、MADRS上の「内的緊張」項目における観察された改善は、母性機能の全体的な改善にさらに寄与するであろうと結論付ける。

【0134】

MADRSの項目「倦怠感」は、日常活動を始めることの困難性または開始及び行うことの遅さを表す。

【0135】

スコア0とは、始める困難性がほとんどなく、脱力感がないことを意味する。患者が活動を開始することが困難である場合、スコア2が割り当てられる。スコア4は、努力を続けて行う単純な日常活動を開始することが困難であることを意味する。患者が介助なしでは何もできない、完全な倦怠感の場合にはスコア6が割り当てられる。

【0136】

本発明者らは、MADRS項目「倦怠感」のスコアの上昇が、母性機能の両方の側面（乳児（複数可）との意思疎通に関連する母性能力及び母性セルフケア）に悪影響を及ぼすと判断した。MADRSの項目「倦怠感」のスコアの上昇は、乳児のケア、セルフケア、精神的安定、管理及び調整を損なう。

【0137】

逆に、このMADRS項目に関する改善は、特に、BIMFの機能領域である乳児のケア、セルフケア、精神的安定、管理及び／または調整における母性機能の改善につながる。

【0138】

個別化された投与計画を受けた試験群では、8人の患者すべてにわたるMADRSの項目「倦怠感」の集計スコアは、ベースライン時に27であった。2時間後にはスコアが10に低下し、これは17点または63%の改善に相当する。処置後1日目にはスコアが5に低下し、これは22点または81%の改善に相当する。処置後7日目にはスコアが3に低下し、これは24点または89%の改善に相当する。

【0139】

12mg群では、全患者4例にわたるMADRSの項目「倦怠感」のスコアを集計すると、ベースラインが16であった。2時間後にはスコアが10に低下し、これは6点または38%の改善に相当する。処置後1日目にはスコアが0に低下し、これは16点または

10

20

30

40

50

100%の改善に相当する。処置後7日目にはスコアが3に低下し、これは13点または81%の改善に相当する。

【0140】

本発明者らは、5-MeO-DMTをPPD患者の処置に使用して、倦怠感の低減または解消を達成することができると結論付ける。

【0141】

倦怠感の改善は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与後、約2時間；1日目、例えば約24時間後；7日目；14日目；及び／または28日目のMADRS項目の倦怠感のスコアの改善によって反映される。

【0142】

臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの低下によって反映されるような倦怠感の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる。

【0143】

追加的にまたは代替的に、臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの低下は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば、約24時間後に生じる。

【0144】

臨床全般印象度－改善度（CGI-I）スコアまたは患者全般印象度－改善度（PGI-I）スコアにおける、少なくとも「はるかに改善された」のスコアによって反映されるような倦怠感の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる。

【0145】

CGI-Sスコアの低下によって、またはCGI-IスコアもしくはPGI-Iスコアにおける少なくとも「はるかに改善された」のスコアによって反映される倦怠感の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与後、少なくとも6日まで；特に少なくとも14日まで；より好ましくは、少なくとも28日まで持続する。

【0146】

本発明者らはさらに、PPD患者を処置することによって達成される倦怠感の低減または解消は、MADRS合計スコアの低減だけでなく、BIMFスコアの上昇によって反映されるように、母性機能の改善にもつながると結論付ける。この改善は急速に、すなわち約2時間以内に達成され、BIMFスコアの上昇も5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与後、1日目、例えば約24時間後に；7日目に；14日目に；及び／または28日目に観察される。倦怠感PPDの他の態様にも影響を与えるので、本発明者らは、MADRS上の「倦怠感」項目における観察された改善は、母性機能の全体的な改善にさらに寄与するであろうと結論付ける。

【0147】

MADRSの項目「感情の消失」とは、周囲への関心の低下、または通常は喜びを与える活動の主観的経験を表す。状況または人に対して適切な感情で反応する能力が低下する。

【0148】

スコア0は、周囲及び他の人々への通常に関心を示し、スコア2は、通常の興味を嗜む能力の低下を示す。周囲への関心の喪失、ならびに友人及び知人に対する感情の喪失の場合、スコア4が割り当てられる。スコア6は、感情的に麻痺した経験、怒り、悲しみ、または喜びの感情の消失、ならびに近い親戚及び友人に対する完全なまたは痛みを伴う感情の欠如を反映する。

【0149】

本発明者らは、MADRS項目「感情の消失」のスコアの上昇が、母性機能の両方の側面（乳児（複数可）との意思疎通に関連する母性能力及び母性セルフケア）に悪影響を及

10

20

30

40

50

ぼすと判断した。MADRSの項目「感情の消失」のスコアの上昇は、母と子の意思疎通及び精神的安定を損なう。

【0150】

逆に、このMADRS項目に関する改善は、母性機能、特にBIMF機能領域における母と子の意思疎通及び／または精神的安定の改善につながる。

【0151】

個別化投与計画を受けている試験群では、全患者8例にわたるMADRSの項目「感情の消失」のスコアを集計すると、ベースラインが36であった。2時間後にはスコアが12に低下し、これは24点または67%の改善に相当する。処置後1日目にはスコアが2に低下し、これは34点または94%の改善に相当する。処置後7日目にはスコアが6に低下し、これは30点または83%の改善に相当する。

10

【0152】

12mg群では、全患者4例にわたるMADRSの項目「感情の消失」のスコアを集計すると、ベースラインが16であった。2時間後にはスコアが9に低下し、これは7点または44%の改善に相当する。処置後1日目にはスコアが1に低下し、これは15点または94%の改善に相当する。処置後7日目にはスコアが1に低下し、これは15点または94%の改善に相当する。

【0153】

本発明者らは、5-MeO-DMTをPPD患者の処置に使用して、感情の消失の低減または解消を達成することができると結論付ける。

20

【0154】

感情の消失の改善は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与後、約2時間；1日目、例えば約24時間後；7日目；14日目；及び／または28日目のMADRS項目の感情の消失のスコアの改善によって反映される。

【0155】

臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの低下によって反映されるような感情の消失の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる。

【0156】

追加的にまたは代替的に、臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの低下は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば、約24時間後に生じる。

30

【0157】

臨床全般印象度－改善度（CGI-I）スコアまたは患者全般印象度－改善度（PGI-I）スコアにおける、少なくとも「はるかに改善された」のスコアによって反映されるような感情の消失の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる。

【0158】

CGI-Sスコアの低下によって、またはCGI-IスコアもしくはPGI-Iスコアにおける少なくとも「はるかに改善された」のスコアによって反映される、感情の消失の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与後、少なくとも6日まで；特に少なくとも14日まで；より好ましくは、少なくとも28日まで持続する。

40

【0159】

本発明者らはさらに、PPD患者を処置することによる感情の消失の低減または解消は、MADRS合計スコアの低減だけでなく、BIMFスコアの上昇によって反映されるように、母性機能の改善にもつながると結論付ける。この改善は急速に、すなわち約2時間以内に達成され、BIMFスコアの上昇も5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与後、7日目に；14日目に；及び／または28日目に観察される。13. 感覚の消失はまた、PPDの他の態様にも影響を与えるので、本発明者らは、MAD

50

R Sでの「感情の消失」項目の観察された改善が、母性機能の全体的な改善にさらに寄与すると結論付けている。

【0160】

M A D R Sの項目「集中困難」とは、集中力の欠如に起因する思考を収集する困難性を表す。

【0161】

患者に集中することに困難がない場合、スコアは0である。考えをまとめるのに時折困難がある場合、スコアは2である。思考の集中及び維持が困難であり、それによって読むこと、または会話を行う能力が低下する場合には、スコア4が割り当てられる。患者が、大きな困難なしに読むことまたは会話することができない場合、スコアは6である。

10

【0162】

本発明者らは、M A D R S項目「集中困難」のスコアの上昇が、母性機能の両方の側面（乳児（複数可）との意思疎通に関連する母性能力及び母性セルフケア）に悪影響を及ぼすと判断した。M A D R S項目「集中困難」のスコアの上昇は、乳児のケア及び管理を損なう。

【0163】

逆に、このM A D R S項目に関する改善は、特に、B I M Fの機能領域である乳児のケア及び／または管理における母性機能の改善につながる。

【0164】

個別化投与計画を受けている試験群では、全患者8例にわたるM A D R S項目「集中困難」のスコアを集計すると、ベースラインが30であった。2時間後にはスコアが11に低下し、これは19点または63%の改善に相当する。処置後1日目にはスコアが1に低下し、これは29点または97%の改善に相当する。処置後7日目にはスコアが9に低下し、これは21点または70%の改善に相当する。

20

【0165】

12mg群では、患者4名全てにわたるM A D R Sの項目「集中困難」の合計スコアは、ベースライン時に16であった。2時間後にはスコアが7に低下し、これは9点または56%の改善に相当する。処置後1日目にはスコアが2に低下し、これは14点または88%の改善に相当する。処置後7日目にはスコアが3に低下し、これは13点または81%の改善に相当する。

30

【0166】

本発明者らは、5-MeO-DMTをPPD患者の処置に使用して、集中困難の低減または解消を達成することができると結論付ける。

【0167】

集中困難の改善は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与後、約2時間；1日目、例えば約24時間後；7日目；14日目；及び／または28日目のM A D R S項目の集中困難のスコアの改善によって反映される。

【0168】

臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの低下によって反映されるような集中困難の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる。

40

【0169】

追加的にまたは代替的に、臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの低下は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば、約24時間後に生じる。

【0170】

臨床全般印象度－改善度（CGI-I）スコアまたは患者全般印象度－改善度（PGI-I）スコアにおける、少なくとも「はるかに改善された」のスコアによって反映されるような集中困難の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる。

50

【0171】

C G I - S スコアの低下によって、またはC G I - I スコアもしくはP G I - I スコアにおける少なくとも「はるかに改善された」のスコアによって反映される集中困難の改善は、好ましくは、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩の最後の投与後、少なくとも6日まで；特に少なくとも14日まで；より好ましくは、少なくとも28日まで持続する。

【0172】

本発明者らはさらに、P P D 患者を処置することによる集中困難の低減または解消は、M A D R S 合計スコアの低減だけでなく、B I M F スコアの上昇によって反映されるように、母性機能の改善にもつながると結論付ける。この改善は急速に、すなわち約2時間以内に達成され、B I M F スコアの上昇も5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩の最後の投与後、7日目に；14日目に；及び／または28日目に観察される。

10

【0173】

集中困難はまたP P D の他の態様にも影響を与えるので、本発明者らは、M A D R S の「集中困難」の項目で観察された改善が、母性機能の全体的な改善にさらに寄与するであろうと結論付ける。

【0174】

M A D R S の項目「悲観的思考」とは、罪悪感、劣等感、自責、罪深さ、悔恨、及び破滅の思考を表す。

【0175】

悲観的思考がない場合、スコア0が割り当てられる。失敗、自責あるいは自己卑下に関する動揺性の思考がある場合、スコアは2である。スコアは、持続的な自責、あるいは明白だが了解可能な罪業念慮や罪悪、加えて患者が将来に対してますます悲観的であることを意味する。破滅、悔恨または償いようのない罪悪に関する妄想、及び不合理かつ揺るぎない自責がある場合、スコア6が割り当てられる。

20

【0176】

本発明者らは、M A D R S 項目「悲観的思考」のスコアの上昇が、母性機能の両方の側面（乳児（複数可）との意思疎通に関連する母性能力及び母性セルフケア）に悪影響を及ぼすと判断した。M A D R S 項目「悲観的思考」のスコアの上昇は、精神的安定、社会的支援及び管理を損なう。

30

【0177】

逆に、このM A D R S 項目に関する改善は、母性機能、特にB I M F 機能領域における精神的安定、社会的支援及び／または管理の改善につながる。

【0178】

個別化投与計画を受けている試験群では、全患者8例にわたるM A D R S の項目「悲観的思考」のスコアを集計すると、ベースラインが28であった。2時間後にはスコアが7に低下し、これは21点または75%の改善に相当する。処置後1日目にはスコアが4に低下し、これは24点または86%の改善に相当する。処置後7日目にはスコアが3に低下し、これは25点または89%の改善に相当する。

【0179】

12mg群では、全患者4例にわたるM A D R S 「悲観的思考」項目のスコアを集計すると、ベースラインが16であった。2時間後にはスコアが8に低下し、これは8点または50%の改善に相当する。処置後1日目にはスコアが7に低下し、これは9点または56%の改善に相当する。処置後7日目にはスコアが8に低下し、これは8点または50%の改善に相当する。

40

【0180】

本発明者らは、5 - M e O - D M T をP P D 患者の処置に使用して、悲観的思考の低減または解消を達成することができると結論付ける。

【0181】

悲観的思考の改善は、少なくとも、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される

50

塩の最後の投与後、約 2 時間；1 日目、例えば約 2 4 時間後；7 日目；1 4 日目；及び／または 2 8 日目の M A D R S 項目の悲観的思考のスコアの改善によって反映される。

【0 1 8 2】

臨床全般印象度－重症度（C G I－S）スコアの低下によって反映されるような悲観的思考の改善は、5－M e O－D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約 2 時間後までに生じる。

【0 1 8 3】

追加的にまたは代替的に、臨床全般印象度－重症度（C G I－S）スコアの低下は、5－M e O－D M T またはその薬学的に許容される塩の最後の投与から 1 日目、例えば、約 2 4 時間後に生じる。

【0 1 8 4】

臨床全般印象度－改善度（C G I－I）スコアまたは患者全般印象度－改善度（P G I－I）スコアにおける、少なくとも「はるかに改善された」のスコアによって反映されるような悲観的思考の改善は、好ましくは、5－M e O－D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約 2 時間後までに生じる。

【0 1 8 5】

C G I－S スコアの低下によって、または C G I－I スコアもしくは P G I－I スコアにおける少なくとも「はるかに改善された」のスコアによって反映される悲観的思考の改善は、好ましくは、5－M e O－D M T またはその薬学的に許容される塩の最後の投与後、少なくとも 6 日まで；特に少なくとも 1 4 日まで；より好ましくは、少なくとも 2 8 日まで持続する。

【0 1 8 6】

本発明者らはさらに、P P D 患者を処置することによる悲観的思考の低減または解消は、M A D R S 合計スコアの低減だけでなく、B I M F スコアの上昇によって反映されるように、母性機能の改善にもつながると結論付ける。この改善は急速に、すなわち約 2 時間以内に達成され、B I M F スコアの上昇も 5－M e O－D M T またはその薬学的に許容される塩の最後の投与後、1 日目、例えば約 2 4 時間後に；7 日目に；1 4 日目に；及び／または 2 8 日目に観察される。

【0 1 8 7】

悲観的思考は、P P D の他の態様にも影響を与えるので、本発明者らは、M A D R S 上の「悲観的思考」項目における観察された改善は、母性機能の全体的な改善にさらに寄与するであろうと結論付ける。

【0 1 8 8】

M A D R S の項目「睡眠減少」とは、対象自身の健康な正常なパターンと比較して、睡眠の持続時間または深さが低下したという経験を表す。

【0 1 8 9】

対象が通常どおり睡眠をしている場合、スコア 0 を割り当てる。スコア 2 は、入眠のわずかな困難、またはわずかな減少、浅い睡眠、または断続的な睡眠を反映する。スコア 4 は、睡眠が少なくとも 2 時間減少するか、または中断されることを意味する。スコア 6 は、2 時間または 3 時間未満の睡眠を意味する。

【0 1 9 0】

本発明者らは、M A D R S 項目「睡眠減少」のスコアの上昇が、母性機能の両方の側面（乳児（複数可）との意思疎通に関連する母性能力及び母性セルフケア）に悪影響を及ぼすと判断した。M A D R S の項目「睡眠減少」のスコアの上昇は、セルフケア、精神的安定及び管理を損なう。

【0 1 9 1】

逆に、この M A D R S 項目に関する改善は、特に、B I M F の機能領域であるセルフケア、精神的安定、及び／または管理における母性機能の改善につながる。

【0 1 9 2】

個別化投与計画を受けている試験群では、全患者 8 例にわたる M A D R S 項目「睡眠減

10

20

30

40

50

少」のスコアを集計すると、ベースラインが25であった。睡眠に対する処置の影響を評価するための最も早い時点である、処置後1日目には、それは12に低下し、これは13点または52%の改善に相当する。処置後7日目にはスコアが9に低下し、これは16点または64%の改善に相当する。

【0193】

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

【0194】

本発明者らは、5-MeO-DMTをPPD患者の処置に使用して、睡眠減少の低減または解消を達成することができると結論付ける。

【0195】

睡眠減少の低減または解消は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから1日目、例えば、約24時間後；7日目；14日目；及び／または28日目のMADRSの睡眠減少項目のスコアにおける改善によって反映され得る。

【0196】

臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの低下によって反映されるような睡眠減少の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間後までに生じる。

【0197】

臨床全般印象度－改善度（CGI-I）スコアまたは患者全般印象度－改善度（PGI-I）スコアにおける、少なくとも「はるかに改善された」のスコアによって反映されるような睡眠減少の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間後までに生じる。

【0198】

CGI-Sスコアの低下によって、またはCGI-IスコアもしくはPGI-Iスコアにおける少なくとも「はるかに改善された」のスコアによって反映される睡眠減少の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与後、少なくとも6日まで；特に少なくとも14日まで；より好ましくは、少なくとも28日まで持続する。

【0199】

本発明者らはさらに、PPD患者を処置することによる睡眠減少の低減または解消は、MADRS合計スコアの低減だけでなく、BIMFスコアの上昇によって反映されるように、母性機能の改善にもつながると結論付ける。この改善は急速に、すなわち約24時間以内に達成され、BIMFスコアの上昇も5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与後、1日目、例えば約24時間後に；7日目に；14日目に；及び／または28日目に観察される。

【0200】

睡眠減少はPPDの他の態様にも影響を与えるので、本発明者らは、MADRS上の「睡眠減少」項目における観察された改善は、母性機能の全体的な改善にさらに寄与するであろうと結論付ける。

【0201】

5-MeO-DMTの投与によって処置され得るPPDのさらなる態様は、自殺念慮である。5-MeO-DMTは、PPD患者の自殺念慮を低減または消失させるためにPPD患者に投与され得る。

【0202】

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

10

20

30

40

50

【0203】

「自殺思考」とは、生きる意味がない、自然に死ぬるならいつでもかまわないという感じ、自殺思考、及び／または自殺の準備を示す。自殺未遂自体は、このMADRS項目の評価に影響を与えるべきではない。

【0204】

スコア0とは、患者が生活を楽しんでいることを意味する。PPD患者が人生に飽きている、及び／またはごく一時的な自殺思考しか有さない場合、スコア2が割り当てられる。スコア4は、患者が死んだほうがましと考えたりする、自殺思考がしばしばあり、自殺は1つのあり得る解決法と考えられているが、患者には特別の計画または意図はないことを意味する。患者が自殺の明確な計画を持っている場合、及び／または積極的な準備をしている場合は、スコア6が割り当てられる。

10

【0205】

このMADRS尺度の項目は、特に自殺念慮への関連性がある。

【0206】

本発明者らは、MADRS項目「自殺思考」のスコアの上昇が、母性機能の両方の側面（乳児（複数可）との意思疎通に関連する母性能力及び母性セルフケア）に悪影響を及ぼすと判断した。MADRSの項目「自殺思考」のスコアの上昇は、セルフケア、精神的安定及び管理を損なう。

【0207】

逆に、このMADRS項目に関する改善は、特に、BIMFの機能領域であるセルフケア、精神的安定、及び／または管理における母性機能の改善につながる。

20

【0208】

個別化投与計画を受けている試験群では、全患者8例にわたるMADRS項目「自殺思考」のスコアを集計すると、ベースラインが11であった。2時間後にはスコアが3に低下し、これは8点または73%の改善に相当する。処置後1日目にはスコアが1に低下し、これは10点または91%の改善に相当する。処置後7日目にはスコアが3に低下し、これは8点または73%の改善に相当する。

【0209】

12mg群では、MADRSの項目「自殺思考」の合計スコアは、患者4名全てにわたってベースラインで8であった。2時間後にはスコアが3に低下し、これは5点または63%の改善に相当する。処置後1日目にはスコアが5に低下し、これは3点または38%の改善に相当する。処置後7日目にはスコアが7に低下し、これは1点または13%の改善に相当する。

30

【0210】

したがって、自殺念慮に特に関連する尺度項目、「自殺思考」のスコアは、少なくとも個別化された投与計画の患者において著しく改善する。本発明者らは、5-MeO-DMTがPPD患者における自殺念慮を処置するために使用され得ると結論付ける。

【0211】

したがって、本発明によれば、自殺念慮に苦しむPPD患者を処置することにより、自殺念慮が低減または解消する。

40

【0212】

自殺念慮の低減または解消は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後、1日目、例えば、約24時間後；7日目；14日目；及び／または28日目のMADRS自殺思考項目のスコアにおける改善によって反映され得る。

【0213】

患者が自殺念慮に苦しんでいる場合、自殺念慮の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後、1日目、例えば、約24時間後；7日目；14日目；及び／または28日目の臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアにおける低下によって反映される。

50

【0214】

臨床全般印象度－重症度（CGI－S）スコアの低下によって反映されるような自殺念慮の改善は、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる。

【0215】

代替的に、臨床全般印象度－重症度（CGI－S）スコアの低下は、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば、約24時間後に生じる。

【0216】

臨床全般印象度－改善度（CGI－I）スコアまたは患者全般印象度－改善度（PGI－I）スコアにおける、少なくとも「はるかに改善された」のスコアによって評価されるような自殺念慮の改善は、好ましくは、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる。

10

【0217】

CGI－Sスコアの低下により、またはCGI－IスコアもしくはPGI－Iスコアにおける少なくとも「はるかに改善された」のスコアにより評価されるような自殺念慮の改善は、好ましくは、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0218】

本発明者らはさらに、PPD患者を処置することによる自殺思考の低減または解消は、MADRS合計スコアの低減だけでなく、BIMFスコアの上昇によって反映されるように、母性機能の改善にもつながると結論付ける。この改善は急速に、すなわち約2時間以内に達成され、BIMFスコアの上昇も5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与後、1日目、例えば約24時間後に；7日目に；14日目に；及び／または28日目に観察される。

20

【0219】

自殺思考は、PPDの他の態様にも影響を与えるので、本発明者らは、MADRS上の「自殺思考」項目における観察された改善は、母性機能の全体的な改善にさらに寄与するであろうと結論付ける。

30

【0220】

BPRSの「情動的引きこもり」という項目は、患者が面接状況で感情的に関わる能力の欠陥に関連している。あり得るスコアは以下の通りである。

1－情動的引きこもりなし。

2－極めて軽度。時おり意見を返せないこと、時おり気を取られているように見えること、またはぎこちなく微笑むことによって感情的関わり合いの欠如が示されるが、ほとんどの時間は、自発的に面接者と関わっている。

3－軽度。意見を返せないのが目立つこと、気を取られているように見えること、または温かみに欠けることによって、感情的関わり合いの欠如が示されるが、話を振られると面接者に反応する。

40

4－中等度。対象の反応がそっけないか、目を合わせることができないか、面接者が聞いているか気にしているように見えないか、または精神病性の内容に夢中になっている可能性があるので、面接の大半で感情的接触が存在しない。

5－中程度に重度。「4」と同様であるが、面接の大部分で感情的接触が存在しない。

6－重度。感情的関与を積極的に避ける。往々にして反応しない、または、はい／いいえで返答する（被害妄想だけが原因ではない）。最小限の影響で応答する。

7－極めて重度。感情的関与を一貫して避ける。反応しない、または、はい／いいえで返答する（被害妄想だけが原因ではない）。面会の途中で退出する場合もあれば、まったく対応しない場合もある。

【0221】

50

本発明者らは、BPRS項目「情動的引きこもり」のスコアの上昇が、母性機能の両方の側面（乳児（複数可）との意思疎通に関連する母性能力及び母性セルフケア）に悪影響を及ぼすと判断した。BPRSの項目「情動的引きこもり」のスコアの上昇は、精神的安定、母と子の意思疎通、及び社会的支援を損なう。

【0222】

逆に、このBPRS項目に関する改善は、母性機能、特にBIMF機能領域における精神的安定、母と子の意思疎通及び／または社会的支援の改善につながる。

【0223】

個別化された投与計画を受けた試験群では、BPRSの項目「情動的引きこもり」の集計スコアはベースラインで13であった。3時間後にはスコアが8に低下し、これは5点または38%の改善に相当する。処置後1日目にはスコアが8に低下し、これは5点または38%の改善に相当する。処置後7日目にはスコアが8に低下し、これは5点または38%の改善に相当する。

【0224】

12mg群では、BPRSの項目「情動的引きこもり」の合計スコアは、ベースラインで13であった。3時間後にはスコアが11に低下し、これは2点または15%の改善に相当する。処置後1日目にはスコアが8に低下し、これは5点または38%の改善に相当する。処置後7日目にはスコアが6に低下し、これは7点または54%の改善に相当する。

【0225】

本発明者らは、5-MeO-DMTをPPD患者の処置に使用して、情動的引きこもりの低減または解消を達成することができると結論付ける。

【0226】

情動的引きこもりの低減または解消は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後、1日目、例えば、約24時間後；7日目；14日目；及び／または28日目のBPRSの情動的引きこもり項目のスコアにおける改善によって反映される。

【0227】

臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの低下によって反映されるような情動的引きこもりの改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる。

【0228】

追加的にまたは代替的に、臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの低下は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば、約24時間後に生じる。

【0229】

臨床全般印象度－改善度（CGI-I）スコアまたは患者全般印象度－改善度（PGI-I）スコアにおける、少なくとも「はるかに改善された」のスコアによって反映されるような情動的引きこもりの改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる。

【0230】

CGI-Sスコアの低下によって、またはCGI-IスコアもしくはPGI-Iスコアにおける少なくとも「はるかに改善された」のスコアによって反映される情動的引きこもりの改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与後、少なくとも6日まで；特に少なくとも14日まで；より好ましくは、少なくとも28日まで持続する。

【0231】

本発明者らはさらに、PPD患者を処置することによる情動的引きこもりの低減または解消は、BPRSの合計スコアの低減だけでなく、BIMFスコアの上昇によって反映されるように、母性機能の改善にもつながると結論付ける。この改善は急速に、すなわち約

10

20

30

40

50

2 時間以内に達成され、B I M F スコアの上昇も 5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩の最後の投与後、1 日目、例えば約 2 4 時間後に；7 日目に；1 4 日目に；及び／または 2 8 日目に観察される。

【0 2 3 2】

情動的引きこもりは P P D の他の態様にも影響を与えるので、本発明者らは、B P R S で「情動的引きこもり」の項目における観察された改善は、母性機能の全体的な改善にさらに寄与すると結論付ける。

【0 2 3 3】

B P R S の「感情鈍麻」という項目は、顔、声、及び身振りの感情表現の幅が制限されていることだけでなく、苦痛を伴う話題について話し合っている時でさえ、著しく無関心または平坦であることに関する。あり得るスコアは以下の通りである：

1 - 感情鈍麻なし。

2 - 極めて軽度。感情の幅はやや抑えられているかまたは遠慮がちであるが、正常範囲内の適切な表情及び声の調子を示す。

3 - 軽度。全体的な感情の幅が縮小しているか、抑えられているか、または遠慮がちであり、自発的かつ適切な情動反応が多くない。声の調子がわずかに単調である。

4 - 中等度。感情の幅が著しく縮小しており、患者は感情も笑顔も示さないか、または苦痛を伴う話題にめったに反応しない。声の調子が単調であるか、または自発的動作が著しく減少している。通常、感情の表出または身振りの後は、平板化した情動に戻る。

5 - 中程度に重度。感情の幅が極めて縮小しており、患者は感情も笑顔も示さないか、または苦痛を伴う話題に最小限にしか反応せず、身振りはほとんどなく、表情がめったに変わらない。大半の時間、声の調子が単調である。

6 - 重度。感情の幅または感情表現がほとんどない。ほとんどの時間、話し方及び身振りが機械的である。表情が変わらない。ほとんどの時間、声の調子が単調である。

7 - 極めて重度。感情の幅または感情表出が実質的になく、動きが堅い。全ての時間、声の調子が単調である。

【0 2 3 4】

本発明者らは、B P R S の項目「感情鈍麻」のスコアの上昇が、母性機能の両方の側面（乳児（複数可）との意思疎通に関連する母性能力及び母性セルフケア）に悪影響を及ぼすと判断した。B P R S の項目「感情鈍麻」のスコアの上昇は、精神的安定及び母と子の意思疎通を損なう。

【0 2 3 5】

逆に、この B P R S の項目に関する改善は、母性機能、特に B I M F 機能領域における精神的安定及び／または母と子の意思疎通の改善につながる。

【0 2 3 6】

B P R S の項目「感情鈍麻」の合計スコアは、ベースラインで 1 5 であった。3 時間後にはスコアが 1 1 に低下し、これは 4 点または 2 7 % の改善に相当する。処置後 1 日目にはスコアが 8 に低下し、これは 7 点または 4 7 % の改善に相当する。処置後 7 日目にはスコアが 8 に低下し、これは 7 点または 4 7 % の改善に相当する。

【0 2 3 7】

1 2 m g 群では、B P R S の項目「感情鈍麻」の合計スコアは、ベースラインで 1 1 であった。3 時間後にはスコアが 8 に低下し、これは 3 点または 2 7 % の改善に相当する。処置後 1 日目にはスコアが 6 に低下し、これは 5 点または 4 5 % の改善に相当する。処置後 7 日目にはスコアが 5 に低下し、これは 6 点または 5 5 % の改善に相当する。

【0 2 3 8】

本発明者らは、5 - M e O - D M T を P P D 患者の処置に使用して、感情鈍麻の低減または解消を達成することができると結論付ける。

【0 2 3 9】

感情鈍麻の低減または解消は、少なくとも、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約 2 時間後、1 日目、例えば、約 2 4 時間後；7 日目；

10

20

30

40

50

14日目；及び／または28日目のBPRSの感情鈍麻項目のスコアにおける改善によって反映される。

【0240】

臨床全般印象度－重症度（CGI－S）スコアの低下によって反映されるような感情鈍麻の改善は、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる。

【0241】

追加的にまたは代替的に、臨床全般印象度－重症度（CGI－S）スコアの低下は、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば、約24時間後に生じる。

【0242】

臨床全般印象度－改善度（CGI－I）スコアまたは患者全般印象度－改善度（PGI－I）スコアにおける、少なくとも「はるかに改善された」のスコアによって反映されるような感情鈍麻の改善は、好ましくは、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる。

【0243】

CGI－Sスコアの低下によって、またはCGI－IスコアもしくはPGI－Iスコアにおける少なくとも「はるかに改善された」のスコアによって反映される感情鈍麻の改善は、好ましくは、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与後、少なくとも6日まで；特に少なくとも14日まで；より好ましくは、少なくとも28日まで持続する。

【0244】

本発明者らはさらに、PPD患者を処置することによる感情鈍麻の低減または解消が、BPRSの合計スコアの低減だけでなく、BIMFスコアの上昇によって反映されるように、母性機能の改善にもつながると結論付ける。この改善は急速に、すなわち約2時間以内に達成され、BIMFスコアの上昇も5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与後、1日目、例えば約24時間後に；7日目に；14日目に；及び／または28日目に観察される。

【0245】

感情鈍麻はPPDの他の態様にも影響を与えるので、本発明者らは、BPRS上の「感情鈍麻」項目における観察された改善は、母性機能の全体的な改善にさらに寄与するであろうと結論付ける。

【0246】

BPRSの項目「罪悪感」とは、過去の行動に対する過度の懸念または悔恨に関連している。あり得るスコアは以下の通りである。

1－罪悪感はない。

2－極めて軽度。誰かを失望させたことまたは何かに失敗したことにこだわっているが、気を取られてはいない。他のことに簡単に思考を切り替えることができる。

3－軽度。誰かを失望させたことまたは何かに失敗したことにこだわっており、若干気を取られている。他人に罪悪感を告げる傾向がある。

4－中等度。罪悪感、間違ったことをしたこと、何かをしたことまたはし損なったことで他人を傷つけたことに不相応に気を取られているが、直ちに他のことに注意を向けることができる。

5－中程度に重度。罪悪感、誰かを失望させたことまたは何かに失敗したことに気を取られており、他のことに注意を向けることはできるが、ただ多大な努力を要する。妄想性ではない。

6－重度。妄想による罪悪感、または状況とあまり関係のない不合理な自責。中等度に気を取られている。

7－極めて重度。妄想性の罪悪感、または事情に対し著しく不相応である不合理な自責。対象は罪悪感に非常に気を取られており、他者に開示するか、または妄想に基づいて行動

10

20

30

40

50

する可能性が高い。

【0247】

本発明者らは、BPRS項目「罪悪感」のスコアの上昇が、母性機能の両方の側面（乳児（複数可）との意思疎通に関連する母性能力及び母性セルフケア）に悪影響を及ぼすと判断した。BPRSの項目「罪悪感」のスコアの上昇は、セルフケア、母と子の意思疎通、精神的安定及び管理を損なう。

【0248】

逆に、このBPRSの項目に関する改善は、母性機能、特にBIMF機能領域におけるセルフケア、母と子の意思疎通、精神的安定及び／または管理の改善につながる。

【0249】

個別化投与計画を受けている試験群では、全患者8例にわたるBPRS項目の「罪悪感」のスコアを集計すると、ベースラインが34であった。3時間後にはスコアが14に低下し、これは20点または59%の改善に相当する。処置後1日目にはスコアが11に低下し、これは23点または68%の改善に相当する。処置後7日目にはスコアが10に低下し、これは24点または71%の改善に相当する。

【0250】

12mg群では、BPRSの項目「罪悪感」の合計スコアは、患者4名全体でベースライン時に18であった。3時間後にはスコアが9に低下し、これは9点または50%の改善に相当する。処置後1日目にはスコアが5に低下し、これは13点または72%の改善に相当する。処置後7日目にはスコアが5に低下し、これは13点または72%の改善に相当する。

【0251】

本発明者らは、5-MeO-DMTをPPD患者の処置に使用して、罪悪感の低減または解消を達成することができると結論付ける。

【0252】

罪悪感の低減または解消は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後、1日目、例えば、約24時間後；7日目；14日目；及び／または28日目のBPRSの罪悪感項目のスコアにおける改善によって反映される。

【0253】

臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの低下によって反映されるような罪悪感の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる。

【0254】

追加的にまたは代替的に、臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの低下は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば、約24時間後に生じる。

【0255】

臨床全般印象度－改善度（CGI-I）スコアまたは患者全般印象度－改善度（PGI-I）スコアにおける、少なくとも「はるかに改善された」のスコアによって反映されるような罪悪感の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる。

【0256】

CGI-Sスコアの低下によって、またはCGI-IスコアもしくはPGI-Iスコアにおける少なくとも「はるかに改善された」のスコアによって反映される罪悪感の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与後、少なくとも6日まで；特に少なくとも14日まで；より好ましくは、少なくとも28日まで持続する。

【0257】

本発明者らはさらに、PPD患者を処置することによる罪悪感の低減または解消が、B

10

20

30

40

50

P R S の合計スコアの低減だけでなく、B I M F スコアの上昇によって反映されるように、母性機能の改善にもつながると結論付ける。この改善は急速に、すなわち約 2 時間以内に達成され、B I M F スコアの上昇も 5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩の最後の投与後、1 日目、例えば約 2 4 時間後に；7 日目に；1 4 日目に；及び／または 2 8 日目に観察される。

【0258】

罪悪感 は P P D の他の態様にも影響を与えるので、本発明者らは、B P R S 上の「罪悪感」項目における観察された改善は、母性機能の全体的な改善にさらに寄与するであろうと結論付ける。

【0259】

B P R S の「不安 (a n x i e t y) 」という項目は、報告された不安 (a p p r e h e n s i o n) 、緊張、恐怖、パニック、または心配に関連している。あり得るスコアは以下の通りである：

- 1 - 不安なし。
- 2 - 極めて軽度。ほとんどの健常者よりも多く発生する心配または不規則な心配に起因する不快感が報告される。
- 3 - 軽度。心配することが多いが、直ちに他のことに注意を向けることができる。
- 4 - 中等度。ほとんどの時間で心配しており、容易に他のことに注意を向けることができないが、機能に障害はないか、または時おり自律神経随伴性の不安を伴うが機能に障害はない。
- 5 - 中程度に重度。自律神経随伴性または一部の機能領域を伴う頻繁な（しかし毎日ではない）不安の期間が、不安または心配によって損なわれている。
- 6 - 重度。自律神経随伴性の不安が、1 日中持続することはないが毎日伴うか、または多くの機能の領域が不安もしくは絶え間ない心配によって損なわれている。
- 7 - 極めて重度。自律神経随伴性の不安が 1 日中持続して伴うか、または機能のほとんどの領域が不安もしくは絶え間ない心配によって損なわれている。

【0260】

本発明者らは、B P R S の項目「不安」のスコアの上昇が、母性機能の両方の側面（乳児（複数可）との意思疎通に関連する母性能力及び母性セルフケア）に悪影響を及ぼすと判断した。B P R S の項目「不安」のスコアの上昇は、精神的安定、社会的支援及び管理を損なう。

【0261】

逆に、この B P R S 項目に関する改善は、母性機能、特に B I M F 機能領域における精神的安定、社会的支援及び／または管理の改善につながる。

【0262】

個別化投与計画を受けている試験群では、全患者 8 例にわたる B P R S 「不安」項目のスコアを集計すると、ベースラインが 3 7 であった。3 時間後にはスコアが 1 9 に低下し、これは 1 8 点または 4 9 % の改善に相当する。処置後 1 日目にはスコアが 1 6 に低下し、これは 2 1 点または 5 7 % の改善に相当する。処置後 7 日目にはスコアが 1 7 に低下し、これは 2 0 点または 5 4 % の改善に相当する。

【0263】

1 2 m g 群では、全患者 4 例にわたる B P R S 「不安」項目のスコアを集計すると、ベースラインが 2 5 であった。3 時間後にはスコアが 1 1 に低下し、これは 1 4 点または 5 6 % の改善に相当する。処置後 1 日目にはスコアが 6 に低下し、これは 1 9 点または 7 6 % の改善に相当する。処置後 7 日目にはスコアが 6 に低下し、これは 1 9 点または 7 6 % の改善に相当する。

【0264】

本発明者らは、5 - M e O - D M T を P P D 患者の処置に使用して、不安の低減または解消を達成することができると結論付ける。

【0265】

10

20

30

40

50

不安の低減または解消は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後、1日目、例えば、約24時間後；7日目；14日目；及び／または28日目のBPRSの不安項目のスコアにおける改善によって反映される。

【0266】

臨床全般印象度－重症度（CGI－S）スコアの低下によって反映されるような不安の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる。

【0267】

追加的にまたは代替的に、臨床全般印象度－重症度（CGI－S）スコアの低下は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば、約24時間後に生じる。

【0268】

臨床全般印象度－改善度（CGI－I）スコアまたは患者全般印象度－改善度（PGI－I）スコアにおける、少なくとも「はるかに改善された」のスコアによって反映されるような不安の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる。

【0269】

CGI－Sスコアの低下により、またはCGI－IスコアもしくはPGI－Iスコアにおける少なくとも「はるかに改善された」のスコアにより反映されるような不安の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0270】

本発明者らはさらに、PPD患者を処置することによる不安の低減または解消が、BPRSの合計スコアの低減だけでなく、BIMFスコアの上昇によって反映されるように、母性機能の改善にもつながると結論付ける。この改善は急速に、すなわち約2時間以内に達成され、BIMFスコアの上昇も5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与後、1日目、例えば約24時間後に；7日目に；14日目に；及び／または28日目に観察される。

【0271】

不安はPPDの他の態様にも影響を与えるので、本発明者らは、BPRS上の「不安」項目における観察された改善は、母性機能の全体的な改善にさらに寄与するであろうと結論付ける。

【0272】

BPRSの項目「緊張」は、緊張、「神経質」、及び焦燥の観察可能な身体的及び運動的症状に関連する。あり得るスコアは以下の通りである。

- 1－緊張なし。
- 2－極めて軽度。ほとんどの人より落ち着きがないが、正常範囲内である。緊張のいくつかの一時的な徴候、例えば、指の爪をつまむ、足を揺らす、頭皮を数回引っ掻く、または指でタッピングする。
- 3－軽度。「2」と同じであるが、より頻繁なまたは誇張された緊張の徴候を伴う。
- 4－中等度。運動緊張の多くの、かつ頻繁な徴候であって、1つ以上の徴候が同時に生じることあり、例えば、手を揉みながら足を揺すったりする。緊張の兆候が存在しない場合がある。
- 5－中程度に重度。運動緊張の多くの、かつ頻繁な徴候であって、1つ以上の徴候が同時に生じることが多い。緊張の兆候が存在しない場合もまれにある。
- 6－重度。「5」と同じであるが、緊張の兆候は継続的である。
- 7－極めて重度。緊張の複数の運動症状が継続的に存在する（例えば、継続的な歩調合せ及び手を揉む）。

10

20

30

40

50

【0273】

本発明者らは、BPRSの項目「緊張」のスコアの上昇が、母性機能の両方の側面（乳児（複数可）との意思疎通に関連する母性能力及び母性セルフケア）に悪影響を及ぼすと判断した。BPRSの項目「緊張」のスコアの上昇は、母と子の意思疎通及び精神的安定を損なう。

【0274】

逆に、このBPRS項目に関する改善は、母性機能、特にBIMF機能領域における母と子の意思疎通及び／または精神的安定の改善につながる。

【0275】

個別化投与計画を受けている試験群では、全患者8例にわたるBPRSの「緊張」項目のスコアを集計すると、ベースラインが16であった。3時間後にはスコアが11に低下し、これは5点または31%の改善に相当する。処置後1日目にはスコアが11に低下し、これは5点または31%の改善に相当する。処置後7日目にはスコアが10に低下し、これは6点または38%の改善に相当する。

10

【0276】

12mg群では、全患者4例にわたるBPRS「緊張」項目のスコアを集計すると、ベースラインが14であった。3時間後にはスコアが9に低下し、これは5点または36%の改善に相当する。処置後1日目にはスコアが6に低下し、これは8点または57%の改善に相当する。処置後7日目にはスコアが6に低下し、これは8点または57%の改善に相当する。

20

【0277】

本発明者らは、5-MeO-DMTをPPD患者の処置に使用して、緊張の低減または解消を達成することができると結論付ける。

【0278】

緊張の低減または解消は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後、1日目、例えば、約24時間後；7日目；14日目；及び／または28日目のBPRSの緊張項目のスコアにおける改善によって反映される。

【0279】

臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの低下によって反映される緊張の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与後約2時間以内に起こる。

30

【0280】

追加的にまたは代替的に、臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの低下は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与から1日目、例えば、約24時間後に生じる。

【0281】

臨床全般印象度－改善（CGI-I）スコアまたは患者全般印象度－改善（PGI-I）スコアにおける少なくとも「はるかに改善された」のスコアによって反映される緊張の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与後約2時間以内に起こる。

40

【0282】

CGI-Sスコアの低下によって、またはCGI-IスコアもしくはPGI-Iスコアにおける少なくとも「はるかに改善された」のスコアによって反映される緊張の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与後、少なくとも6日まで；特に少なくとも14日まで；より好ましくは、少なくとも28日まで持続する。

【0283】

本発明者らはさらに、PPD患者を処置することによる緊張の低減または解消が、BPRSの合計スコアの低減だけでなく、BIMFスコアの上昇によって反映されるように、

50

母性機能の改善にもつながると結論付ける。この改善は急速に、すなわち約2時間以内に達成され、BIMFスコアの上昇も5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与後、1日目、例えば約24時間後に；7日目に；14日目に；及び／または28日目に観察される。

【0284】

緊張はPPDの他の態様にも影響を与えるので、本発明者らは、BPRS上の「緊張」項目における観察された改善は、母性機能の全体的な改善にさらに寄与するであろうと結論付ける。

【0285】

PPDの1つ以上の態様の改善は、全体的な改善にもつながる。好ましくは、処置は寛解をもたらす。

【0286】

抑うつ症状の寛解は、10以下のMADRSスコアによって反映され得、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに得られ、1日目、例えば、約24時間後；7日目；14日目、及び／または28日目に得られる。

【0287】

さらに代替的に、または加えて、抑うつ症状の寛解は、7以下のHAM-Dスコアによって反映され得、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに得られ、1日目、例えば、約24時間後；7日目；14日目、及び／または28日目に得られる。

【0288】

上記から、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩によるPPD患者の処置は、特に上記に詳述したサブスコアを含めたMADRSスコアの低下だけでなく、BIMF尺度の領域の改善にもつながるということになる。MADRSスコアの低下及び母性機能の改善は、以下の実施例のセクションで考察するように、臨床データによって確認される。

【0289】

母性機能の改善には、セルフケアの機能的領域の改善が含まれる。例えば、MADRSの項目の倦怠感及び／または睡眠減少の改善は、セルフケアを反映するBIMF尺度スコアの上昇につながる。セルフケアを反映するBIMF尺度項目の累積スコアの改善は、好ましくは少なくとも10%、より好ましくは少なくとも20%である。

【0290】

母性機能の改善には、乳児ケアの機能的領域の改善が含まれる。例えば、MADRS項目の倦怠感及び／または集中困難の項目の改善は、乳児ケアを反映するBIMF尺度スコアの上昇につながる。セルフケアを反映するBIMF尺度項目の累積スコアの改善は、好ましくは少なくとも15%、より好ましくは少なくとも25%である。

【0291】

母性機能の改善には、母と子の意思疎通の機能的領域の改善が含まれる。例えば、MADRSの項目の感情の消失及び内的緊張の改善は、母と子の意思疎通を反映するBIMF尺度スコアの上昇につながる。母と子の意思疎通を反映するBIMF尺度項目の累積スコアの改善は、好ましくは少なくとも5%、より好ましくは少なくとも15%である。

【0292】

母性機能の改善には、精神的安定の機能的領域の改善が含まれる。例えば、MADRS項目の倦怠感、悲観的思考、感情の消失、内的緊張及び／または睡眠減少の改善は、精神的安定を反映するBIMF尺度スコアの上昇につながる。精神的安定を反映するBIMF尺度項目の累積スコアの改善は、好ましくは少なくとも25%、より好ましくは少なくとも35%である。

【0293】

母性機能の改善には、社会的支援の機能的領域の改善が含まれる。例えば、MADRS項目の悲観的思考の改善は、社会的支援を反映するBIMF尺度スコアの上昇につながる

10

20

30

40

50

。社会的支援を反映するBIMF尺度項目の累積スコアの改善は、好ましくは少なくとも10%、より好ましくは少なくとも20%である。

【0294】

母性機能の改善には、管理の機能的領域の改善が含まれる。例えば、MADRS項目の倦怠感、悲観的思考及び／または集中困難の項目の改善は、管理を反映するBIMF尺度スコアの上昇につながる。管理を反映するBIMF尺度項目の累積スコアの改善は、好ましくは少なくとも20%、より好ましくは少なくとも30%である。

【0295】

母性機能の改善には、調整の機能的領域の改善が含まれる。例えば、MADRS項目の倦怠感の改善は、調整を反映するBIMF尺度スコアの上昇につながる。調整を反映するBIMF尺度項目の累積スコアの改善は、好ましくは少なくとも5%、より好ましくは少なくとも15%である。

10

【0296】

母性機能の改善は、セルフケア、乳児ケア、母と子の意思疎通、母親の精神的安定、社会的支援、管理及び調整から選択される、母性機能のバーキン指数（BIMF）による1つ以上、特に2つ以上の機能領域に関連する。

【0297】

BIMF合計スコアは、10%以上、好ましくは20%以上改善される。

【0298】

授乳

20

上記で示したとおり、多くの薬物療法に関して、授乳中のPPD患者は、授乳を中止するか、または治療を中止／中断するかを決定しなければならない状況に直面し得る。

【0299】

処置を受けるために授乳を中止するという決定が行われた場合、この決定は、母性機能に悪影響を与え、特に母と子の意思疎通及び精神的安定の機能的領域を損なう。

【0300】

本発明はまた、授乳を実質的に中断することなく、授乳中の母親のPPDを処置する要件に取り組む。

【0301】

本発明によれば、授乳は、処置の直後に再開することができる。

30

【0302】

本発明者らは、5-MeO-DMTまたは薬学的に許容される塩の投与後のどの時点から、授乳中の小児に関連するリスクに曝露させることなく授乳が可能であるかを決定するための労力の一環として、5-MeO-DMTの薬物動態特性及び代謝を調査した。

【0303】

吸入された5-MeO-DMTの吸収及び分布は迅速であり、投与中及び投与直後に最大濃度及び薬理学的効果が観察される。

【0304】

血漿タンパク質結合は低い（13～23%）。

【0305】

40

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

【0306】

ヒトで生じ得る5-MeO-DMTの代謝産物を特定して、かかる代謝産物の潜在的な

50

関連性を評価した。ヒト肝細胞のインビトロ代謝同定試験では、5-MeO-DMT遊離塩基を10 μMで最大120分間インキュベートした。特定した化合物及びそれらの相対的比率を以下の表1に示す。

【表1】

表1

化合物	相対的比率
ブフォテニン(5-OH-DMT)	5%
5-MeO-DMT	7%
5-MeO-DMT-N-オキシド	1%
5-メトキシインドール-3-エタノール(5-メトキシトリプトホール)	25%
5-メトキシインドール酢酸(5-MIAA)	61%

10

20

30

40

50

【0307】

その後のアッセイでは、5-メトキシトリプトホールの存在を繰り返し検出できなかったが、主な代謝産物として5-MIAAの存在が再現可能に示されたことに留意されたい。したがって、5-メトキシトリプトホールは、インビボで重要な役割を果たす可能性は低い。

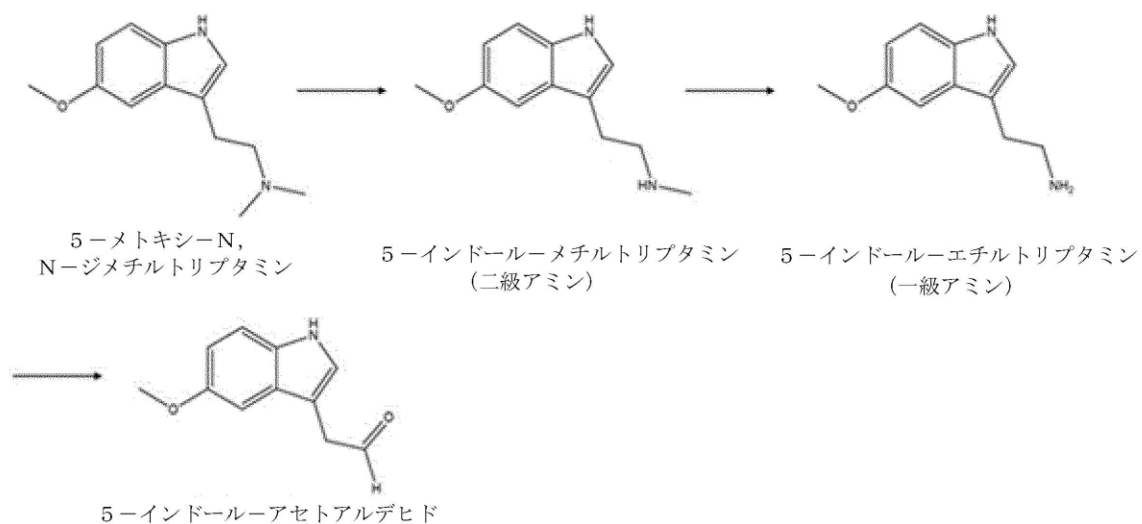
【0308】

上の表に列挙した代謝産物は、3つの異なる経路を介して形成される。

【0309】

2つの最も重要な代謝産物である5-メトキシインドール酢酸及び5-メトキシインドール-3-エタノールは、酸化脱アミノ化を介して形成される。これは、N-メチル基の酵素的除去及び酸化を伴い、アセトアルデヒドが形成される：

【化1】



【0310】

示されている反応は、モノアミンオキシダーゼA (MAO-A) によって触媒される。

【0311】

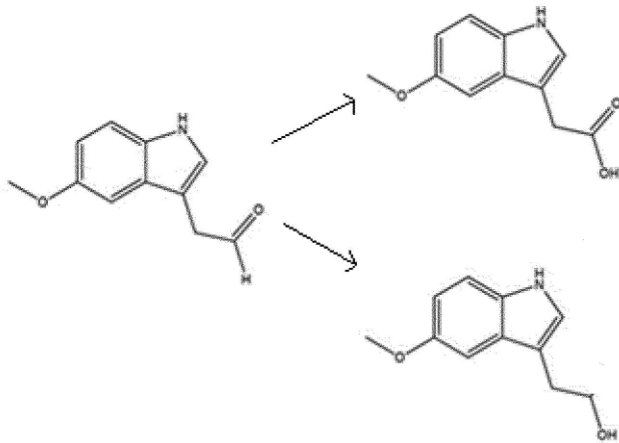
第二級アミン、第一級アミン、及びアルデヒドは同定されず、これによって、それらが有意な濃度では常に存在しないことが示される。

【0312】

アルデヒド中間代謝産物は、ヒト肝細胞内で2つの別々の生体内変化を受ける。それは

、5-メトキシインドール酢酸まで酸化されるか、または5-メトキシインドール-3-エタノールへと還元される。

【化2】



10

【0313】

結果として得られる代謝産物は両方とも、内因性物質であり、人体内で、例えば、メラトニン及びセロトニンの合成及び代謝中に形成される（例えば、*Biochemistry of the Pineal*. Chapter 3. In *Melatonin and the Mammalian Pineal Gland*. Arendt J (Ed.) Chapman & Hall, 1995; *Slominski R and Slominski AT. Synthesis and Metabolism of Melatonin in the Skin and Retinal Pigment Epithelium*. Chapter 3. In *Melatonin in the Promotion of Health*. Watson RR (Ed.) CRC Press 2012を参照のこと）。

20

【0314】

5-MeO-DMTの代謝の主な経路は、内因性代謝経路の一部でもある代謝産物を急速にもたらすので、本発明者らは、5-MeO-DMTの酸化的脱アミノ化は、授乳に関する制限を課す必要がある代謝産物を伴わないと判断した。

30

【0315】

さらに、実施例の項で詳細に説明するように、ヒト肝細胞との5-メトキシトリプトホールのインキュベーションは、高い代謝回転率を示し、24時間で化合物が完全に消失する。1 μ Mの試験濃度では、5-メトキシトリプトホールのインビトロの内因性のクリアランスは、16.2 μ l/分/百万細胞（半減期142分）であった。

【0316】

したがって、5-メトキシトリプトホールの血漿中濃度は、それがたとえ形成されとしても、急速に減少し、内因性レベルに達する。

【0317】

5-MIAAは弱酸であり、イオン化した形で血漿中に存在することにより、化合物が乳汁に入る可能性が減少する。

40

【0318】

ヒト肝細胞との5-MIAAのインキュベーションは、代謝ターンオーバーが低いことを示し、72時間後の残りの5-MIAA濃度は75～82%である。5-MIAAは、5-MeO-DMTの最終代謝産物であると考えられている。

【0319】

5-MIAAは、約50%の比較的低い血漿結合を示す（未結合の平均割合（Fu）、実施例のセクションを参照されたい）。それは腎クリアランスを受けながら循環に留まる。標準的な糸球体濾過量が90～120 ml/分である場合、これは、およそ1～2時間

50

(患者の体格に応じて、また妊娠中に発生する血液量の増加を考慮する)で5-MIAAの全ての痕跡が尿中排泄のために循環から除去されることを意味する。

【0320】

その結果、5-MIAAの血漿中濃度も急速に低下する。

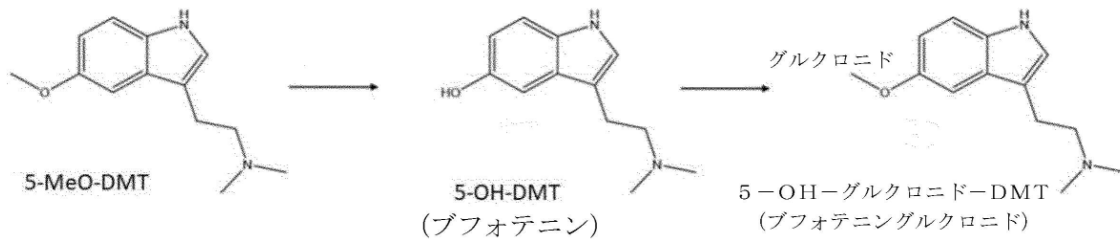
【0321】

5-MeO-DMTの急速なクリアランス(<1時間)と相まって、これが、投与された療法及び全ての関連する代謝産物が約2時間で循環から排除されたという見解を支持する。

【0322】

同定されたさらなる代謝産物、ブフォテニンは、CYP2D6によって触媒されるO-脱メチル化の結果である。次いで、形成された代謝産物は、UGTによって触媒されるグルクロニド化に供される：

【化3】



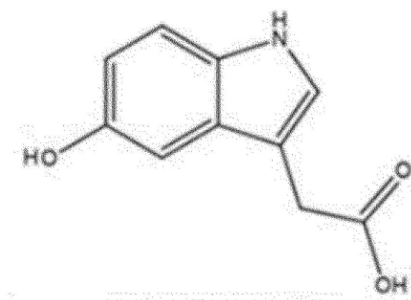
【0323】

薬物動態試験の一部として、ブフォテニンはヒト血清中でほとんど検出されないことが決定された。いずれの場合も、5-MeO-DMT投与後15分で検出されていない。

【0324】

ブフォテニングルクロニドは、受容体に結合することができず、効果を発揮しない。さらに、その濃度が低いので、肝細胞アッセイでは検出されなかった。ブフォテニングルクロニドは、5-ヒドロキシインドール酢酸にさらに変換される：

【化4】



【0325】

5-ヒドロキシインドール酢酸は、内因性物質であり、例えば、メラトニン及びセロトニンの代謝において生じる(上記参照)。

【0326】

5-MeO-DMTのO-脱メチル化経路は、主要代謝産物であるブフォテニンにつながり、これは血漿から急速に排除され、さらなる代謝は、非常に低濃度でのみ存在する化合物、及び最終的には、内因性代謝経路の一部でもある代謝物につながる。本発明者らは、5-MeO-DMTのO-脱メチル化は、授乳に関して制限を課す必要がある代謝産物を伴わないと判断した。

【0327】

第三代謝経路は、N-酸化を含む：

10

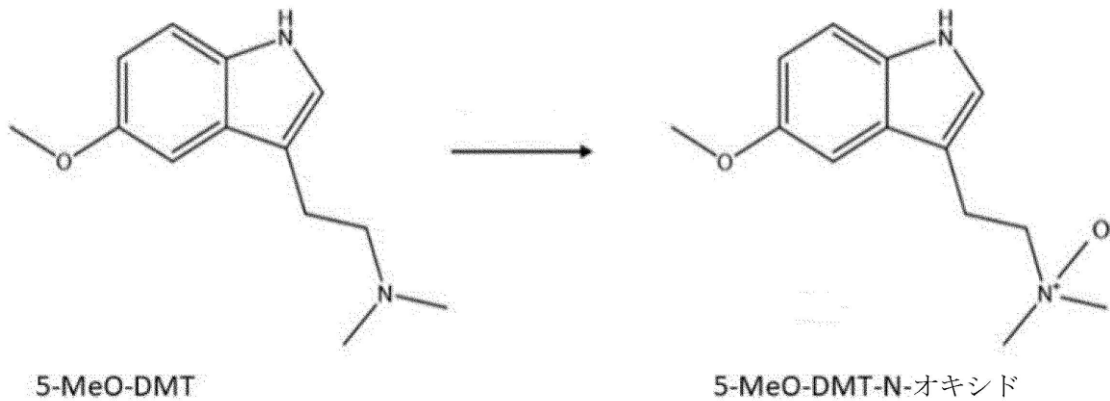
20

30

40

50

【化 5】



10

【0328】

形成された代謝産物のインシリコモデリングでは、5-MeO-DMT-N-オキシドは、親分子の負のインビトロ遺伝毒性評価と一致して非遺伝毒性であるとみなされた。ラットでの観察によって確認されたように、この化合物は水溶性であり、急速排泄される (Sitaram, B.R., Lockett, L., Blackman, G.L, McLeod, W.R., 1987. Urinary excretion of 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine, N,N-dimethyltryptamine and their N-oxides in the rat. Biochemical Pharmacology 36:2235-2231)。N-酸化を伴う5-MeO-DMT代謝の経路はわずかな役割しか担わず、急速に排泄される明らかな毒性のない代謝産物の割合が低いことにつながるのので、本発明者らは、5-MeO-DMTのN-酸化が授乳に関して制限を課す必要がある代謝産物を伴わないと判断した。

20

【0329】

上記に基づいて、本発明者らは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩による処置の直後に授乳を再開することができると判断した。

【0330】

したがって、患者が授乳中の母親である場合、患者は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与後48時間まで授乳を中止することが推奨される。特に、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与後24時間後まで授乳を中止するように患者は勧められる。

30

【0331】

5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の最後の投与後、好ましくは、6時間のみ、より好ましくは3時間のみ、最も好ましくは2時間のみ、授乳を中断する必要がある。

【0332】

この短い中断、及びそれに対応する処置後すぐに授乳を再開する可能性は、処置の成功、特に母体の機能及び健康、ならびに乳児（複数可）の発達に寄与する。

40

【0333】

投与様式

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

【0334】

5-MeO-DMTは、薬学的に許容される塩、好ましくは臭化水素酸塩として、または注射による投与用の製剤の形態で使用してもよく、そのような製剤用の賦形剤及びビヒクルの例は、当該技術分野で公知である。

50

【0335】

投与計画

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

【0336】

本発明は、5-MeO-DMTを投与した後の急性期における幻覚至高体験の発現が、PPD、特に上で定義した1つ以上の態様に苦しむ患者における5-MeO-DMTの治療効果を、因果関係において促進するか、または少なくとも根底にある未知の治療機序の代理行動マーカーとして促進する、という本発明者らの結論に一部基づいている。

【0337】

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

【0338】

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

【0339】

至高体験率の増加及び至高体験の再現性の調整を意図し、また、治療効果を改善し、副作用を減少させ、服薬率を向上させることを意図する、セロトニン作動性幻覚発動薬の頻繁な再投与は、他のサイケデリックではできない可能性があり、これは、幻覚効果の発現が遅く、持続時間が長いことに起因し、また、数日間持続し得る耐性が急速に出現する（すなわち、再投与後に幻覚効果が減弱するか、または消失する）ことに起因する。

【0340】

産後うつ病と診断され、この障害の治療抵抗性形態を含み、自殺念慮に関連するこの障害を含む、本明細書に定義される患者は、5-MeO-DMTの投与によって治療される。好ましい実施形態では、5-MeO-DMTは、単剤療法として投与され、すなわち、患者は、PPDまたはPPDに関連する症状に対するいずれの他の処置も受けない。

【0341】

好ましい量では、産後うつ病と診断され、この障害の治療抵抗性形態を含み、自殺念慮に関連するこの障害を含む、本明細書で定義される患者に投与される5-MeO-DMTの投与量は、約1mg～約10mgの範囲内、またはその範囲内の任意の量であり、臭化水素酸塩などの5-MeO-DMTの薬学的に許容される塩に基づく投与のための製剤の形態で投与され、この重量量は、5-MeO-DMT遊離塩基の記載重量量から、等モル量が使用されると仮定して算出され得る。5-MeO-DMTの有用な特定の量は、例えば、約1mg、約2mg、約3mg、約4mg、約5mg、約6mg、約7mg、約8mg、約9mg及び約10mgである。本明細書において、「約1mg～約10mg」等の範囲が示される場合、本発明者は、その範囲内の全ての離散値を企図しており、そのうちのいくつかは具体的に言及されているが、（単に簡潔性のため）それら全ては言及されていないことに留意されたい。

【0342】

好ましい実施形態では、産後うつ病と診断され、この障害の治療抵抗性形態を含み、自殺念慮に関連するこの障害を含む、本明細書で定義される患者の処置のための、治療有効量の5-MeO-DMTを用いた改良方法は、5-MeO-DMTの投与後約2時間までの臨床反応の発生を含む。

【0343】

好ましい実施形態において、産後うつ病と診断され、この障害の治療抵抗性形態を含み、自殺念慮に関連するこの障害を含む、本明細書で定義される患者の処置のための、治療有効量の5-MeO-DMTを用いた改善された方法は、5-MeO-DMTを投与してから約2時間後までに発生した臨床反応を含む臨床反応を、5-MeO-DMTを最後に投与してから少なくとも約6日後まで、好ましくは5-MeO-DMTを最後に投与してから少なくとも約14日後まで、より好ましくは5-MeO-DMTを最後に投与してから少なくとも約28日後まで持続させることを含む。

10

【0344】

好ましい実施形態では、産後うつ病と診断され、この障害の治療抵抗性形態を含み、自殺念慮に関連するこの障害を含む、本明細書で定義される患者の処置のための、治療有効量の5-MeO-DMTを用いた改良方法は、5-MeO-DMTの単一用量を超える投与を含む。

【0345】

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

20

【0346】

よりいっそう好ましい実施形態において、この1回超の5-MeO-DMTの用量は、1つ以上の処置ブロックで患者に投与され、各ブロックは1～3回の投与からなり、各処置ブロック内の各投与間隔は約24時間であり、1つの処置ブロックの終了から次の処置ブロックの開始までの間隔は約6日以上である。

【0347】

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

30

【0348】

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

【0349】

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

40

【0350】

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

【0351】

50

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

【0352】

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

【0353】

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

【0354】

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

【0355】

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

【0356】

特に好ましい実施形態において、個々の患者に投与される 5-MeO-DMT の投薬量は、第 1 の処置ブロックの第 1 の投与については約 0.5 mg ~ 約 1.5 mg から選択され、次いで、患者がその処置ブロック内で幻覚至高体験をまだ経験していないか、または管理する医師が認められた副作用に基づいてさらなる用量の増加は不適切であると判断していない限り、第 1 の処置ブロックの第 2 の投与については約 1.5 mg ~ 約 2.5 mg

から選択される投薬量に、第1の処置ブロックの第3の投与については約2.5mg～約3.5mgから選択される投薬量に増加され、その第1の処置ブロックにおける最高投薬量が、全ての後続の処置ブロック及びそれらの後続の処置ブロック内の投与についての投薬量として使用される。第1の処置ブロックにおける第1、第2及び第3の投与について、有効である具体量は、例えば、約1mg、約2mg、及び約3mgである。

【0357】

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

【0358】

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

【0359】

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

【0360】

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

【0361】

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

【0362】

本発明のさらなる態様

1. 産後うつ病 (PPD) に罹患している患者の処置での使用のための5-メトキシ-N, N-ジメチルトリプタミン (5-MeO-DMT) またはその薬学的に許容される塩であって、前記5-MeO-DMTが静脈内経路、筋肉内経路または皮下経路を介して投与される、前記使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0363】

2. 前記患者が、モンゴメリー・アスベルグうつ病評価尺度 (MADRS) スコア20以上または17項目のハミルトンうつ病評価尺度 (HAM-D) スコアが16以上を有する、態様1に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0364】

3. 前記患者が、MADRSスコア28以上またはHAM-Dスコア22以上を有する、態様2に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0365】

4. 前記患者が、MADRSスコア35以上またはHAM-Dスコア27以上を有する、態様2に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0366】

10

20

30

40

50

5. 前記患者が、産後うつ病の治療抵抗性型と診断されている、態様1～4に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0367】

6. 前記患者が、さらに自殺念慮に苦しむ、態様1～5に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0368】

7. 前記患者が、さらにわずかに損なわれた母性機能の低下に苦しむ、態様1～6に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0369】

8. 前記患者が、80以下、特に65以下など、95以下という母性機能のバーキン指数(BIMF)スコアを有する、態様7に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0370】

9. 前記5-MeO-DMTまたはその塩は、前記患者に幻覚至高体験を経験させる用量または投与計画で投与される、態様1～8に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0371】

10. 投与量約1mg～約10mgの5-MeO-DMTが投与されるか、または5-MeO-DMTの代わりに等モル量の前記薬学的に許容される塩が投与される、態様1～9に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0372】

11. 投与量約2mg、もしくは約5mg、もしくは約8mgが投与されるか、または5-MeO-DMTの代わりに等モル量の前記薬学的に許容される塩が投与される、態様1～9に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0373】

12. 投与量約1mg、もしくは約2mg、もしくは約3mgが投与されるか、または5-MeO-DMTの代わりに等モル量の前記薬学的に許容される塩が投与される、態様1～9に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0374】

13. 前記5-MeO-DMTまたはその塩が、第1の投与について第1の投薬量で投与され、かつ、前記5-MeO-DMTまたはその塩が、0～6回の後続の投与で投与され、後続の各投与では、前記患者が幻覚至高体験を経験しない限り、前の投与よりも多い投薬量が使用される、態様1～10に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0375】

14. 前記5-MeO-DMTが、第1の投与については約1mg～約3mgの投与量で投与され、次いで、前記患者が幻覚至高体験をまだ経験していない限り、第2の投与については約4mg～約6mgの投与量に増加され、次いで、前記患者が幻覚至高体験をまだ経験していない限り、第3の投与については約7mg～約9mgの投与量に増加されるか、または5-MeO-DMTの代わりに等モル量の前記薬学的に許容される塩が投与される、態様1～10または13に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0376】

15. 前記5-MeO-DMTの第1の投与量は約2mgであり、前記5-MeO-DMTの第2の投与量は約5mgであり、前記5-MeO-DMTの第3の投与量は約8mgであるか、または5-MeO-DMTの代わりに等モル量の前記薬学的に許容される塩が投与される、態様14に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0377】

16. 前記5-MeO-DMTが、第1の投与については約0.5mg～約1.5mg

10

20

30

40

50

の投与量で投与され、次いで、前記患者が幻覚至高体験をまだ経験していない限り、第2の投与については約1.5mg～約2.5mgの投与量に増加され、次いで、前記患者が幻覚至高体験をまだ経験していない限り、第3の投与については約2.5mg～約3.5mgの投与量に増加されるか、または5-MeO-DMTの代わりに等モル量の前記薬学的に許容される塩が投与される、態様1～10、または13に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0378】

17. 前記5-MeO-DMTの第1の投与量は約1mgであり、前記5-MeO-DMTの第2の投与量は約2mgであり、前記5-MeO-DMTの第3の投与量は約3mgであるか、または5-MeO-DMTの代わりに等モル量の前記薬学的に許容される塩が投与される、態様16に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

10

【0379】

18. 2回の投与の間隔が、1時間以上かつ24時間以下、約1～4時間等、好ましくは約1～2時間である、態様13～17に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0380】

19. 前記幻覚至高体験の発現が、30項目の改訂版Mystical Experience Questionnaire (MEQ30)の4つのサブスケール(神秘的、肯定的な気分、時間及び空間の超越、ならびに言いようのなさ)の各々において、可能な最大スコアの少なくとも60%を達成することによって同定されるか、またはAltered States of Consciousness (ASC)質問票のOceanic Boundlessness (OBN)次元において、可能な最大スコアの少なくとも60%を達成することによって同定される、またはPeak Experience Scale (PES) Total Scoreにおいて、少なくとも75を達成することによって同定される、態様9～18に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

20

【0381】

20. 前記幻覚至高体験の発現は、Peak Experience Scale (PES) Total Scoreにおいて、少なくとも75を達成することによって同定される、態様19に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

30

【0382】

21. 前記5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩が静脈内注射を介して投与される、態様1～20に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0383】

22. 臨床全般印象度－重症度 (CGI-S) スコアの低下によって反映されるような臨床反応が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる、態様1～21に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

40

【0384】

23. 前記臨床全般印象度－重症度 (CGI-S) スコアの低下によって反映されるような臨床反応が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから1日目、例えば、約24時間で認められる、態様1～22に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0385】

24. 前記臨床全般印象度－重症度 (CGI-S) スコアの低下によって反映されるような臨床反応が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで持続する、態様1～23に記載の使用のための5-MeO-D

50

M T またはその薬学的に許容される塩。

【0386】

25. 前記臨床全般印象度－重症度（CGI－S）スコアの低下によって反映されるような臨床反応が、5－MeO－DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも14日後まで持続する、態様1～24に記載の使用のための5－MeO－DMT またはその薬学的に許容される塩。

【0387】

26. 前記臨床全般印象度－重症度（CGI－S）スコアの低下によって反映されるような臨床反応が、5－MeO－DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも28日後まで持続する、態様1～25に記載の使用のための5－MeO－DMT またはその薬学的に許容される塩。

10

【0388】

27. 臨床反応が、処置前のそれぞれのスコアと比較して、前記MADRS またはHAM－Dスコアの少なくとも50%の改善によって評価され、5－MeO－DMT またはその薬学的に許容される塩の最後の投与後約2時間以内に起こる、態様1～27に記載の使用のための5－MeO－DMT またはその薬学的に許容される塩。

【0389】

28. 臨床反応が、処置前のそれぞれのスコアと比較して、前記MADRS またはHAM－Dスコアの少なくとも75%の改善によって評価され、5－MeO－DMT またはその薬学的に許容される塩の最後の投与後約2時間以内に起こる、態様1～27に記載の使用のための5－MeO－DMT またはその薬学的に許容される塩。

20

【0390】

29. 10以下のMADRSスコア、または7以下のHAM－Dスコアによって評価される、抑うつ症状の寛解が、5－MeO－DMT またはその薬学的に許容される塩の最後の投与後約2時間以内に生じる、態様1～24に記載の使用のための5－MeO－DMT またはその薬学的に許容される塩。

【0391】

30. 10以下のMADRSスコア、または7以下のHAM－Dスコアによって評価される、抑うつ症状の寛解が、5－MeO－DMT またはその薬学的に許容される塩の最後の投与後1日、例えば、約24時間で生じる、態様1～29に記載の使用のための5－MeO－DMT またはその薬学的に許容される塩。

30

【0392】

31. 前記臨床反応が、処置前のそれぞれのスコアと比較して、前記MADRS またはHAM－Dスコアの少なくとも50%の改善によって評価され、5－MeO－DMT またはその薬学的に許容される塩の最後の投与後少なくとも6日まで続く、態様1～30に記載の使用のための5－MeO－DMT またはその薬学的に許容される塩。

【0393】

32. 臨床反応が、処置前のそれぞれのスコアと比較して、前記MADRS またはHAM－Dスコアの少なくとも75%の改善によって評価され、5－MeO－DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目にある、態様1～31に記載の使用のための5－MeO－DMT またはその薬学的に許容される塩。

40

【0394】

33. 前記患者が、5－MeO－DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目で、10以下のMADRSスコア、または7以下のHAM－Dスコアによって評価される、抑うつ症状の寛解状態にある、態様1～32に記載の使用のための5－MeO－DMT またはその薬学的に許容される塩。

【0395】

34. 前記臨床反応が、処置前のそれぞれのスコアと比較して、前記MADRS またはHAM－Dスコアの少なくとも50%の改善によって評価され、5－MeO－DMT またはその薬学的に許容される塩の最後の投与後少なくとも14日まで続く、態様1～33に

50

記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【0396】

35. 臨床反応が、処置前のそれぞれのスコアと比較して、前記 MADRS または HAM-D スコアの少なくとも 75% の改善によって評価され、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから 14 日目にある、態様 1~34 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【0397】

36. 前記患者が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから 14 日目で、10 以下の MADRS スコア、または 7 以下の HAM-D スコアによって評価される、抑うつ症状の寛解状態にある、態様 1~35 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

10

【0398】

37. 前記臨床反応が、処置前のそれぞれのスコアと比較して、前記 MADRS または HAM-D スコアの少なくとも 50% の改善によって評価され、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩の最後の投与後少なくとも 28 日まで続く、態様 1~36 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【0399】

38. 臨床反応が、処置前のそれぞれのスコアと比較して、前記 MADRS または HAM-D スコアの少なくとも 75% の改善によって評価され、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから 28 日目にある、態様 1~37 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

20

【0400】

39. 前記患者が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから 28 日目に、10 以下の MADRS スコア、または 7 以下の HAM-D スコアによって評価される、抑うつ症状の寛解状態にある、態様 1~38 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【0401】

40. 前記患者が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩の最後の投与後、48 時間まで授乳を中止するように推奨される授乳中の母親である、態様 1~39 のいずれかに記載の使用のための 5-メトキシ-N, N-ジメチルトリプタミン (5-MeO-DMT) またはその薬学的に許容される塩。

30

【0402】

41. 前記患者が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩の最後の投与後、24 時間まで授乳を中止するように推奨される授乳中の母親である、態様 1~39 のいずれかに記載の使用のための 5-メトキシ-N, N-ジメチルトリプタミン (5-MeO-DMT) またはその薬学的に許容される塩。

【0403】

42. 前記患者が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩の最後の投与後、6 時間まで授乳を中止するように推奨される授乳中の母親である、態様 1~39 のいずれかに記載の使用のための 5-メトキシ-N, N-ジメチルトリプタミン (5-MeO-DMT) またはその薬学的に許容される塩。

40

【0404】

43. 前記患者が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩の最後の投与後、3 時間まで授乳を中止するように推奨される授乳中の母親である、態様 1~39 のいずれかに記載の使用のための 5-メトキシ-N, N-ジメチルトリプタミン (5-MeO-DMT) またはその薬学的に許容される塩。

【0405】

44. 前記患者が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩の最後の投与後、2 時間まで授乳を中止するように推奨される授乳中の母親である、態様 1~39 のいずれかに記載の使用のための 5-メトキシ-N, N-ジメチルトリプタミン (5-MeO

50

－DMT) またはその薬学的に許容される塩。

【0406】

45. 前記処置が母性機能を改善する、態様1～44に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0407】

46. 前記改善が、セルフケア、乳児ケア、母と子の意思疎通、母親の精神的健康、社会的支援、管理、及び調整から選択される母性機能のバーキン指数(BIMF)による1つ以上、特に2つ以上の機能的領域に関する、態様45に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0408】

47. 前記BIMFスコアが10%以上、好ましくは20%以上改善される、態様45または46に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【実施例】

【0409】

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

【0410】

実施例1-5-MeO-DMTエアロゾルの生成及び投与

ステップ1: 100%エタノール中の5-MeO-DMT遊離塩基の原液を容量フラスコ内で調製し、吸入を介してボランティアまたは患者に投与する5-MeO-DMT遊離塩基の目標投与量が、200 μ lの溶液体積に含まれるようにする。典型的な目標投薬量は、1mg～25mgの5-MeO-DMTである。例えば、18mgの5-MeO-DMTの目標投与量の場合、90mgの5-MeO-DMTを100%のエタノールに溶解させて、1mlの最終溶液体積にする。次いで、原液のアリコートをし、さらなる使用までバイアル中に保存してもよい。

【0411】

ステップ2: 200 μ lの溶液を、点滴パッドが入った投与カプセル(Storz & Bickel, Germany)に移し、次いで投与カプセルの蓋を閉じる。

【0412】

ステップ3: 5-MeO-DMTエタノール溶液で充填された投与カプセルを、55℃に設定した温度で予熱した第1のVolcano Medic Vaporizerの充填チャンバに移す。次に、気化器の気流を、事前に設定した約12l/分の速度で60秒間オンに切り替える。加熱された空気は投与カプセルを通して流れ、エタノールを蒸発させるとともに、目標投与量の5-MeO-DMTが、ステンレス鋼ワイヤメッシュを覆う薄層としてカプセル内に残る。投薬カプセルの正確な調製は、空のカプセルの重量と比較したカプセルの最終的な重量増加が5-MeO-DMTの目標投薬量にほぼ等しいことを実証することによって確認され得る。

【0413】

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

【0414】

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

【0415】

ステップ6：投与の準備のために、患者は、最初に1～2回の深い吸入と完全な呼気を行い、この一連を深い呼気で終了するように依頼される。次いで、マウスピースを唇にしっかりと当てて保持して、吸入バルーンの全量を1回の吸い込みで完全に吸入し、10（±2.5）秒間息を止め、その後普通に吐き出す。吸入手順完了後、患者に横になるよう指示する。

【0416】

吸入による5-MeO-DMTの投与に関するさらなる詳細は、WO 2020/169850 A1の実施例1に開示されており、その内容は参照により本明細書に組み込まれる。

【0417】

実施例2－高純度5-MeO-DMTの調製

5-MeO-DMT（2.0 g）を、MTBE（4 mL、2.0 体積）中に35～40℃で溶解させ、その後、30分かけて室温まで冷却した。室温で50分間攪拌した後、結晶化が観察されなかったため、バッチ温度を30分かけて7～12℃に低下させた。7～12℃で10分間攪拌した後、結晶化が生じた。続いて、7～12℃で1時間攪拌した後、バッチを濾過した。7～12℃のMTBE（1 mL、0.5 体積）で洗浄した後、バッチを真空下で3.5時間引っ張って乾燥させ、1.02 gの淡いオレンジ色の固体を得た（50%回収率）。単離された固体を、WO 2020/169850 A1に記載されているようにHPLCによって純度について分析した。純度が99.74%面積であることを見出した。

【0418】

分析の結果、個々の不純物のレベルが0.10%面積未満であったことがさらに示される。サンプルの溶媒分析は、17 ppmのMTBEレベルを示した。

【0419】

実施例3－5-MeO-DMT臭化水素酸塩の調製

5-MeO-DMT HBrを、100 mgスケールで調製した。

【0420】

5-MeO-DMTの遊離塩基を酢酸イソプロピル（10 体積）と混合し、得られた5-MeO-DMT溶液を50℃まで加熱した。HBrを、単一アリコートで充填した（エタノール中1 M、1 当量）。その混合物をその温度で維持し、3時間平衡させた。

【0421】

1時間後、懸濁液が形成された。その懸濁液を最終的に室温まで冷却し、18時間平衡させた。固体をろ過して単離し、40℃で18時間真空乾燥した。

【0422】

オフホワイトの結晶性物質を得た。

【0423】

この塩は、174℃の融点を有し、Cu K α 線を用いて測定した14.5°2 θ ±0.2°2 θ 、16.7°2 θ ±0.2°2 θ 、17.0°2 θ ±0.2°2 θ 、20.6°2 θ ±0.2°2 θ 、20.7°2 θ ±0.2°2 θ 、21.4°2 θ ±0.2°2 θ 、24.2°2 θ ±0.2°2 θ 、24.8°2 θ ±0.2°2 θ 、25.3°2 θ ±0.2°2 θ 、27.4°2 θ ±0.2°2 θ でのピークを含むX線回折パターンによって特徴付けられる。

【0424】

実施例4－死後ヒト脳膜調製物における中枢5-HT1A及び5-HT2A受容体の阻害定数の決定

この研究では、死後ヒト脳組織における海馬及び前頭皮質にそれぞれ由来する、5-H

10

20

30

40

50

T 1 A 受容体及び 5 - H T 2 A 受容体に対する、3 種の幻覚発動試験化合物（プシロシン、DMT 及び 5 - M e O - D M T）の親和性を、放射性リガンド結合技術を用いて決定した。

【0425】

ヒト脳試料は、Edinburgh Sudden Death Brain Bank（エディンバラ突然死脳バンク）から入手した。全ドナーとも突然死で、昏睡、精神障害または神経障害の既往歴がなく、65 歳未満であり、試料は死後 72 時間以内のものであった。

【0426】

死後のヒト海馬の 5 - H T 1 A 受容体に対する結合

氷冷した 0.25 M スクロース（1：30 w/v）中で、海馬をモーター駆動のテフロン製ペストルを用いてホモジナイズした（120 rpm で 12 ストローク）。ミエリン及び細胞破片を 1,000 g で 10 分間の遠心分離によって除去した。上清を氷上で保管し、ペレットを 0.25 M のスクロース（1：15 w/v）中で再度ホモジナイズし、750 g で 10 分間遠心分離した。上清を合わせ、氷冷した膜調製用バッファー（1：100 w/v）で希釈し、隙間の狭いガラス／テフロン製ホモジナイザー（12 ストローク、800 rpm）を用い、そして 20,500 g で 10 分間遠心分離した。氷冷した膜調製バッファー中にペレットを再懸濁させ、37℃で 10 分間インキュベートした後、20,500 g で 10 分間遠心分離した。ペレットを再懸濁させ、最後の遠心分離にかけて（20,500 × g、10 分間）、組織を洗浄した。次いで、氷冷したアッセイバッファー中に得られたペレットを、3.125 mg 湿重量の組織／ml に相当する組織濃度に再懸濁させた。全ての遠心分離を 4℃で実施した。膜調製バッファーは、50 mM トリス-HCl（pH 7.7）、4 mM CaCl₂ 及び 0.1% アスコルビン酸からなるものであった。アッセイバッファーは、50 mM トリス（pH 7.7）、4 mM CaCl₂、0.1% アスコルビン酸及び 10 μM パルギリンからなるものであった。

【0427】

飽和結合分析では、海馬膜（400 μl；当量 1.25 mg 湿重量組織／チューブ）を 50 μl の 0.075～9.6 nM の [³H] 8-OH-DPAT 及び 50 μl のアッセイバッファー（総結合）または 50 μl の 1 μM WAY 100635（非特異的結合）のいずれかとともに 25℃で 30 分間インキュベートした。洗浄バッファーは、50 mM Tris、pH 7.7 からなっていた。

【0428】

置換アッセイでは、海馬膜（400 μl；当量 1.25 mg 湿重量組織／チューブ）を 50 μl の 0.6 nM の [³H] 8-OH-DPAT、及び 50 μl のアッセイバッファー（総結合）または 50 μl の 1 μM WAY 100635（非特異的結合）、または 50 μl の試験化合物のうちの 1 つのいずれかと、1～10000 nM の 10 種の濃度のうちの 1 種で、25℃にて 30 分間インキュベートした。

【0429】

膜に結合した放射能は、Skatron セルハーベスターを用いて、0.5% ポリエチレンイミン（PEI）にあらかじめ浸した Skatron 11731 フィルターを通して真空下で濾過することにより回収した。フィルターを氷冷洗浄バッファー（洗浄設定 0、9、9）で手早く洗浄し、液体シンチレーション計数（1 ml の Packard MV ゴールドシンチレーター）によって放射能を決定した。

【0430】

特異的結合の 50% を阻害するのに必要とされる化合物濃度（IC₅₀）及び Hill Slope を、非線形回帰を用いることにより算出した。K_i は、リガンドの枯渇を考慮した 1 サイト結合（one-site binding）モデルを用いて算出した。

【0431】

死後ヒト前頭皮質における 5 - H T 2 A 受容体への結合

氷冷した 0.25 M スクロース（1：30 w/v）中で、前頭皮質をモーター駆動のテ

10

20

30

40

50

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

10

【0432】

飽和結合分析では、前頭皮質膜（400 µl；組織/チューブの4 mg 湿潤重量に相当する）を、50 µlの0.00625～0.8 nM [³H] MDL-100,907及び50 µlのアッセイバッファーまたは50 µlの10 µMのケタンセリン（非特異的結合）いずれかとともに25℃で60分間インキュベートした。アッセイ及び洗浄バッファーは、50 mM トリスHCl バッファー pH 7.4からなっていた。

【0433】

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

20

【0434】

膜結合放射能を回収し、上記のように測定した。データ分析も上記の通り行った。

【0435】

結果

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

30

【0436】

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

【0437】

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

【0438】

40

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

【0439】

5-HT_{1A}受容体に対する5-HT_{2A}受容体についての、シロシン、DMT及び5-MeO-DMTの選択比は、それぞれ0.78、3.1及び6.8であった。

【0440】

実施例5-TRDに罹患している患者における臨床試験

治療抵抗性のうつ病性障害（TRD）を有する患者において、本明細書に記載されるように吸入によって投与される、5-MeO-DMTの第1/2相臨床試験が終了した。

50

本試験は2つのパートでデザインした。パートAは、2つの用量水準（12mg（n=4）及び18mg（n=4））を用いた非盲検、単一群、単回用量の第1相試験であった。パートBは、5-MeO-DMTの患者内漸増用量による個別化投与計画を適用する、非盲検、単一群第2相試験であった。患者（n=8）には、1日に少なくとも1つ及び最大3つの用量（6mg、12mg及び18mg）で5-MeO-DMTを投与し、前に投与した用量で至高体験に達しなかった場合にのみ、用量を多くして投与した。パートAの主要エンドポイントは、TRD患者における5-MeO-DMTの単回投与に関する安全性及び忍容性を評価することであった。パートBの主要エンドポイントは、抑うつ重症度に対して効果を評価することであり、投与後7日目に寛解状態（MADRS総スコアが10以下として定義される）にある患者の割合で評価した。

10

【0441】

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

【0442】

12mg群の患者4名のうち2名（50%）及び18mg群の患者4名のうち1名（25%）が投薬後7日目にMADRSが寛解し、さらに18mg群で1名の患者（25%）が投与後7日目にMADRS臨床反応を示した。7日目のベースラインからの平均MADRS変化率は、12mg群で-21.0（-65%）、18mg群で-12.8（-41%）であった。

20

【0443】

パートBでは、8人の患者のうち7人（87.5%）が少なくとも1つのADRを経験した。すべてのADRが自然に回復した。SAEは報告されなかった。

【0444】

主要エンドポイントが達成され、患者8例のうち7例（87.5%）が7日目にMADRS寛解を達成した（ $p < 0.0001$ ）。7日目のベースラインからの平均MADRS変化率は、24.4（76%）であった。

【0445】

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

30

【0446】

結果を下表にまとめる。

40

50

【表 2】

尺度項目	尺度	ベース ライン の IDR	2/3 時 間	2/3 時間の改 善	改善率
集中困難	MADRS	30	11	19	63.33%
倦怠感	MADRS	27	10	17	62.96%
感情の消失	MADRS	36	12	24	66.67%
内的緊張	MADRS	26	11	15	57.69%
悲観的思考	MADRS	28	7	21	75.00%
自殺思考	MADRS	11	3	8	72.72%
罪悪感	BPRS	34	14	20	58.82%
緊張	BPRS	16	11	5	31.25%
不安	BPRS	37	19	18	48.65%
情動的引きこもり	BPRS	13	8	5	38.46%
感情鈍麻	BPRS	15	11	4	26.67%

10

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

20

【表 3】

尺度項目	尺度	ベース ライン の IDR	1 日 目	1 日目の改 善	改善率
睡眠減少	MADRS	25	12	13	52.00%
集中困難	MADRS	30	1	29	96.67%
倦怠感	MADRS	27	5	22	81.48%
感情の消失	MADRS	36	2	34	94.44%
内的緊張	MADRS	26	6	20	76.92%
悲観的思考	MADRS	28	4	24	85.71%
自殺思考	MADRS	11	1	10	90.91%
罪悪感	BPRS	34	11	23	67.65%
緊張	BPRS	16	11	5	31.25%
不安	BPRS	37	16	21	56.76%
情動的引きこもり	BPRS	13	8	5	38.46%
感情鈍麻	BPRS	15	8	7	46.67%

30

40

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

50

【表 4】

尺度項目	尺度	ベース ライン の IDR	7 日 目	7 日目の改 善	改善率
睡眠減少	MADRS	25	9	16	64.00%
集中困難	MADRS	30	9	21	70.00%
倦怠感	MADRS	27	3	24	88.89%
感情の消失	MADRS	36	6	30	83.33%
内的緊張	MADRS	26	12	14	53.85%
悲観的思考	MADRS	28	3	25	89.29%
自殺思考	MADRS	11	3	8	72.73%
罪悪感	BPRS	34	10	24	70.59%
緊張	BPRS	16	10	6	37.50%
不安	BPRS	37	17	20	54.05%
情動的引きこもり	BPRS	13	8	5	38.46%
感情鈍麻	BPRS	15	8	7	46.67%

10

20

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

30

40

50

【表 5】

尺度項目	尺度	ベース ライン 12mg	2/3 時 間	2/3 時間後 の改善	改善率
集中困難	MADR S	16	7	9	56.25%
倦怠感	MADR S	16	10	6	37.50%
感情の消失	MADR S	16	9	7	43.75%
内的緊張	MADR S	13	2	11	84.62%
悲観的思考	MADR S	16	8	8	50.00%
自殺思考	MADR S	8	3	5	62.50%
罪悪感	BPRS	18	9	9	50.00
緊張	BPRS	14	9	5	35.71%
不安	BPRS	25	11	14	56.00%
情動的引きこもり	BPRS	13	11	2	15.38%
感情鈍麻	BPRS	11	8	3	27.27%

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

10

20

30

40

50

【表 6】

尺度項目	尺度	ベース ライン 12mg	1 日 目	1 日 目 の 改 善	改善率
睡眠減少	MADR S	12	10	2	16.67%
集中困難	MADR S	16	2	14	87.50%
倦怠感	MADR S	16	0	16	100.00%
感情の消失	MADR S	16	1	15	93.75%
内的緊張	MADR S	13	3	10	76.92%
悲観的思考	MADR S	16	7	9	56.25%
自殺思考	MADR S	8	5	3	37.50%
罪悪感	BPRS	18	5	13	72.22%
緊張	BPRS	14	6	8	57.14%
不安	BPRS	25	6	19	76.00%
情動的引きこもり	BPRS	13	8	5	38.46%
感情鈍麻	BPRS	11	6	5	45.45%

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

10

20

30

40

50

【表 7】

尺度項目	尺度	ベース ライン 12mg	7日目	7日目の改 善	改善率
睡眠減少	MADR S	12	6	6	50.00%
集中困難	MADR S	16	3	13	81.25%
倦怠感	MADR S	16	3	13	81.25%
感情の消失	MADR S	16	1	15	93.75%
内的緊張	MADR S	13	5	8	61.54%
悲観的思考	MADR S	16	8	8	50.00%
自殺思考	MADR S	8	7	1	12.50%
罪悪感	BPRS	18	5	13	72.22%
緊張	BPRS	14	6	8	57.14%
不安	BPRS	25	6	19	76.00%
情動的引きこもり	BPRS	13	6	7	53.85%
感情鈍麻	BPRS	11	5	6	54.55%

10

20

30

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

【0447】

実施例 6－5－MeO－DMT 及び ブフォテニンの薬物動態の評価

5－MeO－DMT の薬物動態特性を調査するために、それぞれ 8 人の対象を含む 3 つの群を形成した。対象に 6mg；12mg または 18mg の 5－MeO－DMT の単回用量を吸入により投与した。血液試料を投与後 1；2；4；7；10；15；20；30；45 分及び 1；1.5；2；3；4 時間で得た。

【0448】

5－MeO－DMT 濃度を、LC－MS／MS を使用して決定した。PK パラメータは、各個体の濃度対時間プロットの代数解析によって生成した。分析は、ソフトウェア Phoenix WinNonlin 6.3 を使用して実施した。

40

【0449】

3 つの群について得られた中央値 Cmax 値は、11.85 ng/ml（6mg 群）、22.90 ng/ml（12mg 群）、及び 38.45 ng/ml（18mg 群）であった。

【0450】

以下の表 4 は、示される時点について決定された、Cmax に対する血漿中濃度のパーセンテージの中央値を示す。

50

【表 8】

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

10

【0451】

漸増に依存する投薬スキームについても薬物動態測定を実施した。実質的に同様の結果が得られた。

【0452】

5-MeO-DMT代謝産物のブフォテニンについても血中濃度を測定した。いくつかの試料においてのみ、濃度は定量化の下位レベル（LLOQ）を上回った（25 pg/mL）。15分後、ブフォテニン濃度は常にLLOQを下回った。

【0453】

漸増スキームを受けた対象を含めた場合、実質的に同様の観察結果が得られた。

【0454】

20

実施例 7 - 5-MeO-DMTの毒性試験

5-MeO-DMTは、*Salmonella typhimurium*の4つのヒスチジン要求性細菌株（TA98、TA100、TA1535、及びTA1537）、及び*Escherichia coli*の1つのトリプトファン必要性株（WP2 uvrA pKM101）では変異を誘発しなかった。これらの条件は、ラット肝臓代謝活性化システム（S-9）の有無において、最大5000 µg/プレート（現在の規制ガイドラインによる推奨最大濃度）の濃度での処置を含んだ。

【0455】

実施例 8 - ヒト血漿タンパク質への5-MeO-DMTの結合

血漿タンパク質に対するインビトロでの5-MeO-DMTの結合を、ハイスループット透析を使用して決定した。平衡時間及び非特異的結合を、ヒト血漿を使用して、公称5-MeO-DMT濃度1 µMで決定した。平衡データの評価後、血漿タンパク質結合を、4時間の透析時間を用いて、0.1、1、及び10 µMの公称濃度で調査した。血漿及びバッファーコンパートメントからの試料中の5-MeO-DMTの濃度をLC-MS/MSにより決定した。タンパク質結合の結果を、以下に提示する：

30

【表 9】

表5 ヒト血漿中の5-MeO-DMTの遊離画分のパーセンテージ

5-MeO-DMT(µM)	ヒト
0.1	78.7
1	77.3
10	87.0

40

【0456】

実施例 9 - 5-MeO-DMTのヒト代謝

5-MeO-DMTを公称濃度1 µM及び10 µMで、Leibovitz（リーボビッツ）L-15培地（1×10⁶細胞/mL）に懸濁したヒト肝細胞とインキュベートした。

50

【0457】

5-MeO-DMTの標準原液をエタノール中20mMで調製し、さらにLeibovitz L-15培地で2mMの濃度まで希釈した。凍結保存肝細胞とのインキュベーションのために、2mMの原液をLeibovitz L-15培地で20μMまたは2μMの濃度まで希釈した。20μM及び2μMの試験物質製剤のアリコート（250μL）を、必要に応じて各肝細胞インキュベーション試料（250μL）に添加して、インキュベーション中の最終試験物質濃度がそれぞれ10μMまたは1μMとなり、インキュベーションには1%（v/v）未満の溶媒が含まるようにした。

【0458】

インキュベーションは、約37℃の振盪水浴（総インキュベーション容積0.5mL）で行った。1μMの場合、0、5、10、20、30、60、及び120分後に、氷冷アセトニトリル（0.5mL）を添加してインキュベーションを終了させた。10μMの場合、0、10、30、60、及び120分後に、内部標準（1μg/mLのPsilocin（プシロシン）-d10）を含有する氷冷アセトニトリルを添加することにより、インキュベーションを終了させた。

10

【0459】

試料をボルテックス混合し、約13,000rpmで室温にて10分間遠心分離した。遠心分離後、分析のためにタンパク質を含まない上清を除去した。

【0460】

ブランク対照インキュベーションは、試験物質の代わりにLeibovitz L-15培地を用いて実施した。肝細胞の代わりにLeibovitz L-15培地を用いて実施した細胞対照サンプルはなかった。ブランク対照試料のアリコートを120分で採取し、一方、1μMのインキュベーションについては0、30、及び120で、ならびに10μMのインキュベーションについては0及び120分で細胞なしの対照試料を採取した。

20

【0461】

1μMのインキュベーションは全て二連で実施し、一方で、10μMのインキュベーションは全て一重で実施した。全ての試料は、分析前に-80℃（公称）で保管した。

【0462】

親化合物を保持し、適切なクロマトグラフィー応答を得るように、適切なクロマトグラフィー条件を開発した。10μMで5-MeO-DMTをインキュベートした後に生成された0分、30分、及び120分のインキュベーション試料を、逆相LC-MS分析を用いて分析し、高エネルギー質量スペクトル及び低エネルギー質量スペクトル（MSE）を生成した。試料分析の前に、各試料の100μLアリコートを、室温で窒素の定常流下、ほぼ乾燥するまで蒸発させ、その後、50μLの移動相A（0.1%ギ酸水溶液）で再構成した。各試料（0分、30分、及び120分、10μM）を精密質量LC-MSを用いて分析し、各時点における親化合物の相対レベルを決定し、形成された代謝産物のプロファイルを決定した。適切なブランク試料及び対照試料も分析した。10分及び60分の10μMインキュベーション試料は分析せず、-80℃（公称）で保存した。

30

【0463】

試験物質参照標準との保持時間の比較によって、ならびにスクリーニングソフトウェア（UNIFIバージョン1.9.4）、及びユーザー定義の探索パラメータを使用する、潜在的な代謝産物の正確な質量に基づいて、データを代謝産物の存在について精査した。代謝産物の疑いがあることを確認するためには、構造の説明に使用した試料で検出されたピークの測定した正確な質量は、分子式を確認するために理論質量の5ppm以内でなければならない。

40

【0464】

得られた結果を上表1にまとめる。

【0465】

実施例10-ヒト肝細胞共培養モデルにおける5-メトキシインドール-3-酢酸（5

50

－M I A A）及び5－メトキシトリプトホールの代謝安定性

5－M I A A及び5－メトキシトリプトホールの代謝安定性を、ヒト肝細胞とのH μ r e l 共培養アッセイで調査した（H μ r e l Human P o o l（商標）、V i s i k o l Inc．製の初代肝共培養モデル）。

【0466】

1 μ M及び10 μ Mの初期濃度を使用し、0、1、2、4、8、24、48、及び72時間（h）の時点でサンプリングしてインキュベーションを実行した。試料を、U P L C / Q E－オービトラップ（o r b i t r a p）－M Sを用いて分析した。

【0467】

対応する0分のインキュベーション試料と比較して、H μ r e l 共培養アッセイを用いた各インキュベーション時点後に、試験化合物について検出された残りのL C / M Sピーク面積を以下の表に示す。アッセイ対照ジアゼパムの結果（消失半減期）は、酵素活性が正常レベル内であることを示した。

【0468】

【表10】

表6－0～72時間のインキュベーション後の5－M I A Aの相対的L C / M Sピーク面積。初期の基質濃度は1及び10 μ Mであった（1 μ Mの場合はn＝2、及び10 μ Mの場合はn＝1）。

インキュベーション	0時間、%	1時間、%	2時間、%	4時間、%	8時間、%	24時間、%	48時間、%	72時間、%
1 μ Mの肝細胞	100	98	100	99	95	99	88	82
1 μ Mの間質細胞	100	—	—	103	107	108	111	135
10 μ Mの肝細胞	100	97	100	103	96	96	86	75
10 μ Mの間質細胞	100	—	—	101	106	97	103	115

【表11】

表7－0～72時間のインキュベーション後の5－メトキシトリプトホールの相対的L C / M Sピーク面積。初期の基質濃度は1及び10 μ Mであった（1 μ Mの場合はn＝2、及び10 μ Mの場合はn＝1）。

インキュベーション	0時間、%	1時間、%	2時間、%	4時間、%	8時間、%	24時間、%	48時間、%	72時間、%
1 μ Mの肝細胞	100	79	57	33	10	0	0	0
1 μ Mの間質細胞	100	—	—	97	107	94	102	104
10 μ Mの肝細胞	100	87	81	68	42	1	0	0
10 μ Mの間質細胞	100	—	—	99	105	86	98	104

【0469】

5－M I A Aでは低い代謝ターンオーバーが観察され、72時間の期間後の残存量は、肝細胞の存在下で75～82%であったが、間質細胞対照では消失は観察されなかった。

【0470】

5－メトキシトリプトホールについては、高い代謝ターンオーバーが観察され、肝細胞の存在下では24時間で完全に消失し、間質細胞対照では消失はなかった。

【0471】

ヒト肝細胞及び1 μ Mの試験濃度では、0.15 μ l / 分 / 百万細胞（半減期1540

0分)のインビトロの内因性クリアランスが5-MIAAで得られた一方で、5-メトキシトリプトホールの対応する値は、 $16.2 \mu\text{l}/\text{分}/\text{百万細胞}$ であった(半減期142分)。

【0472】

予測肝抽出率は、5-MIAAが2%、5-メトキシトリプトホールが67%であった。

【0473】

実施例11-5-MIAAの血漿結合

ヒト血漿タンパク質への結合を測定した。報告しているのは、3回の反復試験の非結合画分(fu)、ならびに平均非結合画分、標準偏差、及び平均回収率(%) (表8)である。

【表12】

化合物	複製1	複製2	複製3	平均 fu	SD	平均回収率(%)
5-MIAA	0.499	0.462	0.544	0.502	0.0411	81.4
ワルファリン(対照)	0.0418	0.0356	0.0358	0.0377	0.00352	78.1

【0474】

実施例12-産後うつ病患者に吸入によって投与した5-MeO-DMTの臨床試験

単一群、非盲検臨床試験には、産後うつ病(PPD)と臨床的に診断された成人女性患者15例が参加する。

【0475】

患者は、気化後、吸入を介して1日の個別化5-MeO-DMT投与計画を受ける。

【0476】

より具体的には、患者は、0日目に最大3用量(6mg、12mg、及び18mg)の5-MeO-DMTを受ける。

1. 全ての患者に初回用量6mgの5-MeO-DMTを投薬する。

2. 第2の用量(12mg)は、以下の場合にのみ投与する：

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

b. 試験医師により、6mg用量が安全かつ忍容性が良好であるとされた場合、

c. 前用量によるあらゆる精神活性作用(PsE)が弱まっている場合、及び

d. 投与前のバイタルパラメータ及び1秒努力呼気肺活量(FEV1)が正常範囲内であるか、または正常範囲外であっても試験医師により臨床的に有意でないとされた場合。

3. 同様に、第3の用量(18mg)は、以下の場合にのみ投与する：

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

b. 試験医師により、12mg用量が安全かつ忍容性が良好であるとされた場合、及び

c. 前用量によるあらゆるPsEが弱まっている場合、及び

d. 投与前のバイタルパラメータ及び1秒努力呼気肺活量(FEV1)が正常範囲内であるか、または正常範囲外であっても試験医師により臨床的に有意でないとされた場合。

【0477】

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

【0478】

10

20

30

40

50

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

1. 女性で、スクリーニング時に18歳～45歳（両端を含む）の年齢範囲にある。
2. スクリーニング時にボディマス指数（BMI）が18.5～35 kg/m²（両端を含む）の範囲である。
3. 試験精神科医または登録心理学者によって評価されたPPDの試験基準を満たしている：

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

b. スクリーニング時及び0日目の投薬前にモンゴメリー・アスベルグうつ病評価尺度（MADRS）の総スコアが28以上である。

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

4. 投与前30日間、5-MeO-DMT投与後90日間、完全に禁欲すること（異性間性交を完全に回避すること）または効果の高い（失敗率<1%）医学的に許容される避妊方法を使用することに同意する必要がある。患者は、スクリーニング時及び検査前日（-1日目）に妊娠検査で陰性でなければならない。

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

【0479】

以下の主要除外基準のいずれかを満たす候補患者は、本試験への参加から除外されることになる：

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

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

3. 治験精神科医または登録心理学者の判断下において、病歴、精神医学的評価、ならびにコロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）に基づく自殺念慮及び自殺行動の評価に基づいて、自殺の有意なリスクがある。

4. 投与前14日または5半減期（いずれか長い方）以内に抗うつ薬を服用している（例外：フルオキセチンの場合は過去5週間以内）。

5. 投与前14日または5半減期（いずれか長い方）以内にモノアミンオキシダーゼ阻害剤（MAOI）活性を有する他のいずれかの薬剤を服用している。

6. 過去に、治験責任医師の判断に従う、幻覚性薬物または幻覚薬物（例えば、プシロシビン、Psilocybe spp. マッシュルーム、5-MeO-DMT、DMT、アヤワスカ、LSD、メスカリン）に対する重大な副作用を経験している。

7. 既知のアレルギーもしくは過敏性または5-MeO-DMTに対する任意の他の禁忌を有する。

8. 患者が試験に不適当であると試験医師が判断するもとなる、任意の臨床的に重大な病状（例えば、重度の感染症、肺疾患、管理されていない高血圧、妊娠中または出産後の妊娠高血圧症候群の新たな発症（例えば、妊娠高血圧症、子癇前症、重複子癇前症）、

10

20

30

40

50

管理されていない糖尿病、重度の心血管疾患、重度の肝不全または腎不全、重度の脳障害（発作性疾患、脳卒中、認知症、神経変性疾患、髄膜炎、脳炎、及び意識消失を伴う頭部外傷を含む）を、現在または過去に有している。

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

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

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

12．スクリーニング前6か月以内のDSM－5薬物またはアルコール使用障害の患者。

【0480】

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

【0481】

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

【0482】

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

【0483】

本試験の主要エンドポイントは、7日目に評価したMADRSのベースラインからの変化による5－MeO－DMTの抗うつ効果の評価である。

【0484】

副次的エンドポイントには、以下によって評価される、5－MeO－DMTの抗うつ効果が含まれる。

●5－MeO－DMTの抗うつ効果は、以下によって評価される：

○0日目における試験薬の最終投与2時間後、ならびに1日目及び7日目に、寛解状態（MADRS $\leq$ 10）にある患者の割合、

○0日目における試験薬の最終投与2時間後、及び1日目に評価した、MADRSにおけるベースラインからの変化、

○0日目における試験薬の最終投与2時間後、ならびに1日目及び7日目での反応者（MADRS総スコアにおけるベースラインからの低下率が $\geq$ 50%）の割合、

○0日目の最終試験薬投与2時間後、ならびに1日目及び7日目の臨床全般印象度－重症度尺度（CGI－S）のベースラインからの変化；

●母性機能のパーキン指数（BIMF）総スコア及びサブスケールスコアにおける、7日目までのベースラインからの変化により評価した母性行動に対する効果；

●検査前日（－1日目）、最後の試験薬投与の1時間後、退院時、0日目の夕方、ならびに1日目及び7日目に得た母乳中の5－MeO－DMT及びブフォテニンの曝露；

●試験前日（－1日目）、試験薬の最終投与1時間後、退院時、1日目及び7日目に得た血液中の5－MeO－DMT及びブフォテニンの曝露；

●以下によって評価した5－MeO－DMTの安全性及び忍容性：

○治療により発現した有害事象（TEAE）の報告；

10

20

30

40

50

○ ECG、バイタルサイン、安全性非臨床検査、最大呼気流量測定におけるベースラインからの臨床的に有意な変化、

○ 各投与後（P s Eが弱まった時点及び各試験薬の投与60分後）及び0日目の退院評価の一部としての鎮静評価（Modified Observer's Assessment of Alertness and Sedation scale（改変版、観察者によるアラートネス及び鎮静尺度評価）〔MOAA/S〕）；

○ 0日目、ならびに1日目及び7日目の退院評価の一部として評価した、臨床診断解離性尺度（CADSS）におけるベースラインからの変化；

○ 0日目、ならびに1日目及び7日目の退院評価の一部として評価した、簡易精神症状評価尺度（BPRS）におけるベースラインからの変化、

○ 0日目、ならびに1日目及び7日目の退院評価の一部として評価したベースラインからのC-SSRSの変化；

○ 0日目、ならびに1日目及び7日目の退院評価の一部として評価した、YMRSにおけるベースラインからの変化；

● 各投与の30～60分後、P s Eが弱まった時点で報告された、患者が経験したP s E；

○ 至高体験（PE）の達成（PEスケール総スコア ≥ 75 ）を評価するためのPEスケールを用いたP s E評価；

○ Challenging Experience Questionnaire（挑戦的経験質問票）（CEQ）、

○ Mystical Experience Questionnaire（神秘的経験質問票）（MEQ-30）；

● 試験薬の投与からP s Eが弱まった（試験医師及び患者により点数化される）時点までの時間として定義されるP s Eの持続時間（各投与30～60分後に終わる）。

【0485】

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

【0486】

結果

5-MeO-DMT投与直後の一時的な臨床的に関連しない心拍数及び血圧の上昇を除いて、バイタルパラメータの他の顕著な変化は生じなかった。ECGの評価（投与後3時間）及び安全性非臨床検査（7日）、CADSS（3時間、1日、及び7日）は驚くべきものではなかった。報告された数少ない有害事象（痙攣性左腹部痛及び頭痛、両方とも0日目）は軽度であり、持続時間が短く、試験終了までに自然に解消した。

【0487】

幻覚体験の強度に関して、名目用量6mgでの曝露に応じて達成されたPEスコアの記録は17.3であった。このスコアから、個別化投与計画のデザインに従って、後続の12mgの高用量投与に進む必要性が指し示された。この用量で達成されたPEスコアは85.7であり、 ≥ 75 であったことから、この患者で幻覚至高体験が発現し、IDRが完了したことが示された。

【0488】

重要なことに、本患者では薬物投与2時間後の最も早い評価時点において、MADRSで評価した抑うつ症状の大幅な改善が報告され、その効果は経時的に維持された（表9）。本患者はMADRS反応（ベースラインから少なくとも50%の改善）及びMADRS寛解（MADRS総スコア10以下）の標準的基準も満たした。

10

20

30

40

50

【表 1 3 - 1】

表9 - MADRS/BPRSスコア表

尺度項目	ベー スラ イン	2 時間 (MADRS);退院 (BPRS)	1 日 目	7 日 目	改善		
					2 時 間 ; 退院	1 日 目	7 日 目
MADRS							
悲しみを報告した	4	0	0	0	4	4	4
明らかな悲しみ	5	0	0	0	5	5	5
内的緊張	5	0	0	1	5	5	4
睡眠減少	5	5	0	0	0	5	5
食欲減退	0	0	0	0	0	0	0
集中困難	0	0	0	0	0	0	0
倦怠感	3	0	0	0	3	3	3
感情の消失	3	0	0	0	3	3	3
悲観的思考	4	0	0	0	4	4	4
自殺思考	0	0	0	0	0	0	0
総 MADRS	29	5	0	1	24	29	28
BPRS							
心気症	6	1	1	1	5	5	5
不安	7	1	1	1	6	6	6
情動的引きこもり	5	1	1	1	4	4	4
概念の統合障害	1	1	1	1	0	0	0
罪悪感	6	1	1	1	5	5	5
緊張	6	1	1	1	5	5	5

【表 1 3 - 2】

街奇症及び不自然な姿勢	1	1	1	1	0	0	0
誇大性	1	1	1	1	0	0	0
抑うつ気分	6	1	1	1	5	5	5
敵意	1	1	1	1	0	0	0
猜疑心	1	1	1	1	0	0	0
幻覚による行動	1	1	1	1	0	0	0
運動遅延	1	1	1	1	0	0	0
非協調性	1	1	1	1	0	0	0
異常な思考内容	1	1	1	1	0	0	0
感情鈍麻	1	1	1	1	0	0	0
興奮	2	1	1	1	1	1	1
失見当識	1	1	1	1	0	0	0

【0489】

特に、いくつかのMADRS項目について有意な改善が認められた。その項目については表9で概説している。患者のベースラインスコアは、いくつかの項目に関して症状がないことを反映し（食欲減退、集中困難、自殺思考）、重度の症状を反映するスコアの項目（例えば、睡眠減少、内的緊張）では著しい改善が見られた。

【0490】

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

【0491】

さらに、母性機能の改善は、表10に概説するように、7日目に記録されたBIMFスコアの改善によって証明され、合計スコアは92から105に14%改善した（可能な合計120中）。

10

【0492】

Barkin et al. によって定義されるとおり、母性機能のいくつかの機能的領域も評価した。各機能領域における改善は、表11により詳細に概説される。

【0493】

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

20

【0494】

患者のスコアは治療前に既に比較的高かったことに留意されたい。一部の機能的領域では、スコアは最大値またはそれに近く（表11参照）、そのため療法による改善の範囲は限られていた。

30

40

50

【表 1 4 - 1】

表 1 0 - B I M F スコア表

番号	BIMF 項目	0 日目	7 日目	Δ (7 日目)
1	私は良い母です	6	6	0
2	休息したように感じる	0	2	2
3	自分の赤ん坊に栄養を与えるために選択した方法(哺乳瓶、乳房のいずれか、またはその両方)に満足している	6	6	0
4	自分の赤ん坊と自分は互いを理解している	5	5	0
5	ゆっくりと過ごすことができ、自分の赤ん坊との時間を楽しむことができる。	5	6	1
6	生活の中に、休息が必要なときに赤ん坊の世話をしてくれる信頼できる人がいる	6	6	0
7	信頼できる友人または血縁者に自分の赤ん坊の世話をしてもらうことに抵抗がない(赤ん坊の父親またはパートナーを含んでもよい)	6	6	0
8	成人との意思疎通を十分に得ている	6	6	0
9	他の人から十分な励ましを受けている	5	6	1
10	自分の赤ん坊の世話をする場合、自分自身の感情(直感)を信頼する	5	6	1
11	毎週少しずつ、自分のために何かをする時間をとる	5	6	1
12	自分の赤ん坊の身体的ニーズ(摂食、おむつ交換、医師の確保)を十分に管理している。	6	6	0
13	自分の身体的ニーズ(食事、シャワーなど)を十分に管理している。	4	5	1
14	私は、自分の赤ん坊の健康及び良好な状態について正しい決定を下す	6	6	0

【表 1 4 - 2】

15	自分の赤ん坊と自分は日常生活に慣れつつある	5	6	1
16	(母として)他の人からどのように評価されるかが気になる	3	5	2
17	自分の赤ん坊の世話及びその他の責任を果たすことができる	5	5	0
18	不安または心配が、しばしば自分の母性を妨げる	2	5	3
19	時間が経つにつれて、私は自分の赤ん坊の世話が上達している	0	1	1
20	新たな母として果たす仕事に満足している	6	5	-1
	合計	92	105	13

10

20

30

40

50

【表 1 5】

表 1 1－B I M F 機能領域スコア表

機能的領域	関連する BIMF 項目	スコア				
		可能な 最大値	0 日 目	7 日 目	Δ (7 日 目)	改善%
セルフケア	2、11、13	18	9	13	4	44.44%
乳児ケア	12、14	12	12	12	0	0.00%
母と子の意思疎通	4、5、15	18	15	17	2	13.33%
精神的安定	1、2、3、5、7、 10、11、16、18、 20	60	44	53	9	20.45%
社会的支援	6、8、9	18	17	18	1	5.88%
管理	7、11、13、14、 17、18	36	28	33	5	17.86%
調整	17、19	12	5	6	1	20.00%

10

20

【0 4 9 5】

要約及び結論

A. 6 mg の 5-MeO-DMT、続いて 12 mg の 5-MeO-DMT を吸入により投与する個別化した投与計画は、忍容性が良好であり、産後うつ病と正式に診断された患者において驚くべき非常に重要な臨床反応を誘発した。

B. この臨床反応は、5-MeO-DMT 投与後 2 時間以内に急速に生じる。このような急速な発症は稀であり、三環系抗うつ薬、モノアミン酸化酵素阻害薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRIs)、セロトニン-ノルエピネフリン再取り込み阻害薬 (SNRIs) などを含む従来のクラスの抗うつ薬では見られず、これらは効果を示すまで一般には 4～6 週間かかる。

30

C. 患者は、IDR によると、5-MeO-DMT 投与後 2 時間以内に臨床的寛解を経験した。このことは、産後うつ病に対して承認されているどの治療法よりも、また、これまでに試験された全ての幻覚剤よりも非常に優れている。

D. 有意な臨床反応が 7 日間の追跡調査期間にわたって持続したが、5-MeO-DMT は 1 回投与しただけであり、この時間枠において、もはや体内には有効に存在しない (上記実施例 6 の薬物動態データを参照のこと)。この観察により、5-MeO-DMT の優れた臨床プロファイルが支持され、投与間隔を都合よくすることができる。

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

40

F. 抗うつ効果に加えて、セルフケア、精神的安定及び管理など、BIMF を使用して評価される、母性機能を評価するエンドポイントは、プラスの影響を受けた。これは、中核的うつ病症状の改善だけでなく、PPD に苦しむ患者に対する 5-MeO-DMT の追加の利点を裏付ける。

【0 4 9 6】

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

50

【0497】

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

【0498】

実施例13－産後うつ病患者に静脈内注射により投与した5-MeO-DMTの臨床試験－予言的な実施例

臨床試験には、産後うつ病（PPD）と臨床的に診断された成人女性患者が参加する。

【0499】

患者は、静脈内注射によって1日の個別化5-MeO-DMT投与計画を受ける。5-MeO-DMTは、その臭化水素酸塩及び静脈内注射用の製剤の形態で提供される。下記で言及される5-MeO-DMTの投与量は、遊離塩基の重量量に関連し、5-MeO-DMTの臭化水素酸塩の投与量は、等モル量が使用されると仮定して計算され得ることが理解される。

【0500】

より具体的には、患者は、0日目に最大3用量（2mg、5mg、及び8mg）の5-MeO-DMTを受ける。

1. 全ての患者に初回用量2mgの5-MeO-DMTを投薬する。

2. 第2の用量（5mg）は、以下の場合にのみ投与する：

a. 2mg投与後に至高体験（総スコア ≥ 75 ）が達成されなかった場合、及び

b. 試験医師により、2mg用量が安全かつ忍容性が良好であるとされた場合、

c. 前用量によるあらゆる精神活性作用（PSE）が弱まっている場合、及び

d. 投与前のバイタルパラメータ及び1秒努力呼気肺活量（FEV1）が正常範囲内であるか、または正常範囲外であっても試験医師により臨床的に有意でないとされた場合。

3. 同様に、第3の用量（8mg）は、以下の場合にのみ投与する：

a. 5mg投与後に至高体験（総スコア ≥ 75 ）が達成されなかった場合、及び

b. 試験医師により、5mg用量が安全かつ忍容性が良好であるとされた場合、

c. 前用量によるあらゆるPSEが弱まっている場合、及び

d. 投与前のバイタルパラメータ及び1秒努力呼気肺活量（FEV1）が正常範囲内であるか、または正常範囲外であっても試験医師により臨床的に有意でないとされた場合。

【0501】

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

【0502】

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

1. 女性で、スクリーニング時に18歳～45歳（両端を含む）の年齢範囲にある。

2. スクリーニング時にボディマス指数（BMI）が $18.5 \sim 35 \text{ kg/m}^2$ （両端を含む）の範囲である。

3. 試験精神科医または登録心理学者によって評価されたPPDの試験基準を満たしている：

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

b. スクリーニング時及び0日目の投薬前にモンゴメリー・アスベルグうつ病評価尺度（MADRS）の総スコアが28以上である。

6. スクリーニング時に授乳を中止していなければならないこと、またはスクリーニング時でもまだ授乳中もしくは能動的に母乳育児中である場合、0日目の試験薬投与の直前

10

20

30

40

50

から最終投与後24時間に至るまで、一時的に母乳育児を中止し、その24時間の間、母乳全ての搾乳及び廃棄は必要に応じて行うが、母乳育児を再開する前に、最終投与後2.5時間及び最終投与後24時間の時点での搾乳／廃棄を組み入れる必要があることに同意しなければならない。

4. 投与前30日間、5-MeO-DMT投与後90日間、完全に禁欲すること（異性間性交を完全に回避すること）または効果の高い（失敗率<1%）医学的に許容される避妊方法を使用することに同意する必要がある。患者は、スクリーニング時及び検査前日（-1日目）に妊娠検査で陰性でなければならない。

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

10

【0503】

以下の主要除外基準のいずれかを満たす候補患者は、本試験への参加から除外されることになる：

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

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

20

3. 治験精神科医または登録心理学者の判断下において、病歴、精神医学的評価、ならびにコロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）に基づく自殺念慮及び自殺行動の評価に基づいて、自殺の有意なリスクがある。

4. 投与前14日または5半減期（いずれか長い方）以内に抗うつ薬を服用している（例外：フルオキセチンの場合は過去5週間以内）。

5. 投与前14日または5半減期（いずれか長い方）以内にモノアミンオキシダーゼ阻害剤（MAOI）活性を有する他のいずれかの薬剤を服用している。

6. 過去に、治験責任医師の判断に従う、幻覚性薬物または幻覚薬物（例えば、プシロシビン、Psilocybe spp. マッシュルーム、5-MeO-DMT、DMT、アヤワスカ、LSD、メスカリン）に対する重大な副作用を経験している。

30

7. 既知のアレルギーもしくは過敏性または5-MeO-DMTに対する任意の他の禁忌を有する。

8. 患者が試験に不適当であると試験医師が判断するものになる、任意の臨床的に重大な病状（例えば、重度の感染症、肺疾患、管理されていない高血圧、妊娠中または出産後の妊娠高血圧症候群の新たな発症（例えば、妊娠高血圧症、子癇前症、重複子癇前症）、管理されていない糖尿病、重度の心血管疾患、重度の肝不全または腎不全、重度の脳障害（発作性疾患、脳卒中、認知症、神経変性疾患、髄膜炎、脳炎、及び意識消失を伴う頭部外傷を含む）を、現在または過去に有している。

40

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

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

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

12. スクリーニング前6か月以内のDSM-5薬物またはアルコール使用障害の患者。

【0504】

50

本試験の主目的は、PPDを有する成人女性患者における、2mg、5mg、及び8mgの5-MeO-DMTの1日の個別化投与計画において抗うつ効果の発現及び7日間の持続性を決定することである。

【0505】

副次的目的は、PPDを有する成人女性患者における、2mg、5mg及び8mgの5-MeO-DMTでの1日の個別化投与計画で、抗うつ効果、抗不安効果、母性行動に対する効果、安全性及び忍容性、精神活性作用(PsE)の強度及び持続時間、認知の転帰に対する影響を決定することである。

【0506】

探索的目的は、PPDを有する成人女性患者において、2mg、5mg及び8mgの5-MeO-DMTでの1日IDRで用量を投与した後、母乳、血液及び尿中の5-MeO-DMT及び代謝産物(ブフォテニン及び5-メトキシインドール-3-酢酸(5-MIAA))の量を、LC/MS/MSで測定することによって決定することである(代謝産物の同定スクリーニングは必要に応じて実施され得る)。

【0507】

本試験の主要エンドポイントは、7日目に評価したMADRSのベースラインからの変化による5-MeO-DMTの抗うつ効果の評価である。

【0508】

副次的エンドポイントには、以下によって評価される、5-MeO-DMTの抗うつ効果が含まれる。

- 5-MeO-DMTの抗うつ効果は、以下によって評価される：

○ 0日目における試験薬の最終投与2時間後、ならびに1日目及び7日目に、寛解状態(MADRS $\leq$ 10)にある患者の割合、

○ 0日目における試験薬の最終投与2時間後、及び1日目に評価した、MADRSにおけるベースラインからの変化、

○ 0日目における試験薬の最終投与2時間後、ならびに1日目及び7日目での反応者(MADRS総スコアにおけるベースラインからの低下率が $\geq$ 50%)の割合、

○ 0日目の最終試験薬投与2時間後、ならびに1日目及び7日目の臨床全般印象度-重症度尺度(CGIES)のベースラインからの変化；

● 母性機能のバーキン指数(BIMF)総スコア及びサブスケールスコアにおける、7日目までのベースラインからの変化により評価した母性行動に対する効果；

● 検査前日(-1日目)、最後の試験薬投与の1時間後、退院時、0日目の夕方、ならびに1日目及び7日目に得た母乳中の5-MeO-DMT及びブフォテニンの曝露；

● 試験前日(-1日目)、試験薬の最終投与1時間後、退院時、1日目及び7日目に得た血液中の5-MeO-DMT及びブフォテニンの曝露；

- 以下によって評価した5-MeO-DMTの安全性及び忍容性：

○ 治療により発現した有害事象(TEAE)の報告；

○ ECG、バイタルサイン、安全性非臨床検査、最大呼気流量測定におけるベースラインからの臨床的に有意な変化；

○ 各投与後(PsEが弱まった時、及び各試験薬投与の60分後)に、かつ0日目の退院評価の一部として、鎮静の評価(Modified Observer's Assessment of Alertness and Sedation scale(改変版、観察者によるアラートネス及び鎮静尺度評価)[MOAA/S])；

○ 0日目、1日目及び7日目の退院評価の一部として評価した臨床診断解離性尺度(CADSS)のベースラインからの変化；

○ 0日目、ならびに1日目及び7日目の退院評価の一部として評価した、簡易精神症状評価尺度(BPRS)におけるベースラインからの変化、

○ 0日目、ならびに1日目及び7日目の退院評価の一部として評価したベースラインからのC-SSRSの変化；

○ 0日目、ならびに1日目及び7日目の退院評価の一部として評価した、YMRSに

10

20

30

40

50

おけるベースラインからの変化；

●各投与の30～60分後、P s Eが弱まった時点で報告された、患者が経験したP s E；

○至高体験（P E）の達成（P Eスケール総スコア ≥ 75 ）を評価するためのP Eスケールを用いたP s E評価；

○Challenging Experience Questionnaire（挑戦的経験質問票）（CEQ）；

○Mystical Experience Questionnaire（神秘的経験質問票）（MEQ-30）；

●試験薬の投与からP s Eが弱まった（試験医師及び患者により点数化される）時点までの時間として定義されるP s Eの持続時間（各投与30～60分後に終わる）。 10

【0509】

実施例14－産後うつ病患者に静脈内注射により投与した5-MeO-DMTの臨床試験－予言的な実施例

臨床試験には、産後うつ病（PPD）と臨床的に診断された成人女性患者が参加する。

【0510】

患者は、静脈内注射によって1日の個別化5-MeO-DMT投与計画を受ける。5-MeO-DMTは、その臭化水素酸塩及び静脈内注射用の製剤の形態で提供される。下記で言及される5-MeO-DMTの投与量は、遊離塩基の重量量に関連し、5-MeO-DMTの臭化水素酸塩の投与量は、等モル量が使用されると仮定して計算され得ることが理解される。 20

【0511】

より具体的には、患者は、0日目に最大3用量（1mg、2mg、及び3mg）の5-MeO-DMTを受ける。

1. 全ての患者に初回用量1mgの5-MeO-DMTを投薬する。

2. 第2の用量（2mg）は、以下の場合にのみ投与する：

a. 1mg投与後に至高体験（総スコア ≥ 75 ）が達成されなかった場合、及び

b. 試験医師により、1mg用量が安全かつ忍容性が良好であるとされた場合、

c. 前用量によるあらゆる精神活性作用（P s E）が弱まっている場合、及び

d. 投与前のバイタルパラメータ及び1秒努力呼気肺活量（FEV1）が正常範囲内であるか、または正常範囲外であっても試験医師により臨床的に有意でないとされた場合 30

3. 同様に、第3の用量（3mg）は、以下の場合にのみ投与する：

a. 2mg投与後に至高体験（総スコア ≥ 75 ）が達成されなかった場合、及び

b. 試験医師により、2mg用量が安全かつ忍容性が良好であるとされた場合、

c. 前用量によるあらゆるP s Eが弱まっている場合、及び

d. 投与前のバイタルパラメータ及び1秒努力呼気肺活量（FEV1）が正常範囲内であるか、または正常範囲外であっても試験医師により臨床的に有意でないとされた場合 40

【0512】

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

【0513】

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

1. 女性で、スクリーニング時に18歳～45歳（両端を含む）の年齢範囲にある。

2. スクリーニング時にボディマス指数（BMI）が $18.5 \sim 35 \text{ kg/m}^2$ （両端を含む）の範囲である。

3. 試験精神科医または登録心理学者によって評価されたPPDの試験基準を満たしている： 50

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

b. スクリーニング時及び0日目の投薬前にモンゴメリー・アスベルグうつ病評価尺度 (MADRS) の総スコアが28以上である。

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

4. 投与前30日間、5-MeO-DMT投与後90日間、完全に禁欲すること (異性間性交を完全に回避すること) または効果の高い (失敗率<1%) 医学的に許容される避妊方法を使用することに同意する必要がある。患者は、スクリーニング時及び検査前日 (-1日目) に妊娠検査で陰性でなければならない。

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

【0514】

以下の主要除外基準のいずれかを満たす候補患者は、本試験への参加から除外されることになる：

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

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

3. 治験精神科医または登録心理学者の判断下において、病歴、精神医学的評価、ならびにコロンビア自殺重症度評価尺度 (C-SSRS) に基づく自殺念慮及び自殺行動の評価に基づいて、自殺の有意なリスクがある。

4. 投与前14日または5半減期 (いずれか長い方) 以内に抗うつ薬を服用している (例外：フルオキセチンの場合は過去5週間以内)。

5. 投与前14日または5半減期 (いずれか長い方) 以内にモノアミンオキシダーゼ阻害剤 (MAOI) 活性を有する他のいずれかの薬剤を服用している。

6. 過去に、治験責任医師の判断に従う、幻覚性薬物または幻覚薬物 (例えば、プシロシビン、Psilocybe spp. マッシュルーム、5-MeO-DMT、DMT、アヤワスカ、LSD、メスカリン) に対する重大な副作用を経験している。

7. 既知のアレルギーもしくは過敏性または5-MeO-DMTに対する任意の他の禁忌を有する。

8. 患者が試験に不適当であると試験医師が判断するものになる、任意の臨床的に重大な病状 (例えば、重度の感染症、肺疾患、管理されていない高血圧、妊娠中または出産後の妊娠高血圧症候群の新たな発症 (例えば、妊娠高血圧症、子癇前症、重複子癇前症)、管理されていない糖尿病、重度の心血管疾患、重度の肝不全または腎不全、重度の脳障害 (発作性疾患、脳卒中、認知症、神経変性疾患、髄膜炎、脳炎、及び意識消失を伴う頭部外傷を含む)) を、現在または過去に有している。

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

10. 患者が試験に不適当であると試験医師が判断するものになる、身体検査、バイタ

10

20

30

40

50

ルサイン、ECG、または臨床検査パラメータにおける臨床的に重大な異常がある。

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

12. スクリーニング前6か月以内のDSM-5薬物またはアルコール使用障害の患者。

【0515】

本試験の主目的は、成人、女性の患者（PPD患者）における、1mg、2mg、及び3mgの5-MeO-DMTの1日の個別化投与計画において抗うつ効果の発現及び7日間の持続性を決定することである。

10

【0516】

副次的目的は、PPDを有する成人女性患者における、1mg、2mg及び3mgの5-MeO-DMTでの1日の個別化投与計画で、抗うつ効果、抗不安効果、母性行動に対する効果、安全性及び忍容性、精神活性作用（PSE）の強度及び持続時間、認知の転帰に対する影響を決定することである。

【0517】

探索的目的は、PPDを有する成人女性患者において、1mg、2mg及び3mgの5-MeO-DMTでの1日IDRで用量を投与した後、母乳、血液及び尿中の5-MeO-DMT及び代謝産物（ブフォテニン及び5-メトキシインドール-3-酢酸（5-MIAA））の量を、LC/MS/MSで測定することによって決定することである（代謝産物の同定スクリーニングは必要に応じて実施され得る）。

20

【0518】

本試験の主要エンドポイントは、7日目に評価したMADRSのベースラインからの変化による5-MeO-DMTの抗うつ効果の評価である。

【0519】

副次的エンドポイントには、以下によって評価される、5-MeO-DMTの抗うつ効果が含まれる。

●5-MeO-DMTの抗うつ効果は、以下によって評価される：

○0日目における試験薬の最終投与2時間後、ならびに1日目及び7日目に、寛解状態（MADRS ≤ 10）にある患者の割合；

30

○0日目における試験薬の最終投与2時間後、及び1日目に評価した、MADRSにおけるベースラインからの変化；

○0日目における試験薬の最終投与2時間後、ならびに1日目及び7日目での反応者（MADRS総スコアにおけるベースラインからの低下率が ≥ 50%）の割合；

○0日目の最終試験薬投与2時間後、ならびに1日目及び7日目の臨床全般印象度-重症度尺度（CGI-S）のベースラインからの変化；

●母性機能のバーキン指数（BIMF）総スコア及びサブスケールスコアにおける、7日目までのベースラインからの変化により評価した母性行動に対する効果；

●検査前日（-1日目）、最後の試験薬投与の1時間後、退院時、0日目の夕方、ならびに1日目及び7日目に得た母乳中の5-MeO-DMT及びブフォテニンの曝露；

40

●試験前日（-1日目）、試験薬の最終投与1時間後、退院時、1日目及び7日目に得た血液中の5-MeO-DMT及びブフォテニンの曝露；

●以下によって評価した5-MeO-DMTの安全性及び忍容性：

○治療により発現した有害事象（TEAE）の報告；

○ECG、バイタルサイン、安全性非臨床検査、最大呼気流量測定におけるベースラインからの臨床的に有意な変化、

○各投与後（PSEが弱まった時点及び各試験薬の投与60分後）及び0日目の退院評価の一部としての鎮静評価（Modified Observer's Assessment of Alertness and Sedation scale（改変版、観察者によるアラートネス及び鎮静尺度評価）[MOAA/S]）；

50

○0日目、ならびに1日目及び7日目の退院評価の一部として評価した、臨床診断解離性尺度(CADSS)におけるベースラインからの変化；

○0日目、ならびに1日目及び7日目の退院評価の一部として評価した、簡易精神症状評価尺度(BPRS)におけるベースラインからの変化、

○0日目、ならびに1日目及び7日目の退院評価の一部として評価したベースラインからのC-SSRSの変化；

○0日目、ならびに1日目及び7日目の退院評価の一部として評価した、YMRSにおけるベースラインからの変化；

●各投与の30～60分後、P s Eが弱まった時点で報告された、患者が経験したP s E；

○至高体験(P E)の達成(P Eスケール総スコア ≥ 75)を評価するためのP Eスケールを用いたP s E評価；

○Challenging Experience Questionnaire (挑戦的経験質問票)(CEQ)；

○Mystical Experience Questionnaire (神秘的経験質問票)(MEQ-30)；

●試験薬の投与からP s Eが弱まった(試験医師及び患者により点数化される)時点までの時間として定義されるP s Eの持続時間(各投与30～60分後に終わる)。

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/057874

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. **A61K31/4045 A61K9/00 A61P25/24**
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2020/169851 A1 (GH RES LIMITED [IE]) 27 August 2020 (2020-08-27)	1-47
Y	page 1, last two paragraphs - page 2, paragraph 6 page 13, paragraph 3 example 2 claims	1-47
Y	----- US 2022/062238 A1 (LAYZELL MARIE CLAIRE [GB] ET AL) 3 March 2022 (2022-03-03) page 1, paragraph 0006 page 5, paragraph 0080-0083 page 7, paragraph 0093 page 11, paragraph 0140 ----- -/--	1-47

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 June 2023

Date of mailing of the international search report

29/06/2023

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rodríguez-Palmero, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/057874

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	UTHAUG MALIN V. ET AL: "A comparison of reactivation experiences following vaporization and intramuscular injection (IM) of synthetic 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine (5-MeO-DMT) in a naturalistic setting", JOURNAL OF PSYCHEDELIC STUDIES, vol. 4, no. 2, 26 March 2020 (2020-03-26), pages 104-113, XP093055117, DOI: 10.1556/2054.2020.00123 abstract page 105, column 1, paragraph 1 -----	1-47

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2023/057874

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020169851 A1	27-08-2020	AU 2020225766 A1	19-08-2021
		CA 3130180 A1	27-08-2020
		CL 2021002173 A1	28-01-2022
		CN 114423422 A	29-04-2022
		CO 2021010883 A2	17-01-2022
		CR 20210436 A	02-11-2021
		DO P2021000175 A	21-11-2021
		EA 202192319 A1	21-12-2021
		EP 3927338 A1	29-12-2021
		IL 285539 A	30-09-2021
		JP 2022522659 A	20-04-2022
		KR 20210154967 A	21-12-2021
		MA 55022 A	29-12-2021
		NI 202100074 A	06-12-2021
		PE 20220001 A1	05-01-2022
		US 2022031662 A1	03-02-2022
		WO 2020169851 A1	27-08-2020
US 2022062238 A1	03-03-2022	US 2022062238 A1	03-03-2022
		US 2022313660 A1	06-10-2022

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(32)優先日 令和5年1月30日(2023.1.30)

(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)

(31)優先権主張番号 23154014.7

(32)優先日 令和5年1月30日(2023.1.30)

(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)

(81)指定国・地域 AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. テフロン

(72)発明者 コナー・パーク

アイルランド・D 0 2 ・ R Y 9 5 ・ ダブリン・2 ・ ドーソン・ストリート・ジョシュア・ドーソン・ハウス

(72)発明者 ニーシャ・ガフニー

アイルランド・D 0 2 ・ R Y 9 5 ・ ダブリン・2 ・ ドーソン・ストリート・ジョシュア・ドーソン・ハウス

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC13 MA01 MA04 MA65 MA66 NA14 NA20
ZA12