

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-511081
(P2025-511081A)

(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 209/16 (2006.01)		C 0 7 D 209/16		4 C 0 7 6	
A 6 1 K 31/4045(2006.01)		A 6 1 K 31/4045		4 C 0 8 6	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)		A 6 1 P 11/00			
A 6 1 P 25/00 (2006.01)		A 6 1 P 25/00			
A 6 1 P 25/20 (2006.01)		A 6 1 P 25/20			
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全156頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-557755(P2024-557755)	(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11月26日(2024.11.26)		リミテッド		
(86)国際出願番号	PCT/EP2023/057827		アイルランド・D O 2・R Y 9 5・ダブ		
(87)国際公開番号	WO2023/186797		リン・2・ドーソン・ストリート・ジョ		
(87)国際公開日	令和5年10月5日(2023.10.5)		シュア・ドーソン・ハウス		
(31)優先権主張番号	22000083.0	(74)代理人	100108453		
(32)優先日	令和4年3月27日(2022.3.27)		弁理士 村山 靖彦		
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)	(74)代理人	100188558		
			弁理士 飯田 雅人		
(31)優先権主張番号	22000086.3	(74)代理人	100110364		
(32)優先日	令和4年3月27日(2022.3.27)		弁理士 実広 信哉		
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)	(72)発明者	タイス・ターヴィ		
			ドイツ・1 0 1 1 9・ベルリン・クリス		
(31)優先権主張番号	23153939.6		ティーネンシュトラッセ・3 3		
		最終頁に続く		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 睡眠障害の治療における使用のための5-MeO-DMT

(57)【要約】

睡眠障害を有する患者の治療において、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使用される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

睡眠障害を有する患者の治療に使用するための 5-メトキシ-N,N-ジメチルトリプタミン (5-MeO-DMT) またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

前記睡眠障害が不眠症である、請求項 1 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

前記睡眠障害が過眠症である、請求項 1 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

前記睡眠障害が概日リズム障害である、請求項 1 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

前記睡眠障害がパラソムニアである、請求項 1 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

前記睡眠障害が睡眠関連呼吸障害である、請求項 1 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

前記睡眠障害が睡眠関連運動障害である、請求項 1 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

前記睡眠障害が突発性睡眠障害である、請求項 1 ~ 7 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

前記患者が、前記睡眠障害を伴う精神疾患または神経系疾患を有する、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。

【請求項 10】

精神疾患または神経系疾患を有する前記患者が、前記障害の治療抵抗性の形態を有する、請求項 9 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

前記患者が、前記睡眠障害を伴ううつ病エピソードを特徴とする疾患を有する、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。

【請求項 12】

前記患者が、前記障害の治療抵抗性の形態を有するうつ病エピソードを特徴とする疾患を有する、請求項 11 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 13】

前記患者が、前記睡眠障害を伴う大うつ病性障害 (MDD) 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。

【請求項 14】

MDD を有する前記患者が、前記障害の治療抵抗性の形態を有する、請求項 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。

【請求項 15】

前記患者が、前記睡眠障害を伴う産後うつ病 (PPD) 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。

【請求項 16】

PPD を有する前記患者が、前記障害の治療抵抗性の形態を有する、請求項 15 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

10

20

30

40

50

【請求項 17】

前記患者が、低下した母性機能状態をさらに有する、請求項 15 または 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。

【請求項 18】

前記患者が、80 点以下、例えば 65 点以下の Barkin Index of Maternal Functioning (母性機能状態のバーキン指数) (BIMF) スコアを有する、請求項 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】

前記治療が、母性機能状態を改善する、請求項 17 または 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。

10

【請求項 20】

前記母性機能状態の改善が、10% 以上、好ましくは 20% 以上の BIMF の合計点の改善に反映される、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】

前記母性機能状態の改善が、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、14 日目、及び／または 28 日目の BIMF の合計点の改善に少なくとも反映される、請求項 19 または 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。

20

【請求項 22】

前記 BIMF の合計点の改善に少なくとも反映される前記母性機能状態の改善が、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 6 日以内に生じ、少なくとも前記 BIMF の合計点の改善に反映される、前記母性機能状態の改善は、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少なくとも 14 日後まで、より好ましくは 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 28 日後まで持続する、請求項 19 または 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 23】

前記患者が、前記睡眠障害を伴う双極性障害を有する、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。

30

【請求項 24】

前記患者が、前記睡眠障害を伴う双極 II 型障害を有する、請求項 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】

前記患者が、前記睡眠障害を伴う双極 I 型障害を有する、請求項 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 26】

前記患者が、現在の大うつ病エピソードを有する、請求項 23 または 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。

40

【請求項 27】

双極性障害を有する前記患者が、前記障害の治療抵抗性の形態を有する、請求項 23 または 26 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 28】

前記患者が、前記睡眠障害を伴う季節性情動障害を有する、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。

【請求項 29】

季節性情動障害を有する前記患者が、前記障害の治療抵抗性の形態を有する、請求項 28 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 30】

50

前記患者が、前記睡眠障害を伴う持続性抑うつ障害を有する、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。

【請求項 3 1】

持続性抑うつ障害を有する前記患者が、前記障害の治療抵抗性の形態を有する、請求項 3 0 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 2】

前記患者が、前記睡眠障害を伴う不安障害を有する、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。

【請求項 3 3】

不安障害を有する前記患者が、前記障害の治療抵抗性の形態を有する、請求項 3 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。

10

【請求項 3 4】

前記患者が、前記睡眠障害を伴う分離不安障害を有する、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。

【請求項 3 5】

分離不安障害を有する前記患者が、前記障害の治療抵抗性の形態を有する、請求項 3 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 3 6】

前記患者が、前記睡眠障害を伴う広場恐怖症を有する、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。

20

【請求項 3 7】

広場恐怖症を有する前記患者が、前記障害の治療抵抗性の形態を有する、請求項 3 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 3 8】

前記患者が、前記睡眠障害を伴う全般性不安障害 (GAD) 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。

【請求項 3 9】

GAD を有する前記患者が、前記障害の治療抵抗性の形態を有する、請求項 3 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 4 0】

30

前記患者が、前記睡眠障害を伴う社交不安障害 (SAD) 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。

【請求項 4 1】

SAD を有する前記患者が、前記障害の治療抵抗性の形態を有する、請求項 4 0 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 2】

前記患者が、前記睡眠障害を伴うパニック障害を有する、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。

【請求項 4 3】

パニック障害を有する前記患者が、前記障害の治療抵抗性の形態を有する、請求項 4 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。

40

【請求項 4 4】

前記患者が、前記睡眠障害を伴う恐怖症を有する、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。

【請求項 4 5】

恐怖症を有する前記患者が、前記障害の治療抵抗性の形態を有する、請求項 4 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 4 6】

前記患者が、前記睡眠障害を伴う物質／薬剤誘発性不安障害を有する、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。

50

【請求項 47】

物質／薬剤誘発性不安障害を有する前記患者が、前記障害の治療抵抗性の形態を有する、請求項 46 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 48】

前記患者が、前記睡眠障害を伴う身体症状障害を有する、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。

【請求項 49】

身体症状障害を有する前記患者が、前記障害の治療抵抗性の形態を有する、請求項 48 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 50】

前記患者が、前記睡眠障害を伴う強迫性障害または関連障害を有する、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。

【請求項 51】

前記強迫性障害または関連障害が、強迫性障害（OCD）である、請求項 50 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 52】

前記患者が、前記障害の治療抵抗性の形態を有する、請求項 50 または 51 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 53】

前記患者が、前記睡眠障害を伴う身体醜形障害（BDD）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。

20

【請求項 54】

身体醜形障害（BDD）を有する前記患者が、前記障害の治療抵抗性の形態を有する、請求項 53 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 55】

前記患者が、前記睡眠障害を伴う心的外傷後ストレス障害（PTSD）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。

【請求項 56】

PTSD を有する前記患者が、前記障害の治療抵抗性の形態を有する、請求項 55 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 57】

前記患者が、前記睡眠障害を伴う疼痛障害を有する、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。

【請求項 58】

前記患者が、前記睡眠障害を伴う慢性疼痛を有する、請求項 57 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 59】

前記患者が、前記障害の治療抵抗性の形態を有する、請求項 57 または 58 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 60】

前記患者が、前記睡眠障害を伴う線維筋痛症を有する、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。

【請求項 61】

前記患者が、前記睡眠障害を伴う偏頭痛を有する、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。

【請求項 62】

前記患者が、前記睡眠障害を伴う精神活性物質の使用による精神的及び行動的障害を有する、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。

50

【請求項 6 3】

前記患者が、前記睡眠障害を伴う物質使用障害（SUD）を有する、請求項 6 2 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6 4】

前記患者が、前記障害の治療抵抗性の形態を有する、請求項 6 2 または 6 3 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6 5】

前記患者が、前記睡眠障害を伴う精神病性障害を有する、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。

【請求項 6 6】

精神病性障害を有する前記患者が、前記障害の治療抵抗性の形態を有する、請求項 6 5 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6 7】

前記患者が、前記睡眠障害を伴う統合失調症を有する、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。

【請求項 6 8】

統合失調症を有する前記患者が、前記障害の治療抵抗性の形態を有する、請求項 6 7 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6 9】

前記患者が、前記睡眠障害を伴うハンチントン病を有する、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。

【請求項 7 0】

前記患者が、前記睡眠障害を伴うパーキンソン病を有する、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。

【請求項 7 1】

前記患者が、前記睡眠障害を伴う認知症を有する、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。

【請求項 7 2】

前記患者が、前記睡眠障害を伴うアルツハイマー型認知症を有する、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。

【請求項 7 3】

前記患者が、前記睡眠障害を伴うパーキンソン病性認知症を有する、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。

【請求項 7 4】

前記患者が、前記睡眠障害を伴うレビー小体型認知症を有する、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。

【請求項 7 5】

前記患者が、前記睡眠障害を伴う血管性認知症を有する、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。

【請求項 7 6】

前記患者が、前記睡眠障害を伴う前頭側頭型認知症を有する、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。

【請求項 7 7】

前記患者が、前記睡眠障害を伴う摂食障害を有する、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。

【請求項 7 8】

摂食障害を有する前記患者が、前記障害の治療抵抗性の形態を有する、請求項 7 7 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7 9】

前記患者が、前記睡眠障害を伴う注意欠陥多動性障害（ADHD）を有する、請求項 1

10

20

30

40

50

に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 80】

ADHD を有する前記患者が、前記障害の治療抵抗性の形態を有する、請求項 79 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 81】

前記患者が、前記睡眠障害を伴うパーソナリティ障害を有する、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。

【請求項 82】

前記患者が、前記睡眠障害を伴う統合失調型パーソナリティ障害を有する、請求項 81 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 83】

前記患者が、前記障害の治療抵抗性の形態を有する、請求項 81 または 82 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 84】

前記患者が、前記睡眠障害を伴う境界性パーソナリティ障害 (BPD) 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。

【請求項 85】

BPD を有する前記患者が、前記障害の治療抵抗性の形態を有する、請求項 84 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 86】

20

前記患者が、前記睡眠障害を伴う自閉スペクトラム症 (ASD) 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。

【請求項 87】

前記患者が、前記睡眠障害を伴う慢性疲労症候群を有する、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。

【請求項 88】

慢性疲労症候群を有する前記患者が、前記障害の治療抵抗性の形態を有する、請求項 87 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 89】

前記睡眠障害が外傷性脳損傷によるものである、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。

30

【請求項 90】

前記睡眠障害が HIV 感染によるものである、請求項 1 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 91】

前記睡眠障害がコロナ後遺症によるものである、請求項 1 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 92】

前記治療が前記睡眠障害を軽減または解消する、請求項 1 ~ 91 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 93】

前記睡眠障害の軽減または解消が、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 時間後)、7 日目、14 日目、及び／または 28 日目に観察される、請求項 92 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 94】

前記睡眠障害の軽減または消失は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約 24 時間後以内に生じ、かつ前記睡眠障害の軽減または解消は、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、詳細には 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与

50

してから少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する、請求項92に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項95】

前記睡眠障害の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する、請求項92に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項96】

前記治療が、睡眠障害も伴う患者における前記診断された疾患の改善をもたらす、請求項9～95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97】

臨床全般印象度－重症度（CGI－S）スコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における前記診断された疾患の改善が、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、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日目に観察される、請求項96に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項98】

臨床全般印象度－重症度（CGI－S）スコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における前記診断された疾患の改善が、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時間以内に生じ、かつ臨床全般印象度－重症度（CGI－S）スコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における前記診断された疾患の改善が、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、詳細には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14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する、請求項96に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項99】

臨床全般印象度－重症度（CGI－S）スコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における前記診断された疾患の改善が、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日目に観察され、好ましくは少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する、請求項96に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項100】

前記5-MeO-DMTまたはその塩が、前記患者に至高サイケデリック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1～99に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項101】

約4mg～約20mgの投与量の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1～100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102】

約6mg、もしくは約12mg、もしくは約18mgの投与量が投与されるか、または5-MeO-DMTの代わりに等モル量の前記薬学的に許容される塩が投与される、請求項1～100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103】

前記5-MeO-DMTまたはその塩が第1の投与において第1の投与量で投与され、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、前記後続の各投与では、前記患者が至高サイケデリック体験を経験しない限り、前の投与よりも多

50

い投与量が使用される、請求項 1～101 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 104】

前記 5-MeO-DMT が第 1 の投与においては約 2 mg ～約 8 mg の投与量で投与され、次いで、前記患者が至高サイケデリック体験を既に経験していない限り、第 2 の投与において約 8 mg ～約 14 mg の投与量に増加され、次いで、前記患者が至高サイケデリック体験を既に経験していない限り、第 3 の投与において約 14 mg ～約 20 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 1～103 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 105】

前記 5-MeO-DMT の第 1 の投与量が約 6 mg であり、前記 5-MeO-DMT の第 2 の投与量が約 12 mg であり、前記 5-MeO-DMT の第 3 の投与量が約 18 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 104 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 106】

2 回の投与間の間隔が、1 時間以上かつ 24 時間以下、例えば約 1～4 時間、好ましくは 1～2 時間である、請求項 103～105 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 107】

前記至高サイケデリック体験の発現が、30 項目の改訂版 *Mystical Experience Questionnaire* (MEQ30) の 4 つの下位尺度 (神秘的、肯定的な気分、時間及び空間の超越、ならびに言いようのなさ) の各々において、最大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 *Altered States of Consciousness* (ASC) 質問票の *Oceanic Boundlessness* (OBN) 次元において、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 100～106 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 108】

前記至高サイケデリック体験の発現が、*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 107 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 109】

前記 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩が、吸入によって、または鼻腔投与、頬側投与もしくは舌下投与により投与される、請求項 1～108 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 110】

5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩がエアロゾルの形態で投与され、前記エアロゾルは、(a) 薬学的に許容される気体、(b) 5-メトキシー-N, N-ジメチルトリプタミン (5-MeO-DMT) またはその薬学的に許容される塩のエアロゾル粒子、を含み、前記エアロゾルのエアロゾル粒子質量濃度は、約 0.5 mg / l ～約 18 mg / l、例えば約 0.5 mg / l ～約 12.5 mg / l である、請求項 109 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 111】

前記エアロゾルが、a) 固体支持体上に構成された 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩の薄層を熱エネルギーに曝すこと、及び b) 前記薄層上に空気を通過さ

50

せてエアロゾル粒子を生じさせることによって生成される、請求項 110 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 112】

前記患者に投与されることになる前記 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩の投与量が、1 回の呼吸で吸入される、請求項 109～111 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 113】

前記 5-MeO-DMT が遊離塩基の形態で使用される、請求項 109～112 に記載の使用のための 5-MeO-DMT。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、睡眠障害、詳細には、うつ病エピソードを特徴とする疾患などの精神疾患または神経系疾患を有する患者における睡眠障害の改善された治療方法に関し、かかるうつ病エピソードとしては、例えば、大うつ病性障害（MDD）、産後うつ病（PPD）、持続性抑うつ障害、季節性情動障害及び双極性障害（BD）、例えば双極性障害Ⅰ型及びⅡ型；不安障害、例えば分離不安障害、広場恐怖症、全般性不安障害（GAD）、社交不安障害（SAD）、パニック障害、恐怖症、及び物質／医薬品誘発性不安障害；身体症状症；強迫性障害及び関連障害、例えば強迫性障害（OCD）及び身体醜形障害（BDD）；心的外傷後ストレス障害（PTSD）；疼痛性障害、例えば慢性疼痛、線維筋痛症及び偏頭痛；精神活性物質の使用による精神的及び行動的障害、例えば物質使用障害（SUD）；精神病性障害、例えば統合失調症；ハンチントン病；パーキンソン病；認知症、例えばアルツハイマー型認知症（AD）、パーキンソン病性認知症、レビー小体型認知症、血管性認知症、前頭側頭型認知症；摂食障害；注意欠陥多動性障害（ADHD）；パーソナリティ障害、例えば統合失調型パーソナリティ障害及び境界性パーソナリティ障害；自閉スペクトラム症；慢性疲労症候群；HIV、外傷性脳損傷またはコロナ後遺症に関連する精神疾患または神経系疾患が含まれる。

【0002】

治療は、治療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-MeO-DMT）またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む。

【背景技術】

【0003】

睡眠障害（睡眠調節不全）とは、睡眠の質、タイミング、または持続時間に悪影響を及ぼす状態のことを指す。睡眠障害は起きている間に適切に機能する能力に影響を及ぼす。

【0004】

睡眠障害は突発性であるか、または例えば精神疾患または神経系疾患などの医学的状态に関連して生じ得る。実際、いくつかの精神疾患及び神経系疾患が睡眠障害に関連していることが知られている。

【0005】

睡眠障害は、生活の質に深刻な影響を及ぼすだけでなく、さまざまな二次的な健康上の問題にもつながり得る。

【0006】

そのため、睡眠障害、詳細には精神疾患または神経系疾患に関連した睡眠障害の治療が求められている。

【発明の概要】

【0007】

本発明の目的の 1 つは、詳細には、これまでに記載されている療法と比較してより効果的な（すなわち、a）より大きな割合（%）の患者が臨床反応を示し、b）臨的反応平均値がより大きく、c）臨床反応の発現がより早く、及び／または d）臨床反応がより持続する）療法を提供することにある。

10

20

30

40

50

【0008】

本発明のさらなる目的は、これまでに記載されている療法と比較してより優れた安全性プロファイルを有し、及び／またはより優れた忍容性を示す、改善された精神活性療法用の化合物及び当該療法用の投与計画を提供することにある。本発明の別の目的は、これまでに記載されている療法よりも簡便な、改善された精神活性療法用の化合物及び当該療法用の投与計画を提供することにある。本発明の別の目的は、これまでに記載されている療法よりも患者の服薬遵守率が高いこと（遅漏開始率が高いことを含む）に関連する、改善された精神活性療法用の化合物及び当該療法用の投与計画を提供することにある。本発明のよりさらなる目的は、このような改善された精神活性療法からベネフィットを得る、特定の疾患態様及び特定の疾患態様のサブグループを特定することにある。

10

【0009】

本発明は、睡眠障害、詳細には不眠症、過眠症、及び／または概日リズム障害を有する患者の治療に使用するための5-メトキシ-N, N-ジメチルトリプタミン（5-MeO-DMT）またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0010】

本発明は、パラソムニア、睡眠関連呼吸障害、または睡眠関連運動障害を有する患者の治療に使用するための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を提供にも関する。

【0011】

睡眠障害は突発性であるか、またはうつ病エピソードを特徴とする疾患などの精神疾患または神経系疾患を有する患者で生じ得るが、かかるうつ病エピソードとしては、例えば、大うつ病性障害（MDD）、産後うつ病（PPD）、持続性抑うつ障害、季節性情動障害及び双極性障害（BD）、例えば双極性障害I型及びII型；不安障害、例えば分離不安障害、広場恐怖症、全般性不安障害（GAD）、社交不安障害（SAD）、パニック障害、恐怖症、及び物質／医薬品誘発性不安障害；身体症状症；強迫性障害及び関連障害、例えば強迫性障害（OCD）及び身体醜形障害（BDD）；心的外傷後ストレス障害（PTSD）；疼痛性障害、例えば慢性疼痛、線維筋痛症及び偏頭痛；精神活性物質の使用による精神的及び行動的障害、例えば物質使用障害（SUD）；精神病性障害、例えば統合失調症；ハンチントン病；パーキンソン病；認知症、例えばアルツハイマー型認知症（AD）、パーキンソン病性認知症、レビー小体型認知症、血管性認知症、前頭側頭型認知症；摂食障害；注意欠陥多動性障害（ADHD）；パーソナリティ障害、例えば統合失調型パーソナリティ障害及び境界性パーソナリティ障害；自閉スペクトラム症；慢性疲労症候群；HIV、外傷性脳損傷またはコロナ後遺症に関連する精神疾患または神経系疾患が含まれる。

20

30

【0012】

本発明は、睡眠障害の治療に有用な特定の実施形態では、用量範囲及び投与計画も提供する。

【発明を実施するための形態】

【0013】

定義

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

40

【0014】

本発明との関連で使用される場合、治療が行われる「患者」とは、受け容れられている医療行為に準拠した認定専門家によって睡眠障害を有するとされる、または受け容れられ

50

ている医療行為に準拠した認定専門家によって、睡眠障害に伴う精神疾患または神経系疾患と診断されたヒト対象である。後者の場合、睡眠障害を評価することは診断の一部である場合もそうでない場合もある。

【0015】

精神疾患または神経系疾患の診断は、例えば、米国精神医学会より刊行される *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Fifth Edition (DSM-5)* に準拠したものとすることができる。場合に応じて、以下の具体的な状態の考察から明らかであるように、基準は、特に本発明による治療からのベネフィットがある患者または患者群がよりよく定義されるように変更または補足することができる。いずれの場合も、診断は、医師または心理学者によって行われる。ヒト対象自身が自分が疾患を有しているとみなすことは十分ではない。

10

【0016】

本発明との関係において使用される場合、特に断りのない限り、「治療する」及び「治療」という用語は、疾患、病状、または障害に対抗することを目的とした患者の管理及びケアを含むものとし、疾患の徴候及び／または症状を緩和するための、または疾患、病状、もしくは障害を解消するための本発明による化合物の投与及び方法の実施が含まれる。

【0017】

「睡眠障害の治療」とは、疾患、病状、または障害に対抗することを目的とした患者の管理及びケアを含むものとし、睡眠障害の徴候及び／または症状を緩和するための、または睡眠障害を解消するための本発明による化合物の投与及び方法の実施が含まれる。睡眠障害は突発性である場合もあり、または精神疾患または神経系疾患に関連している場合もある。

20

【0018】

患者は治療抵抗性の障害を有する場合もある。治療抵抗性とは、患者が少なくとも2回の適切な治療コースの後に十分な改善を示さなかったことを意味する。詳細には、患者は、少なくとも一方が薬物療法である、少なくとも2回の適切な治療コースの後に十分な改善を示さず、例えば、患者は、少なくとも2回の適切な薬物療法コースの後に十分な改善を示さなかった。少なくとも2回の適切な治療コースは詳細には、疾患の現在のエピソードにおいて投与され、例えば、うつ病の現在のエピソードにおいて、うつ病エピソードを特徴とする疾患を患者が有する場合に投与される。

30

【0019】

本発明との関連において使用される場合、特に断りのない限り、「治療有効量」という用語は、治療される疾患、状態または障害の徴候及び／または症状の緩和を含む、研究者、医師または他の臨床医が得ようとするヒトにおける生物学的反応または臨床反応を誘発する、活性化化合物または医薬成分の量を意味するものとする。

【0020】

「臨床反応」には、これに限定されるものではないが、評価尺度における改善が含まれる。これらの尺度は、(i) 睡眠障害または睡眠障害の各態様及び／または(ii) 精神疾患または神経系疾患またはかかる疾患の各態様を評価するものである。

40

【0021】

ある状態の重症度及び重症度の変化は、症状の重症度、治療反応、及び治療の有効性の目安である、臨床全般印象度評価尺度 (*Clinical Global Impression (CGI) rating scale*) によって評価することができる。

【0022】

CGI評価尺度は、治療前及び治療後における患者の全般的な機能状態の臨床医の視点による簡潔で独立した評価を与えるために開発されたものである (*Busner, J. and Tagrum, S. D., 2007. The Clinical Global Impressions Scale: Applying a Research Tool in Clinical Practice. Psychiatry 2007*

50

， 29－37）。

【0023】

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

【0024】

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

10

【0025】

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

【0026】

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

20

【0027】

本明細書に記載の尺度の個々の項目の他に、個々の項目の部分的な組み合わせを用いて、特定の疾患態様を評価することもできる。

【0028】

本発明との関係において使用される場合、特に断りのない限り、「投与」（または「適用」）という用語は、活性化化合物または医薬成分の所定量であり得る量を、任意の経路によって患者の中に導入することを意味するものとする。好ましくは、活性化化合物は、経鼻での吸入により、頬側投与によりまたは舌下投与により投与される。

30

【0029】

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

【0030】

本明細書で使用される場合、「エアロゾル」とは、気体媒体（空気などの薬学的に許容される気体）と微小な浮遊物質及び／または液体粒子とからなる安定な系を意味する。「分解生成物」という用語は、エアロゾル形成中の化学反応の結果として活性剤の化学修飾から生じる化合物を指す。このような反応としては、これに限定されるものではないが酸化が挙げられる。「分解生成物」の割合（％）が本発明との関連で記載される場合、試料中に存在する活性剤の分解生成物の量を、試料中に存在する活性剤の量と試料中に存在する活性剤分解生成物の量とを加えたもので割って100％を掛けたもの、すなわち、（試料中に存在する全活性剤分解生成物の量の合計）／（（試料中に存在する活性剤の量）＋（試料中に存在する全活性剤分解生成物の量の合計））×100％を指す。本明細書で使用される場合、「不純物」という用語は、活性剤の試料に混入している望ましくない化合物を指す。不純物はエアロゾル形成前の出発物質中に含有され得るか、または不純物は分解生成物であり得る。

40

【0031】

50

「純度」という用語は、100%から、存在する全活性剤分解生成物と存在する他の全不純物の割合(%)を引いたもの、すなわち、 $100\% - (\text{存在する全活性剤分解生成物の量の合計} + \text{存在する他の全不純物の量の合計}) / (\text{存在する活性剤の量} + \text{存在する全活性剤分解生成物の量の合計} + \text{存在する他の全不純物の量の合計}) \times 100\%$ を指す。

【0032】

「空気力学的質量中位径」(MMAD)という用語は、エアロゾル中に存在する粒子の50%がそれよりも大きく、50%がそれよりも小さい、算出された直径を示す。「エアロゾル粒子質量濃度」という用語は、エアロゾルの単位体積あたりのエアロゾル粒子の質量を指す。「エアロゾル粒子生成速度」という用語は、エアロゾル化の単位時間あたりのエアロゾル化した活性剤の質量を指す。

10

【0033】

睡眠障害

睡眠には急速眼球運動(レム、REM)睡眠とノンレム睡眠の基本的な2種類の睡眠がある。ノンレム睡眠は4つのステージに分けることができる。これらのノンレム睡眠の各ステージは、睡眠の深さの増加に対応している。ノンレム睡眠とレム睡眠は毎晩の正常なヒトの睡眠の4つ~5つのサイクルのそれぞれで交互に切り替わる。夜の初期の部分では、ノンレム睡眠はより深く、特に睡眠の第1のサイクルでは不釣り合いに長い時間を占める。夜が進んでいくのにしたがってノンレム睡眠は浅くなり、各サイクルのより大きな部分がレム睡眠に割り当てられるようになる。

【0034】

正常で健康な睡眠は、夜間に連続的に厳密に調節された順序で進行していく上記に述べたような異なる段階からなる。

20

【0035】

この厳密な調節が妨げられることで睡眠障害が生じる。

【0036】

睡眠障害とは、突発性であるかまたは精神疾患または神経系疾患のような医学的状态に関連して生じるかによらず、睡眠の質、タイミング、または持続時間に影響する状態を指す。睡眠障害は起きている間に適切に機能する能力に影響を及ぼす。

【0037】

一般的な睡眠障害の形態には、入眠及び睡眠維持の障害(不眠症)、過剰な眠気に関する障害(過眠症)、睡眠覚醒スケジュールに関する障害(概日リズム障害)、睡眠、睡眠段階、または部分覚醒に関連する機能不全(パラソムニア)、睡眠中の呼吸障害を特徴とする障害(睡眠関連呼吸障害)、及び睡眠中の異常な運動を特徴とする障害(睡眠関連運動障害)が含まれる。

30

【0038】

不眠症は、入眠または睡眠の維持が困難となる睡眠障害である。不眠症の人は、入眠が困難である、夜間に頻繁に目覚めて再び眠りに落ちることが困難である、朝、早すぎる時間に目覚める、回復しない眠りである、及び/または、睡眠不足による疲労、眠気、気分、集中力、作業中または運転中の事故などの少なくとも1つの日中の問題を有する。

【0039】

過眠症は、過度の日中の眠気及び/または夜間の睡眠の延長を特徴とする。睡眠酩酊も過眠症患者にみられる症状である。睡眠酩酊では、睡眠から覚醒への移行が困難である。睡眠酩酊を有する個人は、混乱、見当識障害、動作緩慢、及び何度も再び眠りに戻ることを報告している。

40

【0040】

概日リズム障害は、個人の内部概日リズムの変化または個人の概日リズムと個人が望むまたは必要とする仕事または社会的スケジュールとのズレによって引き起こされる慢性的または再発性の睡眠障害を特徴とする。この非同期状態は一時的である場合もあれば、持続的である場合もある。その後の臨床像は、不眠症と過眠症の両方の要素を組み合わせたものとなる。睡眠時間は通常短く途切れがちであり、望ましい覚醒状態でのパフォーマンス

50

スは低下し、通常の睡眠スケジュールに戻そうとする一時的な試みも上手くいかない。

【0041】

パラソムニアは、入眠前、睡眠中、または睡眠と覚醒の間の覚醒期に経験する異常な行動的または生理的活動（夢遊病または悪夢など）を特徴とする睡眠障害のさまざまな形態を指す。その特徴、重症度、頻度には大きな個人差がある。パラソムニアは、睡眠の質を損なう可能性がある。

【0042】

睡眠関連呼吸障害は、睡眠中の異常で困難な呼吸を特徴とする。呼吸は、呼吸筋と脳（の制御中枢）との協調した働きに大きく依存した複雑なプロセスである。睡眠関連呼吸障害の1つの形態に中枢性睡眠時無呼吸がある。これは、例えば基礎疾患により、脳が呼吸を制御する信号を送らなくなることで発生する。中枢性睡眠時無呼吸は、睡眠、及び血中の酸素と二酸化炭素のバランスに深刻な影響を及ぼす可能性がある。空気流の減少は間欠的な低酸素状態を引き起こし、マイクログ覚醒または目覚めによる睡眠の断片化をもたらす。その結果として、過度の昼間の眠気が生じる可能性がある。

【0043】

睡眠関連運動障害では、繰り返し起こる比較的単純で、通常は定型的な動作が睡眠またはその開始を妨げる。最も一般的なものは、レストレスレッグス症候群（RLS）及び周期性四肢運動障害（PLMD）である。

【0044】

適切な量または質の睡眠が取れないと、人格変化をきたす可能性があり、既存の精神疾患を悪化させるばかりでなく、精神疾患の発症の誘因になることもある。睡眠障害は認知機能も妨げ、記憶障害を引き起こす可能性がある。睡眠不足の人は、意思決定の難しさ、イライラ、パフォーマンスの問題を経験し、反応時間が遅くなることがある。睡眠不足はまた、肥満、糖尿病、及び心疾患の発症に寄与することによって生活に悪影響を及ぼし得る。

【0045】

睡眠障害の治療は、障害の種類及びその根本的な原因によって異なる。適切な睡眠衛生、健全な睡眠環境、一貫した睡眠・覚醒スケジュールの維持が第一選択治療として検討される。これが効果を示さない場合、薬物療法または心理療法による治療が行われる。

【0046】

利用可能な治療はすべての患者で奏功するわけではなく、副作用を伴う場合があり、かつ／または効果的な治療を得るのに長期にわたる治療を要する場合がある。

【0047】

精神疾患または神経系疾患に伴う睡眠障害を有する患者において、精神疾患または神経系疾患の既知の治療は睡眠障害を必ずしも改善するとは限らない。

【0048】

例えば、睡眠障害は、うつ病などの精神疾患をしばしば伴う。しかしながら、うつ病の治療は、付随する睡眠障害の改善を必ずしももたらさない。多くの抗うつ薬が睡眠構造に影響を与えることが証明されているが、一部のクラスの抗うつ薬が睡眠を改善する一方で、中には睡眠障害を引き起こし得るものもある。

【0049】

睡眠障害の測定

睡眠は、睡眠持続時間、睡眠潜時、ならびに夜間を通じた覚醒の頻度及び持続時間などのパラメータを測定することによって評価することができる。定量的な指標は、ポリソムノグラフィー、アクチグラフィー、入眠潜時の測定などの客観的な方法を用いて、または自己申告による測定（質問票）によって評価することができる。

【0050】

ポリソムノグラフィーは、専門の病院で患者を一晩監視することが必要となる方法である。眼球運動、脳及び筋肉の活動、呼吸努力及び空気流、血中酸素濃度、身体の体位及び動き、いびき、及び心拍を含む広範な機能が夜間を通じて測定される。

【0051】

別の定量的測定値にアクチグラフィーがある。アクチメトリーセンサーを装着して運動活性を測定し、これを継続的に記録して睡眠／覚醒サイクルを評価するために用いる。この方法では、患者が通常のルーチンを続けることを可能にしながら自然な睡眠環境で必要なデータが記録される。

【0052】

睡眠潜時は、睡眠潜時反復検査（MSLT）によって測定することができる。この検査は、複数回の試験昼寝にわたって人が眠りに落ちるまでの時間を測定するための客観的な尺度を与える。およそ10分の平均睡眠潜時が正常であるとみなされ、8分未満は睡眠障害を示している（過度の日中の眠気）。これに伴う脳活動の分析は、睡眠障害のさらなる診断を助けることができる。

10

【0053】

睡眠評価質問票では、睡眠の深さの感覚、目覚めの困難さ、睡眠後の休息感など、睡眠の質に関する要素、さらに、併存疾患及び薬の使用など、睡眠の質に影響を与える可能性がある他の要因の評価が行われる。睡眠経験の質的側面の評価は、睡眠の量的指標が正常値であっても、睡眠に関する不満が残ることがよくあることから、重要である。

【0054】

質問票は、複雑な臨床問題を迅速かつ正確に評価するだけでなく、患者の経過を追跡するのにも役立つ可能性がある。

【0055】

さまざまな睡眠の質の指標が知られている。以下の指標には、全般的な睡眠を評価する質問票の例、ならびに不眠症、過眠症、概日リズム障害、及びパラソムニアをそれぞれ評価する質問票の例が含まれる。しかしながら、本発明は、質問票の特定の指標の使用に限定されない。

20

【0056】

一部の質問票は、数日間またはさらには数週間にわたる期間（想起期間）の記憶に頼っている。これは、睡眠障害の診断に適切な場合もあるが、治療効果、特に治療後の効果の速やかな発現を評価するには常に適切というわけではない。質問票のいくつかでは、得られたスコアが治療後の期間を反映するように想起期間を変更することができる。本明細書で具体的に記載する、特定の状態を有する患者の睡眠に対する治療効果を評価する質問票は、最後の投与後に急性のサイケデリック体験が収まる時点よりも前には開始しない想起期間に頼っている。この基準を満たすため、通常適用される想起期間は必要に応じて変更される。

30

【0057】

全般的な睡眠の質は、例えば、睡眠50質問票により評価することができる。

【0058】

睡眠50質問票は、一般集団におけるさまざまな睡眠障害をスクリーニングするために設計された50項目で構成されている。この尺度は、睡眠に関する最も一般的な疾患及び不満、ならびに睡眠時無呼吸、不眠症、ナルコレプシー、レストレスレッグス／周期的脚運動障害、概日リズム睡眠障害、夢遊病、悪夢、睡眠に影響する因子、及び睡眠に関する不満が日常の機能に与える影響など、診断に必要な要因の一部を反映した9つの下位尺度で構成される。各項目について、回答者には、1（「全く当てはまらない」）～4「極めて当てはまる」までの範囲の尺度が示され、前月または別の適切な想起期間にわたって記述が回答者の経験にどの程度当てはまるかを示すことが求められる。

40

【0059】

睡眠障害を診断するには、特定の下位尺度（例えば、不眠症）が特定のカットオフ値を上回る必要があるだけでなく、回答者は日常の機能状態に対する睡眠の不満の影響を評価する下位尺度で少なくとも3または4（それぞれ、「比較的当てはまる」または「とてもよく当てはまる」）のカットオフ値も満たさなければならない（Spoormaker et al., Initial validation of the SLEEP-

50

50 questionnaire. Behav Sleep Med. 2005; 3(4):227-46)。

【0060】

治療の成功は、(i) スコアの減少、好ましくは(ii) カットオフ値以下への減少によって示される。

【0061】

睡眠障害を評価する一般的な質問票の1つに、ピッツバーグ睡眠質問票(PSQI)がある。その他の評価ツールとしては、不眠症重症度質問票、Espie睡眠障害質問票、及び患者報告アウトカム測定情報システム(PROMIS(登録商標))睡眠障害がある。

10

【0062】

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

【0063】

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

20

睡眠薬の使用、(7)日中の活動障害。

【0064】

各要素には0~3のスコアが割り当てられる。スコアが高いほど、より急性の睡眠障害であることを示す。ピッツバーグ睡眠質問票(PSQI)の詳細な採点法の説明書は、Buysse et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry Res. 1989 May; 28(2):193-213の付録に見ることができる。

【0065】

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

30

【0066】

PSQIを用いて治療成績を評価する場合、治療の成功は、(i) スコアの減少、好ましくは(ii) 5以下への減少によって示される。

【0067】

不眠症重症度質問票(ISI)は、主観的な睡眠の質、症状の重症度、睡眠の主観的満足度、不眠症が日常の機能を妨げる程度、回答者が他者と比較して自身の不眠症をどの程度はつきりと感じるか、及び、睡眠の問題によって生じる全体的な不安のレベルに関する短い質問票である。個々の回答は、0点(=なし)~4点(=非常に)で採点することができ、合計点が高いほどより重度の不眠症に対応する。合計点が0~7点の場合、「臨床的に有意な不眠症なし」を示し、8~14点の場合、「閾値以下の不眠症」を意味し、15~21点は、「臨床的不眠症(中等度の重症度)」であり、及び22~28点は「臨床的不眠症(重度)」を意味する(A. Shahid et al. (eds.), STOP, THAT and One Hundred Other Sleep Scales, Springer Science+Business Media, LLC 2012, . ;)。想起期間は2週間である。別の適当な想起期間を用いることもできる。

40

50

【0068】

治療の成功は、(i) スコアの減少（例えば、7点を超える減少）、好ましくは(ii) 臨床的に有意な不眠症ではカットオフ値以下への減少によって示される。

【0069】

Es pie 睡眠障害質問票 (SDQ) は、主観的な不眠症の経験を評価する。落ち着きのなさ／興奮状態、精神的な過活動、不眠症の影響、睡眠準備の不足を評価することで、SDQ は特に睡眠の問題の原因に関する考え方に関する。回答者は、5点の尺度を用いて、不眠症に関する特定の記述が回答者の経験にどの程度の頻度で当てはまるかを示す。1点は、「全く当てはまらない」を意味し、5点は、「非常によく当てはまる」を意味する。スコアが高いほど、不眠の原因及び関連要因に関する考え方が正しくないことを示す (A. Shahid et al., loc. cit. ;)。

10

【0070】

治療の成功は、スコアの減少によって示される。

【0071】

患者報告アウトカム測定情報システム (PROMIS (登録商標)) 睡眠障害の評価ツールは、睡眠障害を評価するための普遍的な指標である。この評価ツールは、長い形式と4つの異なる短い形式（例えば、4項目、6項目、8項目）として利用可能であり、7日間にわたる自己申告による睡眠の質、睡眠の深さ、ならびに入眠及び睡眠維持に関して認識された困難度を評価する。

【0072】

指標の各項目は、5点の尺度で評価される。各項目の素点を合計して合計素点が計算される。次いで合計素点は換算表を用いて標準化Tスコアに変換される。

20

【0073】

治療の成功は、Tスコアの減少によって示される。

【0074】

過眠症または過眠状態は、エプワース眠気尺度、スタンフォード眠気尺度、または特発性過眠症重症度尺度によって評価することができる。

【0075】

エプワース眠気尺度 (ESS) は、全体的な日中の眠気を評価するものである。この質問票は、午後の昼寝または交通渋滞で車に座っている時など、比較的活動が少ない8つの異なる状況でどれくらい眠りに落ちやすいかを回答者に評価してもらうものである。0～3の尺度を用い (0は、「全くうとうとしない」を意味し、3は、「うとうとする可能性が高い」を意味する)、回答者は眠りに落ちやすさを評価する。得点は0～24点の範囲であり、スコアが高いほど日中の眠気が重度であることを示す。カットオフスコアである10点は、日中の眠気が臨床レベルである可能性を示す (A. Shahid et al., loc. cit.)。

30

【0076】

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

【0077】

スタンフォード眠気尺度は、特定の時点における眠気を評価する眠気の主観的尺度である。この尺度は、1つの項目のみで構成され、回答者は、7つの記述の中から現在の知覚される眠気のレベルを最もよく表す1つを選択することが求められる。1 (=活動的で元気があり、注意力があり、はっきりと目覚めている状態) ～7 (=ほとんど夢うつつで、すぐに眠りに落ちそうな状態、起きていようと頑張ってもできない状態) の尺度を用いて眠気のレベルが評価される (A. Shahid et al., loc. cit. ;)。

40

【0078】

治療の成功は、スコアの減少によって示される。

【0079】

パラソムニアは、パリー覚醒障害重症度尺度 (PADSS) によって評価することができ

50

る。

【0080】

パリ覚醒障害重症度尺度 (PADSS) は、パラソムニア行動を列挙した自己評価尺度であり、その頻度を評価し、さらにその結果についての評価も含まれる (Arnulf et al., A scale for assessing the severity of arousal disorders. Sleep. 2014 Jan 1; 37 (1) : 127-36)。

【0081】

治療の成功は、(i) スコアの減少、好ましくは (ii) カットオフ値以下への減少によって示される。

【0082】

睡眠関連呼吸障害を評価する一般的な質問票の1つにベルリン質問票がある (A. Shahid et al., loc. cit.;)。やはり、適当な想起期間を選択することができる。

【0083】

治療の成功は、スコアの減少によって示される。

【0084】

睡眠関連呼吸障害を評価する一般的な質問票の1つに、国際レストレスレッグス症候群研究グループ評価尺度がある。この10項目の質問票は、過去1週間にわたってこの障害がどの程度急性の影響を及ぼしたかを、リッカート式の評価を使用して回答者に示してもらうものである。質問は、疾患の症状 (性質、強度、頻度) とその影響 (睡眠の問題、日常生活機能の障害、及びその結果として生じる気分の変化) の2つのカテゴリーの1つに分類することができる。10問の各質問では、回答者にRLSの体験を0~4の尺度で評価してもらい、4は最も重度かつ頻繁な症状を表し、0は最も軽度な症状を表す。合計点は0~40点の範囲となり得る。優れた心理測定特性を有する簡潔な尺度として、この評価ツールは、スクリーニング及び治療成績の評価をはじめとするさまざまな研究及び臨床目的に適していると考えられる (A. Shahid et al., loc. cit.)。

【0085】

治療反応は、スコアの減少によって評価することができる。

【0086】

精神疾患または神経系疾患を評価するための尺度

精神疾患または神経系疾患の重症度を評価するための数多くの尺度が提唱されている。こうした尺度は、自分で実施するか、または臨床医によって実施される検査に基づいたものである。

【0087】

本発明に従って使用することができる精神疾患または神経系疾患の尺度には、下記により詳細に記載する精神疾患または神経系疾患の診断及び／または監視のための当該技術分野では周知の尺度が含まれる。

【0088】

治療成績は、治療過程終了後の1つ以上の時点で、1つ以上の指標または尺度を用いて評価される。

【0089】

評価は、急性サイケデリック体験が治まった後に実施することができる。早期の評価に適切な時点は、一般に最後の投与から約2~3時間後である。早期の評価は、例えば、一般に最後の投与から約2時間後または約3時間後に実施することができる。

【0090】

しかしながら、睡眠障害に対する効果、または睡眠障害に対する効果に関連する精神疾患または神経系疾患に対する効果の評価は、治療を受けた患者が少なくとも一晚眠る機会を持てるように、最も早くて治療の翌日 (すなわち1日目) に実施することができる。

10

20

30

40

50

【0091】

したがって、1日目における評価または1日目での評価とは、投与翌日の評価を意味する。評価は、最後の投与から12時間以降、いずれの場合も、最後の投与から1晩以降かつ最後の投与から36時間以内に実施される。評価は約24時間後に実施することができる。

【0092】

7日目における評価または7日目の評価とは、投与後7日目（投与日を0日目とする）の評価を意味する。同様の定義が、日単位で計られる他の評価時点にも適用される。

【0093】

例えば、精神疾患または神経系疾患の重症度を評価するための尺度の1つを使用して、より長い想起期間（例えば、MADRSでは通常7日間）について策定されているエンドポイントに基づいて、薬剤投与後の早い時点（例えば、2時間）で臨床反応を評価する場合、このようなエンドポイントを合理的に修正することができる（例えば、MADRSの想起期間を2時間に変更し、薬剤投与前のベースラインで記録される睡眠項目を繰り越す）。同じことは、想起期間が具体的に示されない限り、精神疾患または神経系疾患に対する治療効果を評価するために本明細書で適用される他の任意の尺度に関しても当てはまる。

10

【0094】

一方では、臨床反応を評価するうえで治療前の患者の状態が治療後に記録されるあらゆるスコアに及ぼす影響はできるだけ低く保たなければならないのに対して、睡眠項目は薬剤投与の2時間後では評価できないことから、早い時点では、上に説明したような配慮が適用される。

20

【0095】

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

【0096】

安静時ネットワークと睡眠障害

脳のプロセスは、機能的磁気共鳴画像法（fMRI）によって調べることができる。脳の活動は血流と関連しており、異なる脳の領域間の自発的血中酸素濃度依存（BOLD）シグナルの変動の時間的相関を測定することができる。

30

【0097】

脳の機能的画像が数分間にわたって取得される。低周波BOLDシグナル振動のパターンが脳全体で観察される。この自発性シグナルの分解によって、相関した変動と反相関変動を有する分散した領域が明らかとなる。

【0098】

このようにして、安静時fMRIを使用して、明確な認知課題がない場合（すなわち、安静時）に協調した活動を示す空間的に異なる脳領域群である大規模機能的ネットワーク（いわゆる安静時ネットワーク（RSN））を特徴付けることができる。信号変動のコヒーレントなパターンを有する各脳領域のネットワークを特徴付ける観察されるパターンは、安静時ネットワーク（RSN）と呼ばれる。

40

【0099】

異なる安静時ネットワークが、主として安静時ネットワークと課題fMRI実験でみられる活性化パターンとの空間的類似性に基づいて特定され、命名されている。

【0100】

したがって、安静時fMRIは脳の内在的な機能的構成を評価するために使用することができる。安静時ネットワークは、注意、記憶、認知制御、デフォルトモード、運動、及び感覚系の側面に関して特徴付けられてる。

【0101】

RSN（安静時ネットワーク）は、複雑な脳機能のさまざまな側面に関与していること

50

が示されており、これらの結合ネットワークがさまざまな疾患状態で損なわれていることが明らかになっている。このような疾患状態は、特定の安静時ネットワーク内及び／または1つ以上のさらなる安静時状態ネットワークの1つ以上の領域間の機能的結合の変化に関連している。

【0102】

変化した安静時ネットワークは、不眠症、過眠症、概日リズム障害、パラソムニア、睡眠関連呼吸障害、睡眠関連運動障害に見ることができる。

【0103】

睡眠に關与する主要なネットワークの1つにデフォルトモードネットワーク（DMN）がある。一般に、DMNは課題時には非活性化され、安静時には活性化される。DMNは、高次認知、感情、内受容感覚など、複数の認知プロセスに關与している。睡眠中には、その全体的な活動レベルは低下する。DMNが睡眠の生理学において重要であることを考えると、DMNの活動変化は睡眠障害との関連において特に重要である。

【0104】

安静時ネットワークの機能不全は、精神疾患または神経系疾患、特にうつ病エピソードを特徴とする疾患でも見ることができるが、かかるうつ病エピソードとしては、例えば、大うつ病性障害（MDD）、産後うつ病（PPD）、持続性抑うつ障害、季節性情動障害及び双極性障害（BD）、例えば双極性障害Ⅰ型及びⅡ型；不安障害、例えば分離不安障害、広場恐怖症、全般性不安障害（GAD）、社交不安障害（SAD）、パニック障害、恐怖症、及び物質／医薬品誘発性不安障害；身体症状症；強迫性障害及び関連障害、例えば強迫性障害（OCD）及び身体醜形障害（BDD）；心的外傷後ストレス障害（PTSD）；疼痛性障害、例えば慢性疼痛、線維筋痛症及び偏頭痛；精神活性物質の使用による精神的及び行動的障害、例えば物質使用障害（SUD）；精神病性障害、例えば統合失調症；ハンチントン病；パーキンソン病；認知症、例えばアルツハイマー型認知症（AD）、パーキンソン病性認知症、レビー小体型認知症、血管性認知症、前頭側頭型認知症；摂食障害；注意欠陥多動性障害（ADHD）；パーソナリティ障害、例えば統合失調型パーソナリティ障害及び境界性パーソナリティ障害；自閉スペクトラム症；慢性疲労症候群；HIV、外傷性脳損傷またはコロナ後遺症に関連する精神疾患または神経系疾患が含まれる。

【0105】

睡眠障害に關与する安静時ネットワークは、特定の医学的健康状態の結果である精神または神経系の状態によっても影響される。

【0106】

不眠症患者では、結合の機能不全が、デフォルトモードネットワーク（DMN）内、及び感情及び感覚刺激の検出及び統合に關与しているセイリエンスネットワーク内で認められる。研究によって、これらのネットワークが感情及び身体の状態を統合する重要な領域を含んでいることが示唆されており、これらのネットワーク内及び／またはこれらのネットワークと他の脳領域との間の結合の機能不全が、患者の覚醒状態、主観的な苦痛、及び睡眠の連続性の低下の根底にあるものと考えられる。

【0107】

過眠症の患者では、デフォルトモードネットワークが影響される。例えば、特発性過眠症では、デフォルトモードネットワーク（DMN）の主要なハブである楔前部及び内側前頭前野に顕著な変化が見られ、DMNにおける機能的結合は自己申告による眠気の重症度と相関している。

【0108】

夜勤の看護師と日勤の看護師の違いを調査した研究では、概日リズムのリズム障害が、睡眠調節、ならびに反応性及び警戒性などの認知機能に關与する小脳における安静時機能変化に寄与していることが明らかとなった。さらに、デフォルトモードネットワーク（DMN）の機能的結合は、朝型と夜型の概日リズムの表現型で根本的に異なる。他の形態の睡眠障害と同様、概日リズム障害は脳の機能的結合に変化を引き起こす可能性がある。安

10

20

30

40

50

静時の脳の機能的結合の変化が、外日リズム障害を伴うさまざまな疾患で報告されている。

【0109】

パラソミアの発生中に機能的脳イメージングを行うことは技術的に困難であるが、覚醒障害においてノンレムパラソミアを表す楔前部の相違が観察されている。

【0110】

楔前部は、視覚、聴覚、体感情報の分析と統合、及び運動のモニタリングに関与している。楔前部はデフォルトモードネットワーク（DMN）の下位領域である。したがって、パラソミアの患者では、デフォルトモードネットワークが影響を受ける。

【0111】

中枢性睡眠時無呼吸症候群などの睡眠関連呼吸障害を有する患者における安静時fMRI研究では、特にデフォルトモードネットワーク（DMN）ならびに覚醒及び感覚運動系に関与する領域において顕著な全体的及び領域的な結合の欠陥が示されている。

【0112】

例えば、睡眠中の周期的な四肢運動などの睡眠関連運動障害は、デフォルトモードネットワークの下位領域である前頭運動制御経路の変化に反映される。また、小脳及び視床の活動も観察され、赤核や脳幹におけるさらなる活性化も観察される。

【0113】

多くの場合、睡眠障害に関与する安静時ネットワークの異常な機能的結合は、上記に記載した状態にも関与している。したがって、本発明によれば、本明細書による療法によってこれらのネットワークに影響を与えることで、睡眠障害の改善、さらに治療を受ける患者が精神疾患または神経系疾患を有する場合にはその疾患の改善がもたらされる。

【0114】

活性化

上記の説明から、そのような睡眠障害は、顕著な疾患負担をもたらし、適切な治療を受けるにふさわしいことが示される。

【0115】

本発明者らは、注意深く選択された幻覚剤により、睡眠障害の重要な側面の治療の改善につながる可能性があり、状態の全体的な改善がもたらされる可能性があると考えた。

【0116】

幻覚剤の1つの群には、セロトニン受容体とも呼ばれる5-ヒドロキシトリプタミン（5-HT）受容体（いくつかのサブタイプを有する5-HT₁～5-HT₇の7つのファミリーが記載される）に結合する化合物が内包される。リゼルギン酸ジエチルアミド（LSD）、シロシビン、及びN,N-ジメチルトリプタミン（DMT）が例である。これらのセロトニン作動性薬剤は、しばしば「幻覚発動薬」と呼ばれ、質的な意識変容状態（例えば、多幸感、トランス状態、時間及び空間の超越、霊的体験、自己境界の溶解、または臨死体験でさえも）を誘発する主な能力を際立たせているが、鎮静、昏睡、または過度の刺激等の他の効果はごくわずかである。

【0117】

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

【0118】

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

【0119】

LSD、シロシビン及びDMTなどのセロトニン作動性幻覚発動薬を特定の精神疾患に使用した（DMTを含有するシャーマンの用いるアヤワスカ茶を使用）、最近発表された

10

20

30

40

50

臨床試験は、それらの化合物が特定の精神疾患に対する現在利用可能な治療薬の代替となり得ることを示唆している。しかしながら、こうした化合物が抑うつ症状を有する患者で躁病を誘発し得るという報告があり、このことがBD患者の治療におけるこれらの化合物の使用を妨げている可能性がある。

【0120】

例えば、Lake et al. (Lake, C. R., Stirba, A. L., Kinneman, R. E. Jr, Carlson, B., Holloway, H. C., 1981. Mania associated with LSD ingestion. American Journal of Psychiatry. 138 (11) : 1508-9) は、LSDまたはLSDアナログを摂取した後に躁病発作を起こした患者について報告している。その患者はLSD中毒の急性症状を経験し、その後それは消失したが、精神病規模の典型的な躁病エピソードが約3週間後に続いた。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、シロシビンマッシュルーム摂取後の自己申告による躁病エピソードについて報告している。Szmulewicz et al. (Szmulewicz, A. G., Valerio, M. P., and Jose M Smith, J. M., 2015. Switch to mania after ayahuasca consumption in a man with bipolar disorder: a case report. International Journal of Bipolar Disorders (2015) 3 : 4) は、双極性障害を有する男性におけるアヤワスカ (DMT含有調合物) 摂取後の躁状態への転換について報告している。

【0121】

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

【0122】

本発明者らは、躁病また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または軽躁病の誘発のリスクを低減するために、投与される化合物は適切に選択されなければならない、特定の投与計画で投与されることが好ましいと考えた。

【0123】

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

【0124】

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

【0125】

下の実施例の節でさらに詳述するように、死後のヒト脳の海馬に位置する5-HT_{1A}受容体における、シロシン (シロシビンが脱リン酸化されたものであり、シロシビンの取り込み後に形成される)、DMT及び5-MeO-DMTの阻害定数 (K_i 値) は、それ

それ、48、38及び1.80 nMである。したがって、5-HT_{1A}受容体に対して、5-MeO-DMTは高い親和性を示し、シロシン及びDMTは中程度の親和性を示す。死後のヒト脳の前頭皮質に位置する5-HT_{2A}受容体における、シロシン、DMT及び5-MeO-DMTの阻害定数(K_i値)は、それぞれ、37、117及び122 nMである。したがって、5-HT_{2A}受容体に対して、シロシンは中程度／強度の親和性を示し、DMT及び5-MeO-DMTは比較的弱い親和性を示す。

【0126】

前述した他の精神活性化合物と比較して5-MeO-DMTは、5-HT_{1A}受容体に対する親和性が高まっており、強力な作動薬として作用する。シロシン及びDMTについて言えば、5-MeO-DMTと比較して5-HT_{2A}結合への寄与が増大しており、3種の化合物のうちの後者は、5-HT_{2A}に対する親和性と5-HT_{1A}に対する親和性との差が最も大きい。したがって、5-MeO-DMTの全体的な効果において、他の2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。

10

【0127】

5-HT_{1A}受容体活性化作用は衝動性及び攻撃性を低下させるが、5-HT_{2A}受容体活性化作用はこれらと同一の特性を短期的に増加させる可能性があると報告されている。さらに、ドーパミン系は躁病の原因に関係しており、ドーパミンの作動が増加すると躁病につながる。LSD、シロシビン及びDMTはすべて、種々のドーパミン受容体に対する親和性が5-MeO-DMTと比較して増大している。

20

【0128】

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

30

【0129】

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

【0130】

5-MeO-DMTを逐次的に漸増させて用量設定した本発明者らのアプローチは、有害事象が付随する可能性がある過剰用量の投与リスクを著しく低減するものである。

【0131】

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

40

【0132】

5-MeO-DMTは、至高体験（すなわち「自我の喪失」と説明される情緒的パースペクティブ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る。また

50

、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、吸入後5～30分）。こうした5-MeO-DMTの特性は、5-MeO-DMT治療下での安静時ネットワーク（RSN）活性の特異的变化により説明され得る治療プロファイルの改善と関連している。

【0133】

さらに、5-MeO-DMTは5-HT₇受容体作動薬であり、当該受容体に対して高い親和性を示す。本発明者らは、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。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。

10

【0134】

5-MeO-DMTの別の特徴は、半減期の短さである。

【0135】

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。

【0136】

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。

20

【0137】

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（6 mg、12 mg、18 mg）にわたり当てはまる。1～4時間の時間枠内で反復投与しても蓄積は認められなかった。本明細書に開示されるように用量設定を漸増させても蓄積されることがなく、したがって、例えば、投与してから10分、2時間、または3時間後に血漿中濃度が高くなることはない。

【0138】

5-MeO-DMTの特性のため、この化合物は、睡眠障害、特に精神疾患または神経系疾患を有する患者の治療に特に適している。

30

【0139】

また、5-MeO-DMTの特性のため、以下でより詳しく述べるような具体的な投与計画も可能になる。

【0140】

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

【0141】

こうしたバリエントは、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。

40

【0142】

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

【0143】

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。

【0144】

5-MeO-DMTの重水素化形態の例としては、限定されないが、1-ジウテリオ

50

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

【 0 1 4 5 】

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

10

【 0 1 4 6 】

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。

【 0 1 4 7 】

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。

【 0 1 4 8 】

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。

20

【 0 1 4 9 】

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に代謝によって変換され得る。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ついて言及される場合、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩は、5－MeO－DMTのプロドラッグまたはその塩に置き換えることができる。

【 0 1 5 0 】

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

30

【 0 1 5 1 】

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。

【 0 1 5 2 】

40

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。

【 0 1 5 3 】

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。

【 0 1 5 4 】

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、ニトリフルオロ酢酸塩としての塩形態（1－（（S）－2－アミノ－3－メチルブタノイル）オキシ）－2－メチルプロピル3－（2－（ジメチルアミノ）エチル）－5－メトキシ－1 H－インドール－1－カルボキシレートニトリフルオロ酢酸塩

50

）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。

【0155】

本明細書で述べたプロドラッグの調製方法は、当該技術分野において公知である。

【0156】

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

【0157】

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。

【0158】

投与様式

治療有効量の 5-MeO-DMT は、吸入により、鼻腔投与により、頬側投与によりまたは舌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、吸入による投与である。好ましくは、治療有効量の 5-MeO-DMT は、1 回の呼吸で吸入される。

【0159】

鼻腔投与に関して、5-MeO-DMT は、純粋物質として、または鼻腔投与用製剤の形態で用いることができ、その例は、当該技術分野において公知である。鼻腔投与に関して、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）として用いることができるか、または薬学的に許容される塩（好ましくは、臭化水素酸塩）の製剤形態で用いることができる。適切なデバイスの例は、当該技術分野において公知である。

【0160】

頬側投与または舌下投与もまた、5-MeO-DMT の薬学的に許容される塩（好ましくは、臭化水素酸塩）それ自体、または当該技術分野で一般に知られているような製剤形態（例えば、錠剤、フィルム剤、噴霧剤、クリーム剤）によることができる。

【0161】

投与は特に、エアロゾルの吸入による。このようなエアロゾルは、(a) 薬学的に許容される気体、(b) 5-メトキシ-N, N-ジメチルトリプタミン (5-MeO-DMT) またはその薬学的に許容される塩のエアロゾル粒子、を含み、当該エアロゾルのエアロゾル粒子質量濃度は、約 0.5 mg/l ~ 約 18 mg/l (約 0.5 mg/l ~ 約 12.5 mg/l 等、好ましくは約 1.3 mg/l ~ 約 10 mg/l、特に約 2 mg/l ~ 約 9 mg/l) である。薬学的に許容される気体は、好ましくは空気である。

【0162】

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

【0163】

さらに好ましい態様において、エアロゾルは、(a) 空気、(b) 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩のエアロゾル粒子、から本質的になる。

【0164】

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

【0165】

エアロゾルは、好ましくは、3 μ m 未満かつ 0.1 μ m 超の空気力学的質量中位径、特に 2 μ m 未満かつ 0.1 μ m 超の空気力学的質量中位径によって特徴付けられる。

【0166】

10

20

30

40

50

エアロゾルは、a) 固体支持体上に構成された5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の薄層を熱エネルギーに曝すこと、及びb) 5-MeO-DMTの薄層上に空気を通過させてエアロゾル粒子を生じさせることによって形成され得る。薄層の厚さは、約10 µm未満、特に約7.5 µm未満であり得る。薄層の厚さは、約0.1 µm～約10 µmの範囲、特に約0.3 µm～約7.5 µmの範囲であり得る。

【0167】

固体支持体上に構成された5-MeO-DMTの薄層は、その薄層上を通過する空気を介して熱エネルギーに曝され得る。あるいは、固体支持体上に構成された5-MeO-DMTの薄層は、その固体支持体を介して熱エネルギーに曝されてもよい。

【0168】

薄層上を通過する空気の温度は、約180℃～約260℃の範囲であり得る。薄層上を通過する空気は、特に温度が約210℃であり、約12 l/分の流量で約15秒の間、薄層上を通過し得る。

【0169】

エアロゾル粒子は、約3リットル以下の容積、特に約1～約3リットル（約2～約3リットル等）の容積中に含有され得る。エアロゾル粒子は、好ましくは、1回の吸入で患者に送達される。

【0170】

5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩は、医療場面での吸入に適した形態で提供される。5-MeO-DMT及びその薬学的に許容される塩は、エアロゾルの形態で提供される。こうしたエアロゾルは、治療有効用量のエアロゾルを1回の吸入で患者に投与できるように適当なエアロゾル粒子質量濃度を有する。

【0171】

本発明において有用なエアロゾルは、熱エネルギーを用いて形成され得る。化合物のエアロゾルを形成するために熱エネルギーを使用する際、特に、肺を介してその化合物を患者に全身送達するためにエアロゾルが使用されることになっている場合、安全、効率的かつ予測可能なエアロゾル化に適した条件を予測することは非常に難しい。この文脈に関連する変数としては、a) 化合物の用量、b) エアロゾル化ができるようにされている化合物の形態学的状態（例えば、結晶形態、または薄層としての形態）、c) 化合物が曝される熱エネルギーの量（温度及び曝露持続時間により規定される）、及びd) エアロゾルを創出するために導入される空気の体積（流量及び空気流の持続時間により規定される）が挙げられる。

【0172】

本明細書に記載される組成物及び方法は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を吸入により患者に安全、効率的かつ予測可能に全身送達するためのものである。「安全」とは、エアロゾル粒子には不純物及び5-MeO-DMT分解生成物がごく少量でしか含有されてはならないことを意味し、「効率的」とは、投与量が定められた程度まで、好ましくは、ほぼ完全にまたは完全にエアロゾル化されること、主に肺胞での吸収による肺を介した全身性の5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の送達に望ましい物理的特性をエアロゾルが有すること、及びエアロゾルが1回の吸入で（すなわち、1回の深呼吸内で）患者によって吸入され得ることを意味し、「予測可能」とは、分解生成物の量、エアロゾル化の程度、及びエアロゾルの物理的性質における変動がほとんどあってはならないこと、またはあってはならないことを意味する。

【0173】

適切なエアロゾルは、a) 治療有効量の5-MeO-DMTを固体支持体上に薄層として供給すること、b) その5-MeO-DMTの薄層を、制御して上昇させた温度に短時間曝すこと、及びc) エアロゾルが形成されるように、制御した量の空気を供給すること、により得ることができる。

【0174】

治療有効量の5-MeO-DMTを送達するための組成物は、エアロゾルを含み得、当

10

20

30

40

50

該エアロゾルは、a) 固体支持体上に構成された5-MeO-DMTの薄層を熱エネルギーに曝すこと、及びb) 5-MeO-DMTの薄層上に空気を通させることによって形成され、ここで、当該エアロゾルは、1つ以上の以下の特徴を有する：1) 空気力学的質量中位径が3ミクロン未満であることによって特徴付けられるエアロゾル粒子を含有すること、2) 1%wt未満の不純物及び0.5%未満の5-MeO-DMT分解生成物によって特徴付けられるエアロゾル粒子を含有すること、3) 1回の吸入によって患者に送達され得ること。

【0175】

エアロゾル体積において1%wt未満の不純物及び0.5%wt未満の5-MeO-DMT分解生成薬物を含み、1回の吸入によって患者に送達され得る、空気力学的質量中位径が3ミクロン未満であることによって特徴付けられるエアロゾル粒子の生成は、a) 5-MeO-DMTの薄層中に含有される5-MeO-DMTの投薬量、b) 5-MeO-DMTの薄層の厚さ、c) 5-MeO-DMTの薄層が曝される熱エネルギー（温度及び曝露持続時間により規定される）、及びd) 5-MeO-DMTの薄層上を通過する空気の総量（空気流量及び空気流の持続時間により規定される）を規定することにより達成される。

10

【0176】

好ましくは、5-MeO-DMTの薄層は、その薄層上を通過する空気を介して熱エネルギーに曝され、その場合、その空気は加熱される。薄層上を通過する加熱された空気の温度は、約180℃～約260℃の範囲であり得る。薄層上を通過する空気の温度は、特に、約210℃であり得る。

20

【0177】

あるいは、5-MeO-DMTの薄層は、固体支持体を介して熱エネルギーに曝され、その場合、薄層上を通過する空気は加熱されないが、固体支持体は加熱される。加熱された固体支持体の温度は、約180℃～約420℃の範囲であり得る。

【0178】

好ましくは、固体支持体上の薄層の形成に使用される5-MeO-DMTは、高純度であり、純度は少なくとも99%、好ましくは少なくとも99.5%である。

【0179】

好ましくは、固体支持体上に構成された5-MeO-DMTの薄層中に含有される5-MeO-DMTの投薬量は、約1mg～約25mg、好ましくは約2mg～約20mg、より好ましくは約4mg～約20mgである。有効である具体量は、例えば、約4mg、約6mg、約8mg、約10mg、約12mg、約14mg、約16mg、約18mg、及び約20mgである。好ましい具体量は、例えば、約6mg、約12mg、及び約18mgである。

30

【0180】

5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩が供給される固体支持体は、種々の形状を有し得る。このような形状の例としては、限定されないが、直径1.0mm未満の円柱、厚さ1.0mm未満の箱、及び小さな（例えば、1.0mm未満のサイズ）細孔が行き渡っている実質的に任意の形状が挙げられる。好ましくは、固体支持体は、表面積対体積比が大きく（例えば、メートルあたり100超）、かつ表面積対質量比が大きい（例えば、グラムあたり1cm²超）。

40

【0181】

ある形状の固体支持体を、異なる特性を有する別の形状に変形させることもできる。例えば、厚さ0.25mmの平らなシートは、メートルあたり約8,000の表面積対体積比を有する。そのシートを巻いて直径1cmの中空円筒にすると、元のシートの高い表面積対質量比は保持されているが、表面積対体積比がより低い（メートルあたり約400）支持体が得られる。

【0182】

固体支持体を構成するために、いくつかの異なる材料が使用される。このような材料の

50

種類としては、限定されないが、金属、無機材料、炭素を含む材料及びポリマーが挙げられる。材料の種類の例は以下である：アルミニウム、銀、金、ステンレス鋼、銅及びタングステン、シリカ、ガラス、シリコン及びアルミナ、グラファイト、多孔質炭素、炭素ヤーン及び炭素フェルト、ポリテトラフルオロエチレン及びポリエチレングリコール。材料の組み合わせ及びコーティングされている変種の材料も同様に使用される。

【0183】

アルミニウムが固体支持体として使用される場合、アルミ箔が適切な材料である。シリカ、アルミナ及びシリコンをベースとする材料の例としては、非晶質シリカ S-5631 (Sigma, St. Louis, Mo.)、BCR171 (規定表面積 $2\text{ m}^2/\text{g}$ 超のアルミナ、Aldrich, St. Louis, Mo.) 及び半導体産業で使用されるようなシリコンウエハが挙げられる。炭素ヤーン及び炭素フェルトは、American Kynol, Inc., New York, N. Y. から入手できる。

10

【0184】

好ましくは、固体支持体上に構成された 5-MeO-DMT の薄層の厚さは、約 $10\text{ }\mu\text{m}$ 未満、特に約 $7.5\text{ }\mu\text{m}$ 未満である。薄層の厚さは、約 $0.1\text{ }\mu\text{m}$ ～約 $10\text{ }\mu\text{m}$ の範囲、特に $0.3\text{ }\mu\text{m}$ ～ $7.5\text{ }\mu\text{m}$ の範囲であり得る。

【0185】

好ましくは、5-MeO-DMT の薄層上を通過する空気の総量は、毎分約 6 リットルから毎分約 40 リットルの間、好ましくは毎分約 8 リットルから毎分約 16 リットルの間の流量で規定され、空気流の持続時間は、エアロゾルの総体積が約 3 リットルを超えないように選択され、エアロゾルの総体積は、好ましくは約 1 リットルから 3 リットルの間 (2 リットルから 3 リットルの間等) である。例えば、毎分約 6 リットルの空気流量では、空気流の持続時間は約 30 秒未満でなければならない。有効である具体的な空気流量及び空気流の持続時間は、毎分約 12 リットル及び約 15 秒であり、エアロゾル体積は約 3 リットルになる。別の有効である具体的な空気流量及び空気流の持続時間は、毎分 10 リットル及び約 15 秒であり、エアロゾル体積は約 2.5 リットルになる。別の有効である具体的な空気流量及び空気流の持続時間は、毎分 8 リットル及び約 15 秒であり、エアロゾル体積は約 2 リットルになる。別の有効である具体的な空気流量及び空気流の持続時間は、毎分 10 リットル及び約 12 秒であり、エアロゾル体積は約 2 リットルになる。

20

【0186】

エアロゾル生成速度は、 $0.1\text{ mg}/\text{秒}$ 超である。

30

【0187】

エアロゾルのエアロゾル粒子質量濃度は、約 $0.5\text{ mg}/\text{l}$ ～約 $18\text{ mg}/\text{l}$ (約 $0.5\text{ mg}/\text{l}$ ～約 $12.5\text{ mg}/\text{l}$ 等、好ましくは約 $1.3\text{ mg}/\text{l}$ ～約 $10\text{ mg}/\text{l}$ 、特に約 $2\text{ mg}/\text{l}$ ～約 $9\text{ mg}/\text{l}$) である。

【0188】

5-MeO-DMT エアロゾル粒子は、3 ミクロン未満かつ $0.1\text{ }\mu\text{m}$ 超、好ましくは $2.5\text{ }\mu\text{m}$ 未満かつ $0.1\text{ }\mu\text{m}$ 超、最も好ましくは $2\text{ }\mu\text{m}$ 未満かつ $0.1\text{ }\mu\text{m}$ 超の空気力学的質量中位径によって特徴付けられる。5-MeO-DMT エアロゾル粒子は、1 % w t 未満の不純物によって、好ましくは 0.5 % w t 未満の不純物によって特徴付けられる。

40

【0189】

5-MeO-DMT エアロゾル粒子は、0.5 % w t 未満の 5-MeO-DMT 分解生成物によって、好ましくは 0.2 % w t 未満の 5-MeO-DMT 分解生成物によって特徴付けられる。

【0190】

治療有効量の 5-MeO-DMT を送達するための組成物は、エアロゾルを含み得、当該エアロゾルは、a) 厚さ 3 ミクロン未満の薄層として固体支持体上に構成された投薬量 12 mg の 5-MeO-DMT を、 210°C の温度に、その薄層上に加熱した空気を通して 15 秒間曝すことによって形成され、ここで、当該エアロゾルは、1 つ以上の以下

50

の特徴を有する：１）空気力学的質量中位径が３ミクロン未満であることによって特徴付けられるエアロゾル粒子を含有すること、２）１％未満の不純物及び０．５％ｗｔ未満の５－ＭｅＯ－ＤＭＴ分解生成物によって特徴付けられるエアロゾル粒子を含有すること、３）１回の吸入によって患者に送達され得ること。

【０１９１】

本発明で定義されるエアロゾル特性及びエアロゾル化条件を知っている当業者は、必要とされるエアロゾル特性を導く適切な気化デバイスまたはシステムを同定することができる。このような適切な気化デバイスまたはシステムの例としては、例えば、関連するドリップパッド付き投与カプセルを含む *Volcano Medic Vaporization System* (*Storz & Bickel, Germany*、例えば、EP 0 933 093 B1、及びEP 1 884 254 B1ならびに登録共同体意匠 0 033 872 99-0 001に開示されている)、及び *Staccato* デバイス (*Alexza Pharmaceuticals, Mountain View, USA*、例えば、US 7, 458, 374 B2、US 9, 370, 629 B2及びUS 9, 687, 487 B2に開示されている) が挙げられる。生成したエアロゾルは、バルーン内に集められ、そのバルーンから患者によって吸入され得る。

【０１９２】

投与計画

本発明はまた、用量範囲、特定の用量、加えて投与計画（投与スキーム）も提供する。

【０１９３】

本発明は、５－ＭｅＯ－ＤＭＴまたはその薬学的に許容される塩を投与した後の急性期における至高サイケデリック体験の発現が、睡眠障害、特に上記に定義した１つ以上の側面を有する患者におけるその治療効果を、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。

【０１９４】

したがって、これまでに試験された幻覚剤及び投与計画と比較して、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。

【０１９５】

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）、躁病や軽躁病の誘発、または変性状態の記憶がほとんどないかまったくなく、あまり意味のないサイケデリック体験（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、患者は一般的にサイケデリック体験に慣れ、高用量で生じるいっそう強烈な症状に対する準備ができ、それによって、その高用量での体験に肯定的な影響が及ぶことになる。また、低用量で治療を開始できるという見通しは、治療アプローチに対する患者の受容性を高め、患者集団レベルでの全体的な服薬率を向上させるであろう。

【０１９６】

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

【０１９７】

睡眠障害を有する本明細書で定義される患者は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の投与によって治療される。

【0198】

好ましい一実施形態において、5-MeO-DMTは単独療法として投与される（すなわち、患者は、睡眠障害に対する他の治療を一切受けない）。

【0199】

本明細書で定義されるように、睡眠障害を有する患者に投与される5-MeO-DMTの投与量は、約1mg～25mgの範囲、またはその間の任意の範囲の量、好ましくは約2mg～20mg、さらに好ましくは約4mg～20mgである。有用な具体的な量は、例えば、約4mg、約6mg、約8mg、約10mg、約12mg、約14mg、約16mg、約18mg、及び約20mgである。患者は、臭化水素酸塩などの等モル用量の5-MeO-DMTの薬学的に許容される塩で治療することもできる。本明細書において、「約1mg～約25mg」のような範囲が示される場合、本発明者は、その範囲内のすべての離散値を想到しており、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）それらすべては言及されていないことに留意されたい。

10

【0200】

好ましい実施形態では、睡眠障害を有する本明細書に定義される患者を治療有効量の5-MeO-DMTで治療するための改善された方法は、5-MeO-DMT投与後、約2時間以内に臨床反応が生じることを含む。

【0201】

好ましい実施形態において、睡眠障害を有する本明細書に定義される患者を治療有効量の5-MeO-DMTで治療するための改善された方法は、5-MeO-DMTの投与後、約2時間以内に生じた臨床反応を含む臨床反応が、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日後まで持続することを含む。

20

【0202】

好ましい実施形態では、睡眠障害を有する本明細書に定義される患者を治療有効量の5-MeO-DMTで治療するための改善された方法は、複数用量の5-MeO-DMTの投与を含む。

30

【0203】

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

【0204】

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つ以上の治療ブロックで患者に投与され、各ブロックは1～3回の投与からなり、各治療ブロック内の各投与間隔は約24時間であり、1つの治療ブロックの終了から次の治療ブロックの開始までの間隔は約6日以上である。

40

【0205】

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つ以上の治療ブロックで患者に投与され、各ブロックは1～3回の投与からなり、各治療ブロック内の各投与間隔は約1～4時間、好ましくは1～2時間であり、1つの治療ブロックの終了から次の治療ブロックの開始までの間隔は約6日以上である。

【0206】

ある実施形態において、各投与及び各治療ブロックにおいて個々の患者に投与される5-MeO-DMTの投薬量は、その個々の患者に対して一定であり、約1mg～約25mg、好ましくは約2mg～約20mg、より好ましくは約4mg～約20mgから選択される。有効である具体量は、例えば、約4mg、約6mg、約8mg、約10mg、約1

50

2 mg、約 14 mg、約 16 mg、約 18 mg、及び約 20 mg である。

【0207】

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、各治療ブロック内の第 1 の投与については約 2 mg ～約 8 mg から選択され、次いで、各治療ブロック内の後続の各投与については、20 mg に達するかまたはその治療ブロック内の投与がすべて行われるかのいずれか早い方まで増加される。

【0208】

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、各治療ブロック内の第 1 の投与については約 2 mg ～約 8 mg から選択され、次いで、各治療ブロック内の後続の各投与については、20 mg に達するかまたはその治療ブロック内の投与がすべ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。

【0209】

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 2 mg ～約 10 mg、好ましくは約 4 mg ～約 8 mg、最も好ましくは約 6 mg を加えることによって決定される。例えば、第 1 の投与の投薬量が 6 mg であり、投薬量の増加が 6 mg である場合、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 12 mg となる。好ましくは、第 3 の投与の投薬量は 18 mg となる。

【0210】

好ましい実施形態において、各治療ブロックにおいて個々の患者に投与される 5-MeO-DMT の投薬量は、第 1 の投与については約 2 mg ～約 8 mg から選択され、次いで、患者がその治療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 8 mg ～約 14 mg から選択される投薬量に、第 3 の投与については約 14 mg ～約 20 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 6 mg、約 12 mg、及び約 18 mg である。

【0211】

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 の治療ブロックの第 1 の投与については約 2 mg ～約 8 mg から選択され、次いで、第 1 の治療ブロック内の後続の各投与については、20 mg に達するかまたはその治療ブロック内の投与がすべ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 の治療ブロックにおける最高投薬量が、すべての後続の治療ブロック及びそれらの後続の治療ブロック内の投与についての投薬量として使用される。例えば、患者が 18 mg の用量で幻覚至高体験を経験したため、第 1 の治療ブロックにおける最高投薬量が 18 mg であった場合、すべての後続の治療ブロック及びそれらの後続の治療ブロック内の投与についての投薬量は 18 mg となる。

【0212】

最も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 の治療ブロックの第 1 の投与については約 2 mg ～約 8 mg から選択され、次いで、患者がその治療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 の治療ブロックの第 2 の投与については約 8 mg ～約 14 mg から選択される投薬量に、第 1 の治療ブロックの第 3 の投与については約 14 mg ～約 20 mg から選択される投薬量に増加され、その第 1 の治療ブロックにおける最高投薬量が、すべての後続の治療ブロック及びそれらの後続の治療ブロック内の投与についての投薬量として使用さ

10

20

30

40

50

れる。第1の治療ブロックにおける第1、第2及び第3の投与について、有効である具体量は、例えば、約6mg、約12mg、及び約18mgである。

【0213】

5-MeO-DMTの薬学的に許容される塩もまた、上記の投与計画のすべてにおいて使用され得、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。

【0214】

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。

【0215】

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、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(Barrett FS, J Psychopharmacol. 2015; 29(11):1182-90に記載されている通り)。

【0216】

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、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(Roseman L et al., Front Pharmacol. 2018; 8:974に記載されている通り)。

【0217】

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。

【0218】

睡眠障害ならびに精神疾患及び神経系疾患の治療
本発明によれば、突発性睡眠障害、ならびに精神疾患または神経系疾患を有する患者における睡眠障害を治療することができる。精神疾患または神経系疾患に伴う睡眠障害を有する患者において、本発明による睡眠障害の治療は、睡眠障害を伴う状態の改善をもたらす。

【0219】

多くの場合、睡眠障害に関与する安静時ネットワークは、上記に記載した状態にも関与している。

【0220】

5-MeO-DMTは、安静時ネットワークの確立された機能的結合パターンを妨害することができる。この妨害によって、ネットワークが再結合する際に病的な誤って結合された脳結合がリセットされる。新しい健全な機能的結合が持続的効果を伴って確立される。

【0221】

効果の持続性は、5-MeO-DMTの神経可塑性促進特性によって説明することができる。詳細には、5-MeO-DMTは、シナプス、すなわち、ニューロンが互いに接続して交信する部位の構造的及び機能的可塑性を助長する。5-MeO-DMTは、樹状突起棘の形態形成及び成熟を調節して新たなシナプス接続の形成を開始させる。これらの新たな接続は、活性に応じて強化されるかまたは弱化され、またはさらには消失する。

【0222】

すると、最終的に形成された新たなシナプスは、ニューロンの活動パターンに影響を及ぼす。本発明者らは、このような相互の構造的及び機能的変更が、5-MeO-DMTの投与後のネットワークの適切な確立及び効果の持続性に寄与していると結論付けた。

【0223】

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

【0224】

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

【0225】

脳では、7つのタイプの5-HT受容体が発現され、これらをさらにいくつかのサブタイプに分類することができる。異なるタイプ及びサブタイプは異なる空間的分布を示す。

【0226】

5-MeO-DMTは、いくつかの5-HT受容体と相互作用する。これらの受容体は、安静時ネットワーク及びニューロン可塑性に対する5-MeO-DMTの効果の媒介に参与している。

【0227】

5-MeO-DMTは、上述した5-HTA₁受容体及び5-HT_{2A}受容体の他に、5-HT₇受容体とも相互作用する。5-MeO-DMTは、この受容体に対する作動薬として作用し、高い(ナノモル濃度の)結合親和性を示す。

【0228】

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。

【0229】

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

【0230】

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。

【0231】

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

【0232】

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

【0233】

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-HT_{1A}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、否定的思考または社会的／情動的引きこもり

10

20

30

40

50

などの他の症状または病状に罹患している患者においても有用な効果を得ることが可能であると考える。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。

【0234】

本明細書による治療は、睡眠障害の改善、さらに治療を受ける患者が精神疾患または神経系疾患を有する場合にはその疾患の改善をもたらす。

【0235】

治療抵抗性うつ病（TRD）または産後うつ病（PPD）を有する患者の研究からの臨床データによって、5-MeO-DMTの投与によって睡眠障害を効果TCE計に治療できることが裏付けされている。

【0236】

下記の実施例のセクションでより詳細に説明するTRDの研究では、不眠症を反映するMADRSの「睡眠減少」という項目を特に評価した。

【0237】

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

【0238】

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

【0239】

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

【0240】

したがって、特に睡眠障害への関連性がある尺度項目「睡眠減少」のスコアは、著しく改善される。本発明者らは、5-MeO-DMTを使用して睡眠障害、詳細には精神疾患または神経系疾患を有する患者を治療することができると結論付けている。

【0241】

突発性睡眠障害

突発性睡眠障害を有する患者を5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩で治療することにより、突発性睡眠障害は軽減または解消される。

【0242】

突発性睡眠障害の軽減または解消は、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1日目（例えば約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

【0243】

突発性睡眠障害の軽減または解消は、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時間以内に生じる。突発性睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0244】

一実施形態では、突発性睡眠障害の軽減または解消は、5-MeO-DMTまたはその

10

20

30

40

50

薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0245】

突発性睡眠障害の場合、臨床反応は、臨床全般印象度－重症度（CGI－S）スコアの低下によって反映され得る。本発明によれば、CGI－Sスコアの低下とは、CGI－Sが少なくとも1点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点低下する、及び／または0点になる。特に好ましくは、CGI－Sが少なくとも3点低下する、及び／または0点になる場合である。

【0246】

CGI－Sスコアの低下に反映される突発性睡眠障害の改善は、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩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日目に観察される。

【0247】

CGI－Sスコアの低下によって反映される突発性睡眠障害の改善は、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間以内に生じる。

【0248】

CGI－Sスコアの低下によって反映される突発性睡眠障害の改善は、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0249】

一実施形態では、CGI－Sスコアの低下によって反映される突発性睡眠障害の改善は、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0250】

突発性睡眠障害の場合、臨床全般印象度－改善度（CGI－I）スコアまたは患者全般印象度－改善度（PGI－I）スコアにおける、少なくとも「大きく改善した」のスコアによって反映される睡眠障害の改善は、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日目に観察される。

【0251】

CGI－IスコアまたはPGI－Iスコアにおける、少なくとも「大きく改善した」のスコアによって反映される突発性睡眠障害の改善は、好ましくは、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間以内に生じる。

【0252】

CGI－IスコアまたはPGI－Iスコアにおける少なくとも「大きく改善した」のスコアにより反映される睡眠障害の改善は、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0253】

一実施形態では、CGI－IスコアまたはPGI－Iスコアにおける、少なくとも「大きく改善した」のスコアによって反映される突発性睡眠障害の改善は、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0254】

突発性睡眠障害の場合の改善は、例えば、ピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）などの上記に示した睡眠の質または量の変化を反映する他の任意の尺度によって評価することもできる。

【0255】

10

20

30

40

50

P S Q Iを用いて治療成績を評価する場合、治療の成功は、(i) 総合得点の減少、好ましくは(i i) 5 以下への減少によって示される。適用される想起期間は、最後の投与後に急性のサイケデリック体験が収まる時点よりも前には開始しない。

【 0 2 5 6 】

P S Q I 総合得点の減少、詳細には5 点以下への減少に反映される突発性睡眠障害の改善は、好ましくは、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2 4 時間以内に生じる。

【 0 2 5 7 】

P S Q I 総合得点の減少、詳細には5 点以下への減少に反映される突発性睡眠障害のそのような改善は、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好ましくは少なくとも6 日後まで、詳細には少なくとも1 4 日後まで、より好ましくは少なくとも2 8 日後まで持続する。

【 0 2 5 8 】

P S Q I 総合得点の低下、詳細には5 点以下への減少に反映される突発性睡眠障害の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから1 日目(例えば、約2 4 時間後)、7 日目、1 4 日目及び／または2 8 日目に観察される。

【 0 2 5 9 】

一実施形態では、P S Q I グローバルスコアの低下、詳細には5 点以下への減少に反映される突発性睡眠障害の改善は、7 日目に観察され、好ましくは1 4 日目、より好ましくは2 8 日目まで持続する。

【 0 2 6 0 】

精神疾患または神経系疾患に伴う睡眠障害

睡眠障害は個人が罹患する他のあらゆる状態、疾患または症状とは関係なく治療が必要な状態とみなされ得るが、いくつかの精神疾患または神経系疾患には、睡眠障害が伴う。注目すべき点として、睡眠と精神疾患または神経系疾患との関係はしばしば双方向的である。精神疾患または神経系疾患は健康な睡眠パターンに悪影響を与え得るばかりでなく、睡眠障害は精神疾患または神経系疾患の発症、進行、及び予後に寄与する要因ともなり得る。

【 0 2 6 1 】

本発明による治療は、睡眠障害を軽減または解消し、好ましくは、関連する精神疾患または神経系疾患も改善する。

【 0 2 6 2 】

うつ病エピソードを特徴とする疾患

いくつかの疾患はうつ病エピソードを特徴とする。

【 0 2 6 3 】

うつ病エピソードとは、ほとんどの活動で抑うつ気分及び／または喜びがない期間である。

【 0 2 6 4 】

例えば、D S M - V によれば、大うつ病エピソードは、同じ2 週間の期間に存在する5 つ以上の症状を特徴とし、以前の機能からの変化を表し、症状の少なくとも1 つは、(1) 抑うつ気分または(2) 興味または喜びの喪失である。

【 0 2 6 5 】

うつ病エピソードを特徴とする疾患を有する患者は、障害の治療抵抗性の形態を有している場合がある。

【 0 2 6 6 】

うつ病エピソードの間、患者は不眠症または過眠症をしばしば有する。

【 0 2 6 7 】

睡眠障害は、うつ病エピソードを特徴とする疾患の診断基準に含まれる。睡眠障害は、M A D R S またはH A M - D の判定の一部として評価することができる。

【 0 2 6 8 】

Montgomery-Asbergうつ病評価尺度(MADRS)は、気分障害を有する患者におけるうつ病エピソードの重症度を測定するために用いられる10項目からなる診断質問票である(Montgomery, S. A., & Asberg, M. (1979)。MADRSスコアが高いほど、抑うつがより重度であることを示す。

【0269】

考慮される項目は、見てわかる悲しみ、報告された悲しみ、心の緊張、睡眠減少、食欲低下、集中の困難さ、倦怠感、気分の感じ取りにくさ、悲観的な思考、及び自殺念慮であり、各項目に0～6点のスコアが与えられる。合計点は0～60点の範囲である。

【0270】

睡眠減少の項目は、睡眠障害、詳細には、健康な時の本人自身の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減少している体験を示す。患者がいつも通り眠れる場合、0点が割り当てられる。患者が軽度の入眠困難、またはわずかに減少した、浅い、または途切れがちな睡眠を有する場合には2点が割り当てられる。少なくとも2時間、睡眠が減少または途切れる場合、スコアは4点である。2～3時間未満の睡眠の場合、スコアは6点である。

【0271】

ハミルトンうつ病評価尺度(HAM-D)は、臨床医が患者集団における気分障害の性質と重症度を評価することを可能にする。この尺度は21項目から構成されるが、得点付けに使用されるのは最初の17項目(抑うつ気分、罪悪感、自殺、初期不眠、夜間不眠、遅発性不眠、仕事及び興味、精神運動遅滞、興奮、精神的不安、身体的不安、胃腸身体症状、一般的な身体症状、性器症状、心気症、体重減少、洞察)である。

【0272】

大部分の質問では、スコアは0点～4点の範囲であり、4点はより急性のうつ症状を示す。いくつかの質問では、範囲はせいぜい2点までである。合計点を集計し、以前のスコアと比較するかまたは予め定義されたカットオフスコアと比較することができる。

【0273】

初期不眠は、夜の早い段階での不眠を反映する。初期不眠は、患者が入眠に全く困難がない場合は0点、ときどき入眠に困難を訴える場合(例えば、30分以上かかる場合)は1点、毎晩入眠に困難を訴える場合は2点と採点される。

【0274】

夜間、すなわち夜中の不眠は入眠に困難がなければ0点、患者が夜間に落ち着かず、睡眠が妨げられていると訴える場合は1点、夜中に目が覚める場合(トイレの目的以外にベッドを離れる場合)には2点と採点される。

【0275】

遅発性不眠は、朝の早い時間の不眠を反映する。入眠に困難がなければ0点、患者が朝の早い時間に目覚めるが再び眠りにつく場合には1点、いったんベッドを離れた場合に再び入眠できなければ2点と採点される。

【0276】

うつ病エピソードを特徴とする疾患を有する患者では、処理、調節、情動記憶、熟考に関連する認知プロセス、集中力の低下及び生理学的覚醒に関与しているいくつかの脳の領域内及び／またはその間で機能的結合の変化が認められる。

【0277】

障害の治療抵抗性の形態を含むうつ病エピソードを特徴とする疾患及びそれに伴う睡眠障害を有する患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩で治療することにより、睡眠障害が軽減または解消され、ひいてはうつ病エピソードを特徴とする疾患の改善につながる。

【0278】

うつ病エピソードを特徴とする疾患を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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1日目(例えば約24時間後)、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

10

20

30

40

50

【0279】

うつ病エピソードを特徴とする疾患を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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時間以内に生じる。睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0280】

一実施形態では、うつ病エピソードを特徴とする疾患を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

10

【0281】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、うつ病エピソードを特徴とする疾患を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩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日目に観察される。

【0282】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、うつ病エピソードを特徴とする疾患を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間以内に生じる。CGI-Sスコアの低下によって反映される、うつ病エピソードを特徴とする疾患を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

20

【0283】

一実施形態では、CGI-Sスコアの低下によって反映される、うつ病エピソードを特徴とする疾患を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0284】

うつ病エピソードを特徴とする疾患を有する患者における睡眠障害、詳細には睡眠減少の軽減または解消は、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の睡眠減少の項目のスコアの改善に少なくとも反映される。

30

【0285】

MADRSの睡眠減少の項目のスコアの改善に反映される、うつ病エピソードを特徴とする疾患を有する患者における睡眠障害、詳細には睡眠減少の軽減または解消は、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時間以内に生じる。MADRSの睡眠減少の項目のスコアの改善に反映される、うつ病エピソードを特徴とする疾患を有する患者における睡眠障害、詳細には睡眠減少の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

40

【0286】

一実施形態では、MADRSの睡眠減少の項目のスコアの改善に反映される、うつ病エピソードを特徴とする疾患を有する患者における睡眠障害、詳細には睡眠減少の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0287】

50

うつ病エピソードを特徴とする疾患を有する患者における睡眠障害、詳細には睡眠減少の軽減または解消は、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日目のピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）グローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される。

【0288】

PSQIグローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、うつ病エピソードを特徴とする疾患を有する患者における睡眠障害、詳細には睡眠減少の軽減または解消は、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時間以内に生じる。PSQIグローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、うつ病エピソードを特徴とする疾患を有する患者における睡眠障害、詳細には睡眠減少の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0289】

一実施形態では、PSQIのスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、うつ病エピソードを特徴とする疾患を有する患者における睡眠障害、詳細には睡眠減少の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0290】

上記に示されるように、睡眠障害は、うつ病エピソードを特徴とする疾患に密接に関連している。したがって、睡眠障害の改善は、うつ病エピソードを特徴とする疾患の改善にもつながるであろう。睡眠障害はさらにうつ病エピソードを特徴とする疾患の他の側面にも影響することから、本発明者らは、睡眠障害の改善、詳細には睡眠減少の軽減または解消は、うつ病エピソードを特徴とする疾患の全体的な改善にさらに寄与するであろうと結論付けた。

【0291】

CGI-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者におけるうつ病エピソードを特徴とする疾患の改善は、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1日目（例えば約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

【0292】

CGI-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者におけるうつ病エピソードを特徴とする疾患の改善は、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時間以内に生じる。CGI-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者におけるうつ病エピソードを特徴とする疾患の改善は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0293】

一実施形態では、CGI-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者におけるうつ病エピソードを特徴とする疾患の改善は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0294】

大うつ病性障害（MDD）は、持続的な抑うつ気分及び興味喪失を引き起こす気分障害である。MDDは人の感情、思考、行動に影響を与え、さまざまな感情のおよび身体的な問題を引き起こす可能性がある。

【0295】

患者は、Montgomery-Asbergうつ病評価尺度（MADRS）で20点

10

20

30

40

50

以上、またはハミルトンうつ病評価尺度（HAM-D）で17点以上で示される中等度または重度のMDDを有する可能性がある。さらに、患者は、Montgomery-Asbergうつ病評価尺度（MADRS）で35点以上、またはハミルトンうつ病評価尺度（HAM-D）で25点以上で示される患者は重度の大うつ病性障害を有する可能性があると考えられる。

【0296】

MDDを有する患者は、障害の治療抵抗性の形態（TRD）を有している場合がある。

【0297】

MDDを有する患者では、DMN、セイリエンスネットワーク、エグゼクティブコントロールネットワーク、及び辺縁ネットワークを含む複数の安静時ネットワーク内及び／またはその間で機能不全の結合及び調節が観察される。機能的結合は、健常対照者で観察されるものと大きく異なる。

【0298】

上記に示したように、安静時ネットワークの機能不全の結合は、不眠症及び過眠症などの睡眠障害にも関連している。

【0299】

MDDを有する全患者のうち、推定で3／4は、不眠症または過眠症などの睡眠障害の形態を、場合によっては同じエピソードで両方とも有する。DSM-5基準では、睡眠障害は、9つの症状のうちの1つであり、MDDの診断を満たすためにはそのうちの少なくとも5つが一定の時間にわたって存在する必要がある。

【0300】

MDDとの関連での睡眠障害には、自殺及び患者の生活の質の大幅な低下のリスクを伴う。

【0301】

障害の治療抵抗性の形態を含むMDD及びそれに伴う睡眠障害を有する患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩で治療することにより、睡眠障害が軽減または解消され、ひいてはMDDの改善につながる。

【0302】

MDDを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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1日目（例えば約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

【0303】

MDDを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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時間以内に生じる。睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0304】

一実施形態では、MDDを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0305】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、MDDを有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩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日目に観察される。

【0306】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、MDDを有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間以内に生じる。CGI-Sスコアの低下によって反映される、MDDを有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後

10

20

30

40

50

に投与してから好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0307】

一実施形態では、CGI-Sスコアの低下によって反映される、MDDを有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0308】

MDDを有する患者における睡眠障害、詳細には睡眠減少の軽減または解消は、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の睡眠減少の項目のスコアの改善に少なくとも反映される。

【0309】

少なくともMADRSの睡眠減少の項目のスコアの改善に反映される、MDDを有する患者における睡眠障害、詳細には睡眠減少の軽減または解消は、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時間以内に生じる。少なくともMADRSの睡眠減少の項目のスコアの改善に反映される、MDDを有する患者における睡眠障害、詳細には睡眠減少の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0310】

一実施形態では、MADRSの睡眠減少の項目のスコアの改善に反映される、MDDを有する患者における睡眠障害、詳細には睡眠減少の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0311】

MDDを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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日目のピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）グローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される。

【0312】

PSQIグローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、MDDを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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時間以内に生じる。PSQIグローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、MDDを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0313】

一実施形態では、PSQIのスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、MDDを有する患者における睡眠障害、詳細には睡眠減少の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0314】

上記に示されるように、睡眠障害は、MDDに密接に関連している。したがって、睡眠障害の改善は、MDDの改善にもつながるであろう。睡眠障害はさらにMDDの他の側面にも影響することから、本発明者らは、睡眠障害の改善、詳細には睡眠減少の軽減または解消は、MDDの全体的な改善にさらに寄与するであろうと結論付けた。

【0315】

CGI-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における大うつ病性障害の

10

20

30

40

50

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1日目（例えば約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

【0316】

C G I - Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における大うつ病性障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間以内に生じる。C G I - Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における大うつ病性障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0317】

一実施形態では、C G I - Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者におけるMDDの改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0318】

睡眠障害は、産後うつ病（PPD）にも伴う。

【0319】

50%を上回る女性が出産後に短期間の抑うつまたは涙もろさを経験するものと考えられる。しかしながら、一部の女性は、妊娠中または産後4週間以内に発生する消耗性の気分障害であるPPDを発症する場合がある。疫学的研究によると、PPDの有病率は約15%と推定されている。

【0320】

患者は、Montgomery-Asbergうつ病評価尺度（MADRS）で20点以上、またはハミルトンうつ病評価尺度（HAM-D）で16点以上で示される中等度または重度のPPDを有する可能性がある。さらに、患者は、Montgomery-Asbergうつ病評価尺度（MADRS）で35点以上、またはハミルトンうつ病評価尺度（HAM-D）で27点以上で示される患者は重度のPPDを有する可能性があると考えられる。

【0321】

本発明に従って治療される患者は、Montgomery-Asbergうつ病評価尺度（MADRS）で20点以上、または17項目のハミルトンうつ病評価尺度（HAM-D）で16点以上を有する可能性がある。

【0322】

さらに、本発明に従って治療される患者は、MADRSで28点以上、またはHAM-Dで22点以上を有する可能性がある。

【0323】

さらに、本発明に従って治療される患者は、MADRSで35点以上、またはHAM-Dで25点以上を有する可能性がある。

【0324】

PPDを有する患者は、障害の治療抵抗性の形態を有している場合がある。

【0325】

産後期のうつ病は、母親の全体的な健康状態に影響するだけでなく、母親の子供への接し方、ひいては子供の発達にも影響を及ぼす。

【0326】

睡眠障害は、妊娠中に一般的に報告される症状であり、抑うつ症状の存在と大きく関連している。睡眠の質が低い女性は、睡眠の質が良好な女性と比較してうつ病に罹る可能性は3.34倍である。

【0327】

妊娠期間中の睡眠障害の存在はそれ自体でPPDの前兆となる症状である。

【0328】

10

20

30

40

50

研究によると、ホルモン環境よりもむしろ睡眠の質の変化が、PPDの再発及び重症度と関連しているとされる。

【0329】

PPDは、過去7日間の母親の感情を評価するエジンバラ産後うつ病評価尺度（EPDS）によって評価することができる。不快感の結果としての不眠症は、この質問票によって評価される10問の質問のうちの1つである。評価範囲は、「0」、「いいえ、全くありません」～「3」、「はい、ほとんどの場合であります」までである。合計点13点の閾値レベルでは、睡眠障害はPPD診断の基本部分とみなすことができる。

【0330】

PPDを有する患者では、自己調節、同情、情動、及び認知にとって重要な脳領域の神経活動における顕著な変化が観察される。PPDは、例えば、デフォルトモードネットワーク及び前頭頭頂ネットワーク内及び／またはそれらの間の安静時ネットワークの機能不全の結合に関連している。

10

【0331】

障害の治療抵抗性の形態を含むPPD及びそれに伴う睡眠障害を有する患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩で治療することにより、睡眠障害が軽減または解消され、ひいてはPPDの改善につながる。

【0332】

PPDを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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1日目（例えば約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

20

【0333】

PPDを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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時間以内に生じる。睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0334】

一実施形態では、PPDを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

30

【0335】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、PPDを有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩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日目に観察される。

【0336】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、PPDを有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間以内に生じる。CGI-Sスコアの低下によって反映される、PPDを有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

40

【0337】

一実施形態では、CGI-Sスコアの低下によって反映される、PPDを有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0338】

PPDを有する患者における睡眠障害、詳細には睡眠減少の軽減または解消は、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1日目（例えば約2

50

4 時間後)、7 日目、14 日目、及び／または 28 日目の MADRS の睡眠減少の項目のスコアの改善に少なくとも反映される。

【0339】

MADRS の睡眠減少の項目のスコアの改善に反映される、PPD を有する患者における睡眠障害、詳細には睡眠減少の軽減または解消は、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 時間以内に生じる。MADRS の睡眠減少の項目のスコアの改善に反映される、PPD を有する患者における睡眠障害、詳細には睡眠減少の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも 6 日後まで、詳細には少なくとも 14 日後まで、より好ましくは少なくとも 28 日後まで持続する。

10

【0340】

一実施形態では、MADRS の睡眠減少の項目のスコアの改善に反映される、PPD を有する患者における睡眠障害、詳細には睡眠減少の軽減または解消は、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 7 日目に観察され、好ましくは少なくとも 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。

【0341】

PPD を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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 1 日目（例えば約 24 時間後）、7 日目、14 日目、及び／または 28 日目のピッツバーグ睡眠質問票 (PSQI) グローバルスコアの改善、詳細には 5 点以下への減少に反映される。

20

【0342】

PSQI グローバルスコアの改善、詳細には 5 点以下への減少に反映される、PPD を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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 時間以内に生じる。PSQI グローバルスコアの改善、詳細には 5 点以下への減少に反映される、PPD を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも 6 日後まで、詳細には少なくとも 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。

【0343】

一実施形態では、PSQI のスコアの改善、詳細には 5 点以下への減少に反映される、PPD を有する患者における睡眠障害、詳細には睡眠減少の軽減または解消は、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 7 日目に観察され、好ましくは少なくとも 14 日後まで、より好ましくは少なくとも 28 日後まで持続する。

30

【0344】

上記に示されるように、睡眠障害は、PPD に密接に関連している。したがって、睡眠障害の改善は、PPD の改善にもつながるであろう。睡眠障害はさらに PPD の他の側面にも影響することから、本発明者らは、睡眠障害の改善、詳細には睡眠減少の軽減または解消は、PPD の全体的な改善にさらに寄与するであろうと結論付けた。

【0345】

CGI-S スコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における産後うつ病の改善は、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 1 日目（例えば約 24 時間後）、7 日目、14 日目、及び／または 28 日目に観察される。

40

【0346】

CGI-S スコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における産後うつ病の改善は、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 時間以内に生じる。CGI-S スコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における産後うつ病の改善は、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好ましくは少なくとも 6 日後まで、詳細には少なくとも 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。

【0347】

50

一実施形態では、CGI-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者におけるPPDの改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0348】

一実施形態では、エジンバラ産後うつ病評価尺度（EPDS）の改善に反映される、睡眠障害も伴う患者におけるPPDの改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0349】

さらに、睡眠障害は母性機能状態を損なう。

【0350】

母性機能状態は、例えば、Barkin Index of Maternal Functioning（母性機能状態のバーキン指数）（BIMF）を使用して評価することができる。この指数は、出産後1年間の機能状態を測定するように設計されたものである。BIMFは、20項目からなる自己申告による機能状態の尺度である。各項目には、0～6点のスコアが割り当てられており、最大合計点は120点である。スコアが高いほど、母性機能状態の評価は良好である。

【0351】

BIMFは、産後期における母親の主要な機能領域を、セルフケア、乳児の世話、母子の接し方、母親の心の健康状態、社会的支援、管理能力、及び適応能力と特定している。

【0352】

BIMFスコアが95点以下の場合、本明細書では、母性機能状態がわずかに損なわれているものとみなされ、80点以下の場合、本明細書では、母性機能状態が損なわれているものとみなされ、65点以下の場合、本明細書では、母性機能状態が大きく損なわれているものとみなされる。

【0353】

本発明者らは、MADRSの「睡眠減少」の項目のスコアの増加は、母性機能状態の両方の側面（乳児との接し方及び母親のセルフケアに関する母親の能力）に悪影響があると判断している。MADRSの「睡眠減少」の項目のスコアの増加は、セルフケア、心の健康状態、及び管理能力を損ねる。

【0354】

MADRSの睡眠減少の項目のスコアの増加は、心の健康状態、社会的支援、及び管理能力を損ねる。これに対して、このMADRS項目に関する改善は、母性機能状態、詳細には、BIMFの機能領域であるセルフケア、心の健康状態、及び／または管理能力の改善につながる。

【0355】

本発明者らは、5-MeO-DMTを使用してPPD患者を治療することで、睡眠障害の改善、詳細には睡眠減少の軽減または解消を得ることができると結論付けた。

【0356】

本発明者らは、PPD患者の治療による睡眠減少の軽減または解消は、MADRSの合計点の減少につながるばかりでなく、BIMFのスコアの増加に反映される母性機能状態の改善にもつながるとさらに結論付けた。

【0357】

BIMFの合計点は、10%以上、好ましくは20%以上改善する。

【0358】

PPDを有する患者における母性機能状態の改善は、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7日目、14日目、及び／または28日目のBIMFの合計点の改善に少なくとも反映される。

【0359】

10

20

30

40

50

少なくともBIMFの合計点の改善に反映される、PPDを有する患者における母性機能状態の改善は、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6日以内に生じる。少なくともBIMFの合計点の改善に反映される、PPDを有する患者における母性機能状態の改善は、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。

【0360】

持続性抑うつ障害

気分変調症とも呼ばれる持続性抑うつ障害は、慢性の抑うつ状態である。これは、1日の大部分続く抑うつ状態が、少なくとも2年間にわたって大半の日でみられる場合に診断される。無症状期間は2ヶ月未満である。

10

【0361】

抑うつ状態にある間、以下のうちの2つ以上がある必要がある：1．絶望感、2．活力が低いまたは疲労、3．自己肯定感が低い、4．睡眠の減少（不眠症）または増加（過眠症）、5．食欲不振、または過食、6．判断することが困難または集中力の低下。

【0362】

持続性抑うつ障害を有する患者は、障害の治療抵抗性の形態を有している場合がある。

【0363】

持続性抑うつ障害を有する患者では、処理、調節、情動記憶、熟考に関連する認知プロセス、集中力の低下及び生理学的覚醒に参与しているいくつかの脳の領域内及び／またはその間で機能的結合の変化が認められる。DMN、セイリエンスネットワーク、エクゼクティブコントロールネットワーク、及び辺縁ネットワーク内及び／またはその間で機能不全の結合が観察される。機能的結合は、健常対照者で観察されるものと大きく異なる。

20

【0364】

障害の治療抵抗性の形態を含む持続性抑うつ障害及びそれに伴う睡眠障害を有する患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩で治療することにより、睡眠障害が軽減または解消され、ひいてはMDDの改善につながる。

【0365】

持続性抑うつ障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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1日目（例えば約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

30

【0366】

持続性抑うつ障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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時間以内に生じる。睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0367】

一実施形態では、持続性抑うつ障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

40

【0368】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、持続性抑うつ障害を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩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日目に観察される。

【0369】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、持続性抑うつ障害を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与し

50

てから約 24 時間以内に生じる。CGI-S スコアの低下によって反映される、持続性抑うつ障害を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも 6 日後まで、詳細には少なくとも 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。

【0370】

一実施形態では、CGI-S スコアの低下によって反映される、持続性抑うつ障害を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから 7 日目に観察され、好ましくは少なくとも 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。

【0371】

持続性抑うつ障害を有する患者における睡眠障害、詳細には睡眠減少の軽減または解消は、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 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 の睡眠減少の項目のスコアの改善に少なくとも反映される。

【0372】

少なくとも MADRS の睡眠減少の項目のスコアの改善に反映される、持続性抑うつ障害を有する患者における睡眠障害、詳細には睡眠減少の軽減または解消は、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 時間以内に生じる。少なくとも MADRS の睡眠減少の項目のスコアの改善に反映される、持続性抑うつ障害を有する患者における睡眠障害、詳細には睡眠減少の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも 6 日後まで、詳細には少なくとも 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。

【0373】

一実施形態では、MADRS の睡眠減少の項目のスコアの改善に反映される、持続性抑うつ障害を有する患者における睡眠障害、詳細には睡眠減少の軽減または解消は、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 7 日目に観察され、好ましくは少なくとも 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。

【0374】

持続性抑うつ障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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 1 日目（例えば約 24 時間後）、7 日目、14 日目、及び／または 28 日目のピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）グローバルスコアの改善、詳細には 5 点以下への減少に反映される。

【0375】

PSQI グローバルスコアの改善、詳細には 5 点以下への減少に反映される持続性抑うつ障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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 時間以内に生じる。PSQI グローバルスコアの改善、詳細には 5 点以下への減少に反映される、持続性抑うつ障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも 6 日後まで、詳細には少なくとも 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。

【0376】

一実施形態では、PSQI のスコアの改善、詳細には 5 点以下への減少に反映される、持続性抑うつ障害を有する患者における睡眠障害、詳細には睡眠減少の軽減または解消は、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 7 日目に観察され、好ましくは少なくとも 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。

【0377】

上記に示されるように、睡眠障害は、持続性抑うつ障害に密接に関連している。したがって、睡眠障害の改善は、持続性抑うつ障害の改善にもつながるであろう。睡眠障害はさ

10

20

30

40

50

らに持続性抑うつ障害の他の側面にも影響することから、本発明者らは、睡眠障害の改善、詳細には睡眠減少の軽減または解消は、持続性抑うつ障害の全体的な改善にさらに寄与するであろうと結論付けた。

【0378】

C G I - S スコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における持続性抑うつ障害の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩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日目に観察される。

【0379】

C G I - S スコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における持続性抑うつ障害の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間以内に生じる。C G I - S スコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における患者における持続性抑うつ障害の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0380】

一実施形態では、C G I - S スコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における持続性抑うつ障害の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0381】

睡眠障害は、季節性情動障害の一般的な症状でもある。

【0382】

季節性情動障害は、季節的なパターンを有する気分障害であり、症状はしばしば秋に始まって春に治まる。多くの人が、悲しみ、絶望感、活動への興味喪失、疲労、及び社会的な引きこもりを経験する。

【0383】

季節性情動障害を有する患者は、障害の治療抵抗性の形態を有している場合がある。

【0384】

季節性情動障害の患者は、日中に過度の眠気を感じ、夜間の睡眠が通常よりも長くなり、長い睡眠から目覚めるのが困難となるかまたは1日の全体を通じて何度も昼寝を必要とすることがあるが、昼寝をしても眠気が解消されない場合もある。また、季節性情動障害の患者では悪夢が一般的に見られる。

【0385】

月及び季節ごとの睡眠の長さは、季節パターン評価質問票（S P A Q）による季節性情動障害の評価の中心的な評価項目である。被験者に、睡眠、社交、気分、体重、食欲、及び活力の季節的变化を採点してもらい、睡眠に関しては6つの質問のうち3つで問われる。

【0386】

季節性情動障害の患者は、健常者と比較して感覚運動、注意、及び視覚処理に関与する安静時活動が変化している。

【0387】

季節性情動障害を有する患者では、処理、調節、情動記憶、熟考に関連する認知プロセス、集中力の低下及び生理学的覚醒に関与しているいくつかの脳の領域内及び／またはその間で機能的結合の変化が認められる。D M N、セイリエンスネットワーク、エクゼクティブコントロールネットワーク、及び辺縁ネットワーク内及び／またはその間で機能不全の結合が観察される。機能的結合は、健常対照者で観察されるものと大きく異なる。

【0388】

障害の治療抵抗性の形態を含む季節性情動障害及びそれに伴う睡眠障害を有する患者を、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩で治療することにより、季節性情動障害が軽減または解消され、季節性情動障害の改善につながる。

【0389】

季節性情動障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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1日目（例えば約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

【0390】

季節性情動障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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時間以内に生じる。季節性情動障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

10

【0391】

一実施形態では、季節性情動障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0392】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、季節性情動障害を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩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日目に観察される。

20

【0393】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、季節性情動障害を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間以内に生じる。CGI-Sスコアの低下によって反映される、季節性情動障害を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0394】

一実施形態では、CGI-Sスコアの低下によって反映される、季節性情動障害を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目に観察され、好ましくは少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

30

【0395】

季節性情動障害を有する患者における睡眠障害、詳細には睡眠減少の軽減または解消は、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の睡眠減少の項目のスコアの改善に少なくとも反映される。

【0396】

MADRSの睡眠減少の項目のスコアの改善に反映される、季節性情動障害を有する患者における睡眠障害、詳細には睡眠減少の軽減または解消は、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時間以内に生じる。少なくともMADRSの睡眠減少の項目のスコアの改善に反映される、季節性情動障害を有する患者における睡眠障害、詳細には睡眠減少の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

40

【0397】

一実施形態では、MADRSの睡眠減少の項目のスコアの改善に反映される、季節性情動障害を有する患者における睡眠障害、詳細には睡眠減少の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

50

【0398】

季節性情動障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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日目のピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）グローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される。

【0399】

PSQIグローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される季節性情動障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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時間以内に生じる。PSQIグローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、季節性情動障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

10

【0400】

一実施形態では、PSQIのスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、季節性情動障害を有する患者における睡眠障害、詳細には睡眠減少の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0401】

上記に示されるように、睡眠障害は、季節性情動障害に密接に関連している。したがって、睡眠障害の改善は、季節性情動障害の改善にもつながるであろう。睡眠障害はさらに季節性情動障害の他の側面にも影響することから、本発明者らは、睡眠障害の改善、詳細には睡眠減少の軽減または解消は、季節性情動障害の全体的な改善にさらに寄与するであろうと結論付けた。

20

【0402】

CGI-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における季節性情動障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容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日目に観察される。

【0403】

CGI-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における季節性情動障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間以内に生じる。CGI-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における患者における季節性情動障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

30

【0404】

一実施形態では、CGI-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における季節性情動障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目に観察され、好ましくは少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

40

【0405】

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

【0406】

BDを有する患者は、障害の治療抵抗性の形態を有している場合がある。

【0407】

うつ病エピソードを伴うか伴わないかによらず、少なくとも1回の躁病エピソードがあ

50

った場合、BDは双極Ⅰ型障害に分類される。少なくとも1回の軽躁病エピソード（しかし完全な躁病エピソードはない）及び1回の大うつ病エピソードがあった場合、BDは双極ⅠⅡ型障害に分類される。これらの症状が薬物または医学的問題に起因する場合、双極性障害として診断されない。

【0408】

BDを有する患者は、詳細には双極ⅠⅡ型障害を診断されているか双極Ⅰ型障害を診断されているかによらず、患者は大うつ病エピソードを現在有している。

【0409】

現在の大うつ病エピソードの重症度は、Montgomery-Asbergうつ病評価尺度（MADRS）を用いて評価することができる。患者は、19点以上、例えば24点以上、詳細には37点以上の合計点を有し得る。

【0410】

上記に加えてまたは上記に代えて、患者は、19点以上、例えば24点以上、詳細には37点以上の双極性うつ病評価尺度（BDRS）合計点を有し得る。

【0411】

総睡眠時間の変動（不眠症／過眠症）及び概日リズム異常を含む睡眠障害が、双極Ⅰ型障害及び双極ⅠⅡ型障害を含むBDを有する患者において特に認められている。

【0412】

睡眠を求めなくなることはしばしば躁病エピソードの発症の指標である。

【0413】

正常な睡眠／覚醒サイクルの乱れは、双極性障害の精神病理への関与が示されており、調節不全の概日リズムは双極性障害のバイオマーカーとみなされる。

【0414】

躁病エピソードの間、睡眠障害は69～99%の患者で見られる。

【0415】

睡眠障害はエピソードの早期再発及び生活の質の低下に寄与する（目に見える健常行動の減少及び自殺のリスクの増大）。

【0416】

双極性うつ病評価尺度（BDRS）は、双極性うつ病における抑うつ症状の重症度を測定するように設計されている。BDRSは、臨床使用するために、訓練された評価者によって検証されている。BDRS項目は、臨床面接に基づき、現在及び過去数日間に患者が示した抑うつ症状及び／または混合症状の重症度を評価するものである。現在と過去数日間との症状に不一致がある場合、現在の症状を評価に反映しなければならない。当該尺度には20個の質問が含まれ、最大スコアは60である。スコアが高いほど重症度が高いことが示される。

【0417】

質問は、抑うつ気分、睡眠障害、食欲障害、社会的関与の減少、気力及び活動の低下、意欲の低下、集中力及び記憶力の障害、不安、快感消失、感情の平板化、無価値のように感じる事、無力及び絶望の感覚、自殺念慮、罪責の感覚、精神病症状、易怒性、不安定性、運動衝動性の亢進、発語の増加、激越を対象にするものである。

【0418】

これらの態様のそれぞれが評価され、0、1、2または3点のスコアが割り当てられる。

【0419】

睡眠障害（睡眠調節異常）は、24時間サイクルの総睡眠量の変化に基づいて評価され、外因の作用とは無関係に評価される。睡眠障害は、不眠症の形態（総睡眠時間の減少）または過眠症の形態（日中の睡眠を含む総睡眠時間の増加）のいずれかを取り得る。

【0420】

不眠症（総睡眠時間の減少）は、0点（総睡眠時間の減少なし）、1点（軽度、最大2時間の減少）、2点（中等度、2～4時間）、3点（重度、4時間超）のスコアで評価さ

10

20

30

40

50

れる。

【0421】

これとは別に、過眠症は、0点（日中の睡眠を含む総睡眠時間の増加なし）、1点（軽度、2時間未満または通常量だが回復効果なし）、2点（中等度、2～4時間）、3点（重度、4時間超）で評価される。

【0422】

双極性障害を有する患者は、安静時ネットワークの特徴的な異常な固有の編成及び相互結合を示す。健常対照者と比較して、安静時機能的磁気共鳴画像法の研究によって、デフォルトモードネットワーク、セイリエンスネットワーク、及びセントラルエグゼクティブネットワーク内及び／またはその間で特定の領域の機能的結合の変化が示されている。詳細には、デフォルトモードネットワーク内の機能的結合の変化は、睡眠障害を有する患者でも観察されている。

10

【0423】

障害の治療抵抗性の形態を含むBD及びそれに伴う睡眠障害を有する患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩で治療することにより、睡眠障害が軽減または解消され、ひいてはBDの改善につながる。

【0424】

BDを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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1日目（例えば約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

20

【0425】

BDを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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時間以内に生じる。BDを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0426】

一実施形態では、BDを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

30

【0427】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、BDを有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩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日目に観察される。

【0428】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、BDを有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間以内に生じる。CGI-Sスコアの低下によって反映される、BDを有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

40

【0429】

一実施形態では、CGI-Sスコアの低下によって反映される、BDを有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0430】

BDを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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BDRS睡眠障害項目のスコアにお

50

る改善によって反映され得る。

【0431】

BDRSの睡眠障害の項目のスコアの改善に反映される、BDを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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時間以内に生じる。BDRSの睡眠障害の項目のスコアの改善に反映される、BDを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0432】

一実施形態では、BDRSの睡眠障害の項目のスコアの改善に反映される、BDを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

10

【0433】

BDを有する患者における睡眠障害、詳細には睡眠減少の軽減または解消は、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の睡眠減少の項目のスコアの改善に少なくとも反映される。

【0434】

MADRSの睡眠減少の項目のスコアの改善に反映される、BDを有する患者における睡眠障害、詳細には睡眠減少の軽減または解消は、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時間以内に生じる。MADRSの睡眠減少の項目のスコアの改善に反映される、BDを有する患者における睡眠障害、詳細には睡眠減少の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

20

【0435】

一実施形態では、MADRSの睡眠減少の項目のスコアの改善に反映される、BDを有する患者における睡眠障害、詳細には睡眠減少の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

30

【0436】

BDを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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日目のピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）グローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される。

【0437】

PSQIグローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、BDを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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時間以内に生じる。PSQIグローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、BDを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

40

【0438】

一実施形態では、PSQIのスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、BDを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0439】

50

B Dを有する患者における睡眠障害、詳細には総睡眠時間の増加の軽減または解消は、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B D R Sの過眠症の項目のスコアの改善に少なくとも反映される。

【0440】

B D R Sの過眠症の項目のスコアの改善に反映される、B Dを有する患者における睡眠障害、詳細には総睡眠時間の増加の軽減または解消は、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時間以内に生じる。B D R Sの過眠症の項目のスコアの改善に反映される、B Dを有する患者における睡眠障害、詳細には総睡眠時間の増加の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

10

【0441】

一実施形態では、B D R Sの過眠症の項目のスコアの改善に反映される、B Dを有する患者における睡眠障害、詳細には総睡眠時間の増加の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0442】

上記に示されるように、睡眠障害は、B Dに密接に関連している。したがって、睡眠障害の改善は、B Dの改善にもつながるであろう。睡眠障害はさらにB Dの他の側面にも影響することから、本発明者らは、睡眠障害の改善は、B Dの全体的な改善にさらに寄与するであろうと結論付けた。

20

【0443】

C G I - Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者におけるB D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1日目（例えば約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

【0444】

C G I - Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者におけるB D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時間以内に生じる。C G I - Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者におけるB D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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

30

【0445】

一実施形態では、C G I - Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者におけるB D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7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0446】

不安障害

不安障害は、精神健康状態の1種である。症状には、不安感、パニック及び恐怖感、ならびに発汗及び心拍数の増加などが含まれる。不安には、脅威として認識される予想される出来事または状況に対する準備に伴う、複雑な認知的、感情的、生理的、及び行動的反応システムが関与している。

40

【0447】

不安障害を有する患者は、障害の治療抵抗性の形態を有している場合がある。

【0448】

不安障害を有する患者は、睡眠障害、特に不眠症をしばしば経験する。過度の心配及び恐怖は、入眠及び夜間を通じた睡眠の維持を困難にする。

【0449】

50

不眠症は不安を悪化させ、不眠症及び不安が関連した悪循環を生むことがある。

【0450】

不安障害の重症度は、14項目からなるハミルトン不安評価尺度（HAM-A）を用いて評価することができる。各項目は一連の症状によって定義され、精神的な不安（精神的な興奮及び心理的な苦痛）と身体的不安（不安に関連する身体的な不調）を測定する。項目4は「不眠症」で、「入眠困難、断続的な睡眠、不十分な睡眠及び起床時の疲労、夢、悪夢、夜驚症」として定義されている。各項目は0点（症状なし）～4点（重症）で評価され、合計点の範囲は0～56点である。

【0451】

睡眠障害は、例えばピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）グローバルスコアを使用して評価することもできる。

【0452】

不安障害は、安静時ネットワークの機能的結合の変化と関連している。不安障害では、自己認識に影響を与えるデフォルトモードネットワーク（DMN）、感情／不安を制御するセリエンスネットワーク（SN）、及び身体認識を担う体性運動ネットワーク（SMN）に異常が見られる。例えば、DMNに対するSMN及びSNのような、これらの各ネットワーク内及び／または各ネットワーク間の安静時のバランスが、さまざまな不安障害で異常である可能性がある。

【0453】

影響を受けたネットワークの機能的結合の変化は、睡眠障害とも関連しており、不安障害は睡眠障害を伴う。

【0454】

障害の治療抵抗性の形態を含む不安障害及びそれに伴う睡眠障害を有する患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩で治療することにより、睡眠障害が軽減または解消され、ひいては不安障害の改善につながる。

【0455】

不安障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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1日目（例えば約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

【0456】

不安障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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時間以内に生じる。不安障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0457】

一実施形態では、不安障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0458】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、不安障害を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩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日目に観察される。

【0459】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、不安障害を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間以内に生じる。CGI-Sスコアの低下によって反映される、不安障害を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

10

20

30

40

50

【0460】

一実施形態では、CGI-Sスコアの低下によって反映される、不安障害を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0461】

不安障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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日目のピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）グローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される。

10

【0462】

PSQIグローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される不安障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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時間以内に生じる。PSQIグローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、不安障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0463】

一実施形態では、PSQIのスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、不安障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

20

【0464】

上記に示したように、睡眠障害は不安障害を有する患者で生じる。したがって、睡眠障害の改善は、不安障害の改善にもつながるであろう。睡眠障害はさらに不安障害の他の側面にも影響することから、本発明者らは、睡眠障害の改善は、不安障害の全体的な改善にさらに寄与するであろうと結論付けた。

【0465】

CGI-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における不安障害の改善は、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1日目（例えば約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

30

【0466】

CGI-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における不安障害の改善は、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時間以内に生じる。CGI-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における不安障害の改善は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0467】

一実施形態では、CGI-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における不安障害の改善は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

40

【0468】

分離不安障害は、家から、及び／または患者が強い感情的繋がりを有する人から離れることに対する過度の不安を特徴とする。

【0469】

離別の状況は、患者に大きな苦痛を引き起こし、離別のために学校または仕事に行けなくなる場合もある。分離不安障害を有する患者は、家族など患者の生活において重要な人

50

に不幸な出来事が起こることについて、過度の不安を抱くこともある。

【0470】

分離不安障害を有する患者は、障害の治療抵抗性の形態を有している場合がある。

【0471】

分離不安障害は睡眠障害を伴う。実際、睡眠障害は分離不安障害の診断基準の一部でもある。分離不安障害を有する患者における睡眠障害には、悪夢、入眠困難及び睡眠維持困難、早朝覚醒、及びパラソムニアが含まれる。

【0472】

分離不安障害の重症度は、ハミルトン不安評価尺度（HAM-A）を用いて評価することができ、睡眠障害の評価はその尺度の一部となっている。この尺度は、治療の前後に尺度を適用することにより、本発明による治療の結果の尺度としてさらに用いることができる。

10

【0473】

分離不安障害における睡眠障害は、ピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）によって評価することもできる。

【0474】

不安障害は、安静時ネットワークの機能的結合の変化と関連している。不安障害では、自己認識に影響を与えるデフォルトモードネットワーク（DMN）、感情／不安を制御するセリエンスネットワーク（SN）、及び身体認識を担う体性運動ネットワーク（SMN）に異常が見られる。例えば、DMNに対するSMN及びSNのような、これらの各ネットワーク内及び／または各ネットワーク間の安静時のバランスが、さまざまな不安障害で異常である可能性がある。

20

【0475】

影響を受けたネットワークの機能的結合の変化は、睡眠障害とも関連しており、分離不安障害は睡眠障害を伴う。

【0476】

障害の治療抵抗性の形態を含む分離不安障害及びそれに伴う睡眠障害を有する患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩で治療することにより、睡眠障害が軽減または解消され、ひいては分離不安障害の改善につながる。

【0477】

分離不安障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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1日目（例えば約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

30

【0478】

分離不安障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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時間以内に生じる。分離不安障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0479】

一実施形態では、分離不安障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

40

【0480】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、分離不安障害を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩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日目に観察される。

【0481】

50

C G I - S スコアの低下によって反映される、分離不安障害を有する患者における睡眠障害の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約 2 4 時間以内に生じる。C G I - S スコアの低下によって反映される、分離不安障害を有する患者における睡眠障害の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも 6 日後まで、詳細には少なくとも 1 4 日後まで、より好ましくは少なくとも 2 8 日後まで持続する。

【 0 4 8 2 】

一実施形態では、C G I - S スコアの低下によって反映される、分離不安障害を有する患者における睡眠障害の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから 7 日目に観察され、好ましくは少なくとも 1 4 日後まで、より好ましくは少なくとも 2 8 日後まで持続する。

10

【 0 4 8 3 】

分離不安障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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 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 日目のピッツバーグ睡眠質問票（P S Q I）グローバルスコアの改善、詳細には 5 点以下への減少に反映される。

【 0 4 8 4 】

P S Q I グローバルスコアの改善、詳細には 5 点以下への減少に反映される分離不安障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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 4 時間以内に生じる。P S Q I グローバルスコアの改善、詳細には 5 点以下への減少に反映される、分離不安障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも 6 日後まで、詳細には少なくとも 1 4 日後まで、より好ましくは少なくとも 2 8 日後まで持続する。

20

【 0 4 8 5 】

一実施形態では、P S Q I のスコアの改善、詳細には 5 点以下への減少に反映される、分離不安障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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 7 日目に観察され、好ましくは少なくとも 1 4 日後まで、より好ましくは少なくとも 2 8 日後まで持続する。

【 0 4 8 6 】

上記に示したように、睡眠障害は分離不安障害を有する患者による重要な症状である。したがって、睡眠障害の改善は、分離不安障害の改善にもつながるであろう。睡眠障害はさらに分離不安障害の他の側面にも影響することから、本発明者らは、睡眠障害の改善、詳細には睡眠減少の軽減または解消は、分離不安障害の全体的な改善にさらに寄与するであろうと結論付けた。

30

【 0 4 8 7 】

C G I - S スコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における分離不安障害の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから 1 日目（例えば約 2 4 時間後）、7 日目、1 4 日目、及び／または 2 8 日目に観察される。

【 0 4 8 8 】

C G I - S スコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における分離不安障害の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約 2 4 時間以内に生じる。C G I - S スコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における分離不安障害の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも 6 日後まで、詳細には少なくとも 1 4 日後まで、より好ましくは少なくとも 2 8 日後まで持続する。

40

【 0 4 8 9 】

一実施形態では、C G I - S スコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における分離不安障害の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから 7 日目に観察され、好ましくは少なくとも 1 4 日後まで、より好ましくは少な

50

くとも28日後まで持続する。

【0490】

広場恐怖症とは、パニック、閉じ込められる恐怖、無力感、または恥ずかしさを感じさせるような状況または場所に対する恐怖である。

【0491】

広場恐怖症を有する患者は、家から外出できなくなる場合がある。家から外出することを考えるだけで、回避行動を引き起こすほどの大きな不安を感じる場合もある。群衆、移動、エレベーター、映画館、ショッピングモールなどに対する恐怖が、重大な問題を引き起こすこともある。

【0492】

広場恐怖症の患者は、再発性のパニック発作を経験することもある。

【0493】

広場恐怖症を有する患者は、障害の治療抵抗性の形態を有している場合がある。

【0494】

広場恐怖症は、不眠症などの睡眠障害を伴う。

【0495】

広場恐怖症の重症度は、ハミルトン不安評価尺度（HAM-A）を用いて評価することができ、睡眠障害の評価はその尺度の一部となっている。この尺度は、治療の前後に尺度を適用することにより、本発明による治療の結果の尺度としてさらに用いることができる。

【0496】

広場恐怖症における睡眠障害は、ピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）によって評価することもできる。

【0497】

広場恐怖症を有する個人の機能的磁気共鳴画像法によって、不安に関与する安静時ネットワーク内及び／またはその間の機能的結合の変化が明らかとなっている。

【0498】

障害の治療抵抗性の形態を含む広場恐怖症及びそれに伴う睡眠障害を有する患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩で治療することにより、睡眠障害が軽減または解消され、ひいては広場恐怖症の改善につながる。

【0499】

広場恐怖症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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1日目（例えば約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

【0500】

広場恐怖症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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時間以内に生じる。広場恐怖症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0501】

一実施形態では、広場恐怖症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0502】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、広場恐怖症を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩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日目に観察される。

10

20

30

40

50

【0503】

C G I - S スコアの低下によって反映される、広場恐怖症を有する患者における睡眠障害の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約 2 4 時間以内に生じる。C G I - S スコアの低下によって反映される、広場恐怖症を有する患者における睡眠障害の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも 6 日後まで、詳細には少なくとも 1 4 日後まで、より好ましくは少なくとも 2 8 日後まで持続する。

【0504】

一実施形態では、C G I - S スコアの低下によって反映される、広場恐怖症を有する患者における睡眠障害の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから 7 日目に観察され、好ましくは少なくとも 1 4 日後まで、より好ましくは少なくとも 2 8 日後まで持続する。

10

【0505】

広場恐怖症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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 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 日目のピッツバーグ睡眠質問票（P S Q I）グローバルスコアの改善、詳細には 5 点以下への減少に反映される。

【0506】

P S Q I グローバルスコアの改善、詳細には 5 点以下への減少に反映される、広場恐怖症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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 4 時間以内に生じる。P S Q I グローバルスコアの改善、詳細には 5 点以下への減少に反映される、広場恐怖症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも 6 日後まで、詳細には少なくとも 1 4 日後まで、より好ましくは少なくとも 2 8 日後まで持続する。

20

【0507】

一実施形態では、P S Q I のスコアの改善、詳細には 5 点以下への減少に反映される、広場恐怖症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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 7 日目に観察され、好ましくは少なくとも 1 4 日後まで、より好ましくは少なくとも 2 8 日後まで持続する。

30

【0508】

上記に示したように、睡眠障害は広場恐怖症を有する患者による重要な症状である。したがって、睡眠障害の改善は、広場恐怖症の改善にもつながるであろう。睡眠障害はさらに広場恐怖症の他の側面にも影響することから、本発明者らは、睡眠障害の改善、詳細には睡眠減少の軽減または解消は、広場恐怖症の全体的な改善にさらに寄与するであろうと結論付けた。

【0509】

C G I - S スコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における広場恐怖症の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから 1 日目（例えば約 2 4 時間後）、7 日目、1 4 日目、及び／または 2 8 日目に観察される。

40

【0510】

C G I - S スコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における広場恐怖症の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約 2 4 時間以内に生じる。C G I - S スコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における広場恐怖症の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも 6 日後まで、詳細には少なくとも 1 4 日後まで、より好ましくは少なくとも 2 8 日後まで持続する。

【0511】

一実施形態では、C G I - S スコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における広場恐怖症の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与

50

してから7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0512】

全般性不安障害（GAD）は、広範な状況及び問題に関する持続的で過度な、制御が難しい不安を特徴とする。GADを有する患者は、災害を予期し、金銭、健康、家族、仕事、またはその他の問題について過度の不安を覚えることがある。

【0513】

全般性不安障害は、日常的な課題に関する持続的な不安が、認識されている脅威とは不釣り合いに過剰である場合に診断される。GADの患者は、通常、数ヶ月から数年にわたって持続し得る過度の恐怖を経験する。

【0514】

GADは、社会的、職業的、またはその他の重要な機能領域の妨げとなる。

【0515】

GADを有する患者は、障害の治療抵抗性の形態を有している場合がある。

【0516】

GADの重要な特徴の1つは、詳細には入眠または睡眠維持の困難、または落ち着きのない不十分な睡眠を含む睡眠障害である。睡眠障害は、GADにおける顕著な機能不全に関連する。DSM-5基準では、睡眠障害は6つの症状のうちの1つであり、GADの診断を満たすためにはそのうちの少なくとも3つが一定の時間にわたって存在する必要がある。

【0517】

全般性不安障害の重症度は、ハミルトン不安評価尺度（HAM-A）を用いて評価することができ、睡眠障害の評価はその尺度の一部となっている。この尺度は、治療の前後に尺度を適用することにより、本発明による治療の結果の尺度としてさらに用いることができる。

【0518】

全般性不安障害における睡眠障害は、ピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）によって評価することもできる。

【0519】

GAD患者はまた、特にデフォルトモードネットワーク内の機能的結合に変化が見られる。影響を受けたネットワーク内の機能的結合の変化は、睡眠障害にも関連している。

【0520】

障害の治療抵抗性の形態を含むGAD及びそれに伴う睡眠障害を有する患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩で治療することにより、睡眠障害が軽減または解消され、ひいてはGADの改善につながる。

【0521】

GADを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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1日目（例えば約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

【0522】

GADを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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時間以内に生じる。GADを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0523】

一実施形態では、GADを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0524】

C G I - S スコアの低下によって反映される、G A D を有する患者における睡眠障害の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩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日目に観察される。

【0525】

C G I - S スコアの低下によって反映される、G A D を有する患者における睡眠障害の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間以内に生じる。C G I - S スコアの低下によって反映される、G A D を有する患者における睡眠障害の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

10

【0526】

一実施形態では、C G I - S スコアの低下によって反映される、G A D を有する患者における睡眠障害の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0527】

G A D を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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日目のピッツバーグ睡眠質問票（P S Q I）グローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される。

20

【0528】

P S Q I グローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、G A D を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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24時間以内に生じる。P S Q I グローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、G A D を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0529】

一実施形態では、P S Q I のスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、G A D を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

30

【0530】

上記に示したように、睡眠障害は、G A D 患者による最も一般的な主訴の1つである。したがって、睡眠障害の改善は、G A D の改善にもつながるであろう。睡眠障害はさらにG A D の他の側面にも影響することから、本発明者らは、睡眠障害の改善、詳細には睡眠減少の軽減または解消は、G A D の全体的な改善にさらに寄与するであろうと結論付けた。

【0531】

C G I - S スコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者におけるG A D の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩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日目に観察される。

40

【0532】

C G I - S スコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者におけるG A D の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間以内に生じる。C G I - S スコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者におけるG A D の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

50

【0533】

一実施形態では、CGI-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者におけるGAD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7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0534】

社交不安障害（SAD）は社交恐怖症とも呼ばれ、最も一般的な不安障害の1つである。SADは、社交または公演の場面で、他人に評価されたり、否定的に判断されたり、または拒絶されたりすることへの強い不安または恐怖を特徴とする。これにより、社交的な場面を回避する傾向が生じ、学校、仕事、または人間関係に支障をきたすことがある。

10

【0535】

SADを有する患者は、障害の治療抵抗性の形態を有している場合がある。

【0536】

睡眠障害（主として不眠症）と不安との間には双方向の関係があるため、睡眠障害は社交不安障害の患者では極めて一般的である。

【0537】

社交不安障害の重症度は、ハミルトン不安評価尺度（HAM-A）を用いて評価することができ、睡眠障害の評価はその尺度の一部となっている。この尺度は、治療の前後に尺度を適用することにより、本発明による治療の結果の尺度としてさらに用いることができる。

20

【0538】

社交不安障害における睡眠障害は、ピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）によって評価することもできる。

【0539】

不眠症は、SADを有する患者で機能的結合の変化が観察されるネットワークである、デフォルトモードネットワーク及びセイリエンスネットワークなどの安静時ネットワーク内及び／またはその間の機能的結合の変化に反映される。

【0540】

障害の治療抵抗性の形態を含むSAD及びそれに伴う睡眠障害を有する患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩で治療することにより、睡眠障害が軽減または解消され、ひいてはSADの改善につながる。

30

【0541】

SADを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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1日目（例えば約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

【0542】

SADを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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時間以内に生じる。SADを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

40

【0543】

一実施形態では、SADを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0544】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、SADを有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩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日目に観察される。

【0545】

50

C G I - S スコアの低下によって反映される、S A D を有する患者における睡眠障害の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約 24 時間以内に生じる。C G I - S スコアの低下によって反映される、S A D を有する患者における睡眠障害の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも 6 日後まで、詳細には少なくとも 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。

【0546】

一実施形態では、C G I - S スコアの低下によって反映される、S A D を有する患者における睡眠障害の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから 7 日目に観察され、好ましくは少なくとも 14 日後まで、より好ましくは少なくとも 28 日後まで持続する。

10

【0547】

S A D を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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 1 日目（例えば約 24 時間後）、7 日目、14 日目、及び／または 28 日目のピッツバーグ睡眠質問票（P S Q I）グローバルスコアの改善、詳細には 5 点以下への減少に反映される。

【0548】

P S Q I グローバルスコアの改善、詳細には 5 点以下への減少に反映される、S A D を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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 24 時間以内に生じる。P S Q I グローバルスコアの改善、詳細には 5 点以下への減少に反映される、S A D を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも 6 日後まで、詳細には少なくとも 14 日後まで、より好ましくは少なくとも 28 日後まで持続する。

20

【0549】

一実施形態では、P S Q I のスコアの改善、詳細には 5 点以下への減少に反映される、S A D を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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 7 日目に観察され、好ましくは少なくとも 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。

【0550】

上記に示したように、睡眠障害は S A D 患者における特に重要な症状である。したがって、睡眠障害の改善は、S A D の改善にもつながるであろう。睡眠障害はさらに S A D の他の側面にも影響することから、本発明者らは、睡眠障害の改善、詳細には睡眠減少の軽減または解消は、S A D の全体的な改善にさらに寄与するであろうと結論付けた。

30

【0551】

C G I - S スコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における S A D の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩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 日目に観察される。

【0552】

C G I - S スコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における S A D の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約 24 時間以内に生じる。C G I - S スコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における S A D の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも 6 日後まで、詳細には少なくとも 14 日後まで、より好ましくは少なくとも 28 日後まで持続する。

40

【0553】

一実施形態では、C G I - S スコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における S A D の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから 7 日目に観察され、好ましくは少なくとも 14 日後まで、より好ましくは少なくとも 28 日後まで持続する。

50

【0554】

パニック障害を有する患者は、数分でピークに達する強い恐怖または不快感の急な発症を伴う自然なパニック発作を経験する。

【0555】

パニック発作は、発汗、振戦、震え、頭痛、動悸、息切れ、胸痛、腹痛、及び吐き気などの多くの不安の身体的症状を特徴とする。

【0556】

さらに、この障害は、将来のパニック発作に対する不安をしばしば伴う。患者は再発する発作への恐怖に強く囚われることがある。

【0557】

パニック障害を有する患者は、障害の治療抵抗性の形態を有している場合がある。

【0558】

睡眠障害（特に不眠症及び過眠症）は、パニック障害の患者では極めて一般的である。

【0559】

パニック障害の患者は、夜驚症とは区別される夜間パニック発作を経験することもある。夜間パニック発作は、誘因なしで発生することがあり、再び眠りに戻ることはしばしば困難である。

【0560】

パニック障害の重症度は、ハミルトン不安評価尺度（HAM-A）を用いて評価することができ、睡眠障害の評価はその尺度の一部となっている。この尺度は、治療の前後に尺度を適用することにより、本発明による治療の結果の尺度としてさらに用いることができる。

【0561】

パニック障害における睡眠障害は、ピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）によって評価することもできる。

【0562】

パニック障害の患者では、デフォルトモードネットワーク及び体性運動ネットワーク内及び／またはその間の機能的結合の変化が見られる。安静時ネットワーク、詳細にはデフォルトモードネットワーク内及び／またはその間の機能的結合の変化も、不眠症及び過眠症を特徴付ける。

【0563】

障害の治療抵抗性の形態を含むパニック障害及びそれに伴う睡眠障害を有する患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩で治療することにより、パニック障害が軽減または解消され、季節性情動障害の改善につながる。

【0564】

パニック障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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1日目（例えば約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

【0565】

パニック障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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時間以内に生じる。パニック障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0566】

一実施形態では、パニック障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0567】

C G I - S スコアの低下によって反映される、パニック障害を有する患者における睡眠障害の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩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日目に観察される。

【0568】

C G I - S スコアの低下によって反映される、パニック障害を有する患者における睡眠障害の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間以内に生じる。C G I - S スコアの低下によって反映される、パニック障害を有する患者における睡眠障害の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

10

【0569】

一実施形態では、C G I - S スコアの低下によって反映される、パニック障害を有する患者における睡眠障害の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0570】

パニック障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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日目のピッツバーグ睡眠質問票（P S Q I）グローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される。

20

【0571】

P S Q I グローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、パニック障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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24時間以内に生じる。P S Q I グローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、パニック障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0572】

一実施形態では、P S Q I のスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、パニック障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

30

【0573】

上記に示したように、睡眠障害はパニック障害を有する患者では極めて一般的である。したがって、睡眠障害の改善は、パニック障害の改善にもつながるであろう。睡眠障害はさらにパニック障害の他の側面にも影響することから、本発明者らは、睡眠障害の改善、詳細には不眠症及び／または過眠症の軽減または解消は、パニック障害の全体的な改善にさらに寄与するであろうと結論付けた。

40

【0574】

C G I - S スコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者におけるパニック障害の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩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日目に観察される。

【0575】

C G I - S スコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者におけるパニック障害の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間以内に生じる。C G I - S スコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者におけるパニック障害の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも14日後まで、より好

50

ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0576】

一実施形態では、CGI-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者におけるパニック障害の改善は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0577】

恐怖症は、物体または状況に対する持続的かつ過度の恐怖により定義される不安障害である。恐怖症を有する患者は、恐れている刺激に対する曝露が予想されるかまたは曝露される際に極度の不安を経験する。恐怖症には、動物型恐怖症（クモ、ヘビ、イヌ）、自然環境型恐怖症（竜巻、高所、水、火）、血液・注射型恐怖症（注射針、医療処置）、状況型恐怖症（飛行機で飛ぶこと、閉所）、及び他のタイプの恐怖症（上記のカテゴリーのいずれにも当てはまらない恐怖症）がある。

10

【0578】

恐怖症は一般的に恐怖の急激な発症をもたらし、通常、6ヶ月以上にわたって存在する。患者は恐れている刺激を避けるために多大な労力を払う。恐怖及び回避行動は大きな苦痛を伴い、かつ／または職業的、学業的、または社交的機能状態を損ねる。

【0579】

恐怖症を有する患者は、障害の治療抵抗性の形態を有している場合がある。

【0580】

20

恐怖症の患者では、睡眠障害の可能性が高くなることを示すエビデンスがある。

【0581】

恐怖症の重症度は、ハミルトン不安評価尺度（HAM-A）を用いて評価することができ、睡眠障害の評価はその尺度の一部となっている。この尺度は、治療の前後に尺度を適用することにより、本発明による治療の結果の尺度としてさらに用いることができる。

【0582】

恐怖症における睡眠障害は、ピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）によって評価することもできる。

【0583】

恐怖症もやはり、安静時ネットワーク、例えば、扁桃体及び島皮質が関与するネットワーク、例えば不眠症においても役割を有するセイリエンスネットワークの機能的結合の変化に反映される。

30

【0584】

障害の治療抵抗性の形態を含む恐怖症及びそれに伴う睡眠障害を有する患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩で治療することにより、睡眠障害が軽減または解消され、ひいては恐怖症の改善につながる。

【0585】

恐怖症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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1日目（例えば約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

40

【0586】

恐怖症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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時間以内に生じる。恐怖症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0587】

一実施形態では、恐怖症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

50

【0588】

C G I - S スコアの低下によって反映される、恐怖症を有する患者における睡眠障害の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩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日目に観察される。

【0589】

C G I - S スコアの低下によって反映される、恐怖症を有する患者における睡眠障害の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間以内に生じる。C G I - S スコアの低下によって反映される、恐怖症を有する患者における睡眠障害の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

10

【0590】

一実施形態では、C G I - S スコアの低下によって反映される、恐怖症を有する患者における睡眠障害の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0591】

恐怖症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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日目のピッツバーグ睡眠質問票（P S Q I）グローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される。

20

【0592】

P S Q I グローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、恐怖症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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24時間以内に生じる。P S Q I グローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、恐怖症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0593】

一実施形態では、P S Q I のスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、恐怖症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

30

【0594】

上記に示したように、恐怖症の患者では、睡眠障害の可能性が高くなる。したがって、睡眠障害の改善は、恐怖症の改善にもつながるであろう。睡眠障害はさらに恐怖症の他の側面にも影響することから、本発明者らは、睡眠障害の改善、詳細には睡眠減少の軽減または解消は、恐怖症の全体的な改善にさらに寄与するであろうと結論付けた。

【0595】

C G I - S スコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における恐怖症の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩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日目に観察される。

40

【0596】

C G I - S スコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における恐怖症の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間以内に生じる。C G I - S スコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における恐怖症の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

50

【0597】

一実施形態では、CGI-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における恐怖症の改善は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0598】

物質／医薬品誘発性不安障害は、アルコール、乱用薬物、または医薬品の使用後、または毒素への曝露後に不安またはパニックを生じる不安障害である。物質／医薬品誘発性不安障害は、パニックまたは不安の著明な症状を引き起こし、物質または医薬品の中毒期または離脱期に発生し得る。

10

【0599】

この障害は、社会的、職業的、または他の重要な機能領域に臨床的に重大な苦痛または障害をもたらす。

【0600】

物質／医薬品誘発性不安障害を有する個人は、物質または医薬品を使用している間、またはその直後に不安及び心配を感じ、否定的な思考の症状を経験し、集中力または記憶力の問題を生じ、正気を失うこと、または狂気または死への恐怖を感じ、胃腸の問題により体重が減少し、悪寒、ほてり、発汗、震え、しびれ、激しい心拍、呼吸困難、嚥下困難、胸痛を有する場合がある。

【0601】

物質／医薬品誘発性不安障害を有する患者は、障害の治療抵抗性の形態を有している場合がある。

20

【0602】

物質／医薬品誘発性不安障害もやはり、睡眠障害を伴う。患者は入眠が困難であったり、または夜間に頻繁に目が覚める。

【0603】

物質／医薬品誘発性不安障害の重症度は、ハミルトン不安評価尺度（HAM-A）を用いて評価することができ、睡眠障害の評価はその尺度の一部となっている。この尺度は、治療の前後に尺度を適用することにより、本発明による治療の結果の尺度としてさらに用いることができる。

30

【0604】

物質／医薬品誘発性不安障害における睡眠障害は、ピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）によって評価することもできる。

【0605】

物質／医薬品誘発性不安障害を有する個人の機能的磁気共鳴画像法によって、不安に関連する安静時ネットワーク内及び／またはその間の機能的結合の変化が明らかとなっている。

【0606】

障害の治療抵抗性の形態を含む物質／医薬品誘発性不安障害及びそれに伴う睡眠障害を有する患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩で治療することにより、物質／医薬品誘発性不安障害が軽減または解消され、分離不安障害の改善につながる。

40

【0607】

物質／医薬品誘発性不安障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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1日目（例えば約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

【0608】

物質／医薬品誘発性不安障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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時間以内に生じる。物質／医薬品誘発性不安障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は

50

、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0609】

一実施形態では、物質／医薬品誘発性不安障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0610】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、物質／医薬品誘発性不安障害を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩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日目に観察される。

【0611】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、物質／医薬品誘発性不安障害を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間以内に生じる。CGI-Sスコアの低下によって反映される、物質／医薬品誘発性不安障害を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0612】

一実施形態では、CGI-Sスコアの低下によって反映される、物質／医薬品誘発性不安障害を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0613】

物質／医薬品誘発性不安障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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日目のピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）グローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される。

【0614】

PSQIグローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される物質／医薬品誘発性不安障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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時間以内に生じる。PSQIグローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、物質／医薬品誘発性不安障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0615】

一実施形態では、PSQIのスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、物質／医薬品誘発性不安障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0616】

上記に示したように、睡眠障害は物質／医薬品誘発性不安障害を有する患者による重要な症状である。したがって、睡眠障害の改善は、物質／医薬品誘発性不安障害の改善にもつながるであろう。睡眠障害はさらに物質／医薬品誘発性不安障害の他の側面にも影響することから、本発明者らは、睡眠障害の改善、詳細には睡眠減少の軽減または解消は、物質／医薬品誘発性不安障害の全体的な改善にさらに寄与するであろうと結論付けた。

【0617】

C G I - S スコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における物質／医薬品誘発性不安障害の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩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日目に観察される。

【0618】

C G I - S スコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における物質／医薬品誘発性不安障害の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間以内に生じる。C G I - S スコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における物質／医薬品誘発性不安障害の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

10

【0619】

一実施形態では、C G I - S スコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における物質／医薬品誘発性不安障害の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0620】

身体症状症

身体症状症は、患者が、痛み、脱力感、または息切れなどの身体症状に強く囚われ、それが大きな苦痛及び／または機能状態に問題を引き起こし、かつ／または日常生活に支障をきたすレベルに達している場合に診断される精神疾患である。この病気に関連する感情及び行動は過剰であるかまたは不釣り合いなものである。

20

【0621】

健康に関する生活の質は、しばしば身体的にも精神的にも低下する。重度の身体症状症ではその障害は顕著であり、持続する場合は病弱状態につながる可能性がある。

【0622】

身体症状症の患者は、睡眠障害（不眠症；睡眠の質、タイミング、及び量に対する患者の不満など）を報告することがあり、これにより日中の苦痛及び機能低下が生じる。

【0623】

睡眠障害は、身体症状と睡眠障害との間に真の悪循環を引き起こす可能性がある。

30

【0624】

例えば、不眠症は身体症状の存在と相関し、不眠症の重症度は身体症状の重症度と相関している。しかし、この影響は、睡眠覚醒サイクルの変化自体が身体症状の発生と関連する場合もあることから不眠症に限らない。

【0625】

身体症状症は、D S M - 5 のレベル2、身体症状成人評価尺度を用いて評価することができる。この尺度は、15個の身体症状からなる。回答者には、過去7日間の身体症状の重症度を評価してもらう。睡眠障害は、「疲れている、または活力が低い」と「眠れない」を採点することで分析される。スコアは、「全く気にならない（0点）」、「少し気になる（1点）」、「非常に気になる（2点）」の範囲である。合計点は0～30点の範囲となり得、スコアが高いほど身体症状の重症度が高いことを示す。カットオフ値は5、10、15で、それぞれ低度、中等度、高度の身体症状の重症度を示す。

40

【0626】

さらに、身体症状症に苦しむ個人の睡眠障害は、ピッツバーグ睡眠質問票を用いて評価することもできる。

【0627】

脳の機能結合分析によって、健常対照者と比較して身体症状症を有する患者では、安静時ネットワーク内及び／またはその間の変化が明らかとなっている。デフォルトモードネットワーク（D M N）、セイリエンスネットワーク、背側注意ネットワーク（D A N）、

50

及び体性運動ネットワーク（SMN）内及び／またはその間の変化が特定されている。身体症状症は、感情的な処理の影響を受ける、身体症状の感覚－識別的処理の変化と関連している可能性がある。

【0628】

身体症状症及びそれに伴う睡眠障害を有する患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩で治療することにより、睡眠障害が軽減または解消され、ひいては身体症状症の改善につながる。

【0629】

身体症状症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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1日目（例えば約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

10

【0630】

身体症状症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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時間以内に生じる。身体症状症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0631】

一実施形態では、身体症状症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

20

【0632】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、身体症状症を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩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日目に観察される。

【0633】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、身体症状症を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間以内に生じる。CGI-Sスコアの低下によって反映される、身体症状症を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

30

【0634】

一実施形態では、CGI-Sスコアの低下によって反映される、身体症状症を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0635】

身体症状症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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日目のピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）グローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される。

40

【0636】

PSQIグローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、身体症状症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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時間以内に生じる。PSQIグローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、身体症状症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を

50

最後に投与してから好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0637】

一実施形態では、PSQIのスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、身体症状症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0638】

上記に示したように、睡眠障害は身体症状症を有する患者では一般的である。したがって、睡眠障害の改善は、身体症状症の改善にもつながるであろう。睡眠障害はさらに身体症状症の他の側面にも影響することから、本発明者らは、睡眠障害の改善、詳細には睡眠減少の軽減または解消は、身体症状症の全体的な改善にさらに寄与するであろうと結論付けた。

【0639】

CGI-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における身体症状症の改善は、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1日目（例えば約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

【0640】

CGI-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における身体症状症の改善は、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時間以内に生じる。CGI-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における身体症状症の改善は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0641】

一実施形態では、CGI-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における身体症状症の改善は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0642】

強迫性障害及び関連障害

強迫性障害（OCD）は、繰り返し起こる望ましくない考えまたは感覚（強迫観念）、または何かを何度も繰り返し行う衝動（強迫行為）を引き起こす精神疾患である。患者は、強迫観念と強迫行為の両方を有する場合がある。

【0643】

OCDを有する患者は、障害の治療抵抗性の形態を有している場合がある。

【0644】

睡眠障害は、OCDを有する患者では一般的な特徴である。睡眠障害の存在とOCDの重症度との間には相関がある。

【0645】

睡眠障害はOCDの治療抵抗性と関連しており、したがって、その症状に対処することで治療効果の促進が図られる。

【0646】

OCDを有する患者の機能的磁気共鳴画像法を用いた神経画像法による研究によって、前頭頭頂ネットワーク、セイリエンスネットワーク、及びデフォルトモードネットワーク内、及び／またはその間の機能的結合の変化が示されている。影響を受けたネットワーク、詳細にはデフォルトモードネットワークにおける機能的結合の変化は睡眠障害にも関連している。

【0647】

障害の治療抵抗性の形態を含むOCD及びそれに伴う睡眠障害を有する患者を、5-M

10

20

30

40

50

e O-DMT またはその薬学的に許容される塩で治療することにより、睡眠障害が軽減または解消され、ひいては OCD の改善につながる。

【0648】

OCD を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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 1 日目（例えば約 24 時間後）、7 日目、14 日目、及び／または 28 日目に観察される。

【0649】

OCD を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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 時間以内に生じる。OCD を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも 6 日後まで、詳細には少なくとも 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。

【0650】

一実施形態では、OCD を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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 7 日目に観察され、好ましくは少なくとも 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。

【0651】

CGI-S スコアの低下によって反映される、OCD を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩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 日目に観察される。

【0652】

CGI-S スコアの低下によって反映される、OCD を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約 24 時間以内に生じる。CGI-S スコアの低下によって反映される、OCD を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも 6 日後まで、詳細には少なくとも 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。

【0653】

一実施形態では、CGI-S スコアの低下によって反映される、OCD を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから 7 日目に観察され、好ましくは少なくとも 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。

【0654】

OCD を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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 1 日目（例えば約 24 時間後）、7 日目、14 日目、及び／または 28 日目のピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）グローバルスコアの改善、詳細には 5 点以下への減少に反映される。

【0655】

PSQI グローバルスコアの改善、詳細には 5 点以下への減少に反映される、OCD を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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 時間以内に生じる。PSQI グローバルスコアの改善、詳細には 5 点以下への減少に反映される、OCD を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも 6 日後まで、詳細には少なくとも 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。

【0656】

一実施形態では、PSQI のスコアの改善、詳細には 5 点以下への減少に反映される、OCD を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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 7 日目に観察され、好ましくは少なくとも 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。

【0657】

上記に示したように、睡眠障害はOCDを有する患者では一般的である。したがって、睡眠障害の改善は、OCDの改善にもつながるであろう。睡眠障害はさらにOCDの他の側面にも影響することから、本発明者らは、睡眠障害の改善、詳細には睡眠減少の軽減または解消は、OCDの全体的な改善にさらに寄与するであろうと結論付けた。

【0658】

CGI-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者におけるOCDの改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容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日目に観察される。

【0659】

CGI-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者におけるOCDの改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間以内に生じる。CGI-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者におけるOCDの改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0660】

一実施形態では、CGI-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者におけるOCDの改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0661】

身体醜形障害（BDD）を有する患者は、自分の外見の欠陥を誤って認識することにより、日常生活の機能に支障をきたし、悩ましい執着、儀式的行動、及び感情的苦痛を伴う。

【0662】

BDDを有する患者は、障害の治療抵抗性の形態を有している場合がある。

【0663】

睡眠障害、詳細には不眠症は、身体醜形障害（BDD）を有する患者に共通する特徴であり、より重度の精神病理と関連している。BDDと睡眠障害を有する患者は、自己申告によるBDD症状の重症度が高く、抑うつ症状が多く、日常生活における機能障害も大きい。

【0664】

BDDを有する患者の機能的磁気共鳴画像法（fMRI）によって、デフォルトモードネットワーク、背側注意ネットワーク、及び／またはセイリエンスネットワークに位置する特定の脳領域内及び／またはその間の変化が明らかとなっている。影響を受けたネットワーク、詳細にはデフォルトモードネットワークにおける機能的結合の変化は睡眠障害にも関連している。

【0665】

障害の治療抵抗性の形態を含むBDD及びそれに伴う睡眠障害を有する患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩で治療することにより、睡眠障害が軽減または解消され、ひいてはBDDの改善につながる。

【0666】

BDDを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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1日目（例えば約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

【0667】

BDDを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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時間以内に生じる。BDDを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許

10

20

30

40

50

容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0668】

一実施形態では、BDDを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0669】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、BDDを有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩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日目に観察される。

10

【0670】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、BDDを有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間以内に生じる。CGI-Sスコアの低下によって反映される、BDDを有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0671】

一実施形態では、CGI-Sスコアの低下によって反映される、BDDを有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目に観察され、好ましくは少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

20

【0672】

BDDを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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日目のピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）グローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される。

【0673】

PSQIグローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、BDDを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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時間以内に生じる。PSQIグローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、BDDを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

30

【0674】

一実施形態では、PSQIのスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、BDDを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

40

【0675】

上記に示したように、睡眠障害はBDDを有する患者では一般的である。したがって、睡眠障害の改善は、BDDの改善にもつながるであろう。睡眠障害はさらにBDDの他の側面にも影響することから、本発明者らは、睡眠障害の改善、詳細には睡眠減少の軽減または解消は、BDDの全体的な改善にさらに寄与するであろうと結論付けた。

【0676】

CGI-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者におけるBDDの改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容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日目に観察される。

【0677】

50

C G I - S スコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における B D D の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約 2 4 時間以内に生じる。C G I - S スコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における B D D の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも 6 日後まで、詳細には少なくとも 1 4 日後まで、より好ましくは少なくとも 2 8 日後まで持続する。

【0678】

一実施形態では、C G I - S スコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における B D D の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから 7 日目に観察され、好ましくは少なくとも 1 4 日後まで、より好ましくは少なくとも 2 8 日後まで持続する。

10

【0679】

心的外傷後ストレス障害 (P T S D)

心的外傷後ストレス障害 (P T S D) は、患者が体験または目撃した恐ろしい出来事に基づいて発症し得る精神健康状態である。症状は、フラッシュバック、悪夢及び重度の不安、ならびにその出来事に関する抑えきれない思考を含み得る。

【0680】

P T S D を有する患者は、障害の治療抵抗性の形態を有している場合がある。

【0681】

睡眠障害は P T S D (心的外傷後ストレス障害) との関連が示されており、患者の 7 0 ~ 9 0 % が少なくとも 1 つのタイプの睡眠障害 (不眠症、入眠困難または睡眠維持困難、悪夢などのパラソムニア) を報告している。

20

【0682】

入眠困難、睡眠維持困難、または落ち着かない睡眠としての睡眠障害は、覚醒異常の 6 つの特徴のうちの 1 つであり、D S M - 5 基準に基づいて P T S D を診断するには少なくとも 2 つが必要とされる。

【0683】

P T S D における睡眠障害は、P T S D 症状尺度または心的外傷スクリーニング質問票 (T S Q) などの自己記入式の質問票によって評価することができる。

【0684】

P T S D 症状尺度の自己報告版は、心的外傷後ストレス障害の症状を評価するための 1 7 項目からなる自己報告式質問票である。睡眠障害は、悪い夢もしくは悪夢の発生、または入眠もしくは睡眠維持の問題として評価される。回答者には、0 点 (まったくないまたは一度だけある) ~ 3 点 (ほとんどいつも、または週 5 回以上) の範囲のリッカート式尺度を用い、過去 2 週間または別の適当な想起期間にわたって特定の睡眠障害を経験した頻度を示してもらう。1 3 点以上のスコアは、P T S D の可能性を示す。

30

【0685】

心的外傷スクリーニング質問票では、睡眠 (悪夢または入眠もしくは睡眠維持の困難) が、はいまたはいいえの回答を求める 1 0 項目のうち、2 つで分析される。はいの回答が 6 つ以上の場合、P T S D を有するリスクを示す。

40

【0686】

P T S D を有する患者における安静時機能的磁気共鳴画像法の分析により、デフォルトモードネットワーク及びセイリエンスネットワークに位置する領域内及び／またはその間の変化が明らかとなっている。

【0687】

障害の治療抵抗性の形態を含む P T S D 及びそれに伴う睡眠障害を有する患者を、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩で治療することにより、睡眠障害が軽減または解消され、ひいては P T S D の改善につながる。

【0688】

P T S D を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、5 - M e O - D M T また

50

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日目に観察される。

【0689】

PTSDを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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時間以内に生じる。PTSDを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0690】

一実施形態では、PTSDを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0691】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、PTSDを有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩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日目に観察される。

【0692】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、PTSDを有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間以内に生じる。CGI-Sスコアの低下によって反映される、PTSDを有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0693】

一実施形態では、CGI-Sスコアの低下によって反映される、PTSDを有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0694】

PTSDを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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日目のピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）グローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される。

【0695】

PSQIグローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、PTSDを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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時間以内に生じる。PSQIグローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、PTSDを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0696】

一実施形態では、PSQIのスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、PTSDを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0697】

上記に示されるように、睡眠障害はPTSDの重要な側面である。したがって、睡眠障害の改善は、PTSDの改善にもつながるであろう。睡眠障害はさらにPTSDの他の側面にも影響することから、本発明者らは、睡眠障害の改善、詳細には睡眠減少の軽減また

10

20

30

40

50

は解消は、P T S Dの全体的な改善にさらに寄与するであろうと結論付けた。

【0698】

C G I - Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者におけるP T S Dの改善は、5 - M e O - D M Tまたはその薬学的に許容される塩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日目に観察される。

【0699】

C G I - Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者におけるP T S Dの改善は、5 - M e O - D M Tまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間以内に生じる。C G I - Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者におけるP T S Dの改善は、5 - M e O - D M Tまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

10

【0700】

一実施形態では、C G I - Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者におけるP T S Dの改善は、5 - M e O - D M Tまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0701】

疼痛性障害

睡眠障害は疼痛を有する患者で生じ、慢性疼痛との関連が示されている。

20

【0702】

慢性疼痛は持続性疼痛とも呼ばれ、例えば怪我または手術の後に薬または治療にもよらず、通常の間隔を超えて持続する長続きする痛みである。患者は、怪我または手術の履歴などの明らかな原因がない慢性疼痛を有する場合もある。

【0703】

睡眠の量または質に対する不満、入眠困難、睡眠維持困難、早朝覚醒によって定義される、不眠症の慢性疼痛患者集団における有病率は、一般人口のほぼ2倍であり、24～32%と推定されている。

【0704】

睡眠障害をポリソムノグラフィー、アクチグラフィー、または自己報告尺度によって定義した場合、慢性疼痛患者の有病率は40～80%に達すると推定される。

30

【0705】

睡眠障害と慢性疼痛との関係性は双方向的であると考えられているが、不眠症は後に独立した状態へと発展し、直接的な治療が必要となる。うつ病及び不安など、睡眠障害に関連する他の状態も慢性疼痛患者集団で高い頻度で見られる。

【0706】

慢性疼痛における睡眠障害の関連性は、例えば、患者の痛みの重症度及びその痛みが患者の日常の機能状態に与える影響を評価するために用いられる9項目からなる自己記入式質問票である簡易疼痛質問票（B P I - s f）にも反映されている。B P I - s fの項目の1つは睡眠である。質問票では過去24時間における痛みによる睡眠の妨げが評価される。したがって、睡眠障害は、慢性疼痛の関連する側面である。

40

【0707】

慢性疼痛患者では、脳の機能と構造に関する変化が認められる。これらの変化は、最初の侵害受容性入力消失した後も長期間にわたり痛みが持続することに関連している。安静時機能的磁気共鳴画像法により、デフォルトモードネットワーク、体性運動／感覚運動ネットワーク、及びセイリエンスネットワーク内及び／またはそれらの間の特定の領域の変化が明らかとなっている。

【0708】

慢性疼痛及びそれに伴う睡眠障害を有する患者を、5 - M e O - D M Tまたはその薬学的に許容される塩で治療することにより、睡眠障害が軽減または解消され、ひいては慢性

50

疼痛の改善につながる。

【0709】

慢性疼痛を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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1日目（例えば約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

【0710】

慢性疼痛を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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時間以内に生じる。慢性疼痛を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

10

【0711】

一実施形態では、慢性疼痛を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0712】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、慢性疼痛を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩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日目に観察される。

【0713】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、慢性疼痛を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間以内に生じる。CGI-Sスコアの低下によって反映される、慢性疼痛を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

20

【0714】

一実施形態では、CGI-Sスコアの低下によって反映される、慢性疼痛を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目に観察され、好ましくは少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

30

【0715】

慢性疼痛を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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日目のピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）グローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される。

【0716】

PSQIグローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、慢性疼痛を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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時間以内に生じる。PSQIグローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、慢性疼痛を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

40

【0717】

一実施形態では、PSQIのスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、慢性疼痛を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0718】

50

上記に示したように、睡眠障害は慢性疼痛患者における重要な疾患側面である。したがって、睡眠障害の改善は、慢性疼痛の改善にもつながるであろう。睡眠障害はさらに慢性疼痛の他の側面にも影響することから、本発明者らは、睡眠障害の改善、詳細には睡眠減少の軽減または解消は、慢性疼痛の全体的な改善にさらに寄与するであろうと結論付けた。

【0719】

C G I - S スコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における慢性疼痛の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容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日目に観察される。

【0720】

C G I - S スコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における慢性疼痛の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間以内に生じる。C G I - S スコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における慢性疼痛の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0721】

一実施形態では、C G I - S スコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における慢性疼痛の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0722】

線維筋痛症は、全身または複数箇所での広範囲の筋骨格痛を特徴とする慢性疾患であり、疲労、睡眠障害、記憶及び気分の問題を伴う。患者は、筋肉及び関節のこわばり、触れた際の圧痛、腕及び脚のしびれまたは疼き、集中力、明確な思考、及び記憶の問題（「線維霧」と呼ばれることもある）、光、騒音、臭い、及び温度に対する過敏症、または膨満感もしくは便秘などの消化器系の問題を経験することもある。

【0723】

研究によれば、線維筋痛症の患者は痛みに対して過敏となり、他の人が痛みを感じない場面でも痛みを感じる。

【0724】

睡眠障害及び疲労は、線維筋痛症の一般的な症状である。不眠症、回復性のない睡眠、及び疲労は、線維筋痛症の診断指標として一般的に用いられている。線維筋痛症の患者は、レストレスレッグス症候群も有する場合がある。

【0725】

線維筋痛症における睡眠障害は、ピッツバーグ睡眠質問票（P S Q I）を使用して評価することができる。

【0726】

線維筋痛症と睡眠障害との間には双方向の関係性がある。痛みの症状は患者が十分な休息を取ることを妨げ、睡眠の不足は痛みの閾値を下げ、痛み及び圧痛の感覚を悪化させ得る。

【0727】

痛み、疲労、及び質の低い睡眠の相互作用は、患者が家庭または職場で機能する能力にしばしば支障をきたす。

【0728】

線維筋痛症の従来の治療は対症療法である。

【0729】

脳画像研究及びその他の研究により、線維筋痛症の患者において、痛みを伝達し、受け取る神経経路におけるシグナル伝達の変化のエビデンスが明らかとなっている。これらの変化は、疲労、睡眠障害、及び疾患を有する多くの人が経験する認知の問題にも寄与して

10

20

30

40

50

いる可能性がある。

【0730】

線維筋痛症患者の安静時機能的磁気共鳴画像法により、DMNとエクゼクティブ注意ネットワーク内及び／またはその間、さらにDMNと痛みを処理することが知られている脳領域である島皮質との間で機能的結合の変化が示されている。

【0731】

線維筋痛症及びそれに伴う睡眠障害を有する患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩で治療することにより、睡眠障害が軽減または解消され、ひいては線維筋痛症の改善につながる。

【0732】

線維筋痛症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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1日目（例えば約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

【0733】

線維筋痛症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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時間以内に生じる。線維筋痛症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0734】

一実施形態では、線維筋痛症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0735】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、線維筋痛症を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩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日目に観察される。

【0736】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、線維筋痛症を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間以内に生じる。CGI-Sスコアの低下によって反映される、線維筋痛症を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0737】

一実施形態では、CGI-Sスコアの低下によって反映される、線維筋痛症を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0738】

線維筋痛症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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日目のピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）グローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される。

【0739】

PSQIグローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、線維筋痛症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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時間以内に生じる。PSQIグローバル

10

20

30

40

50

スコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、線維筋痛症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0740】

一実施形態では、PSQIのスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、線維筋痛症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0741】

上記に示したように、睡眠障害は、線維筋痛症の患者による最も一般的な主訴の1つである。したがって、睡眠障害の改善は、線維筋痛症の改善にもつながるであろう。睡眠障害はさらに線維筋痛症の他の側面にも影響することから、本発明者らは、睡眠障害の改善、詳細には睡眠減少の軽減または解消は、線維筋痛症の全体的な改善にさらに寄与するであろうと結論付けた。

【0742】

CGI-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における線維筋痛症の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容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日目に観察される。

【0743】

CGI-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における線維筋痛症の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間以内に生じる。CGI-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における線維筋痛症の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0744】

一実施形態では、CGI-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における線維筋痛症の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0745】

偏頭痛は、通常頭の片側に現れる、激しいズキズキとした痛みまたは脈打つような感覚を引き起こすことのある頭痛である。偏頭痛はしばしば、吐き気、嘔吐、光及び音に対する極度の感受性を伴う。偏頭痛の発作は数時間から数日間にわたって続くことがあり、その痛みは非常に強いため、日常生活に支障をきたすことがある。

【0746】

患者の中には、頭痛の前または頭痛とともに「オーラ」と呼ばれる症状が現れることがある。この症状には光の点滅または盲点といった視覚的な異常、あるいは顔面の片側または腕もしくは脚の疼き、及び発話困難などの他の障害も含まれ得る。

【0747】

偏頭痛患者で最も一般的な睡眠障害は不眠症である。これは入眠または睡眠維持の困難、早朝覚醒、及び回復感のない睡眠を含む。不眠症は日中の機能を損ない、疲労、注意力及び集中力の低下、及びやる気の喪失をもたらす。

【0748】

睡眠障害の存在は、より頻繁で重度の偏頭痛と関連している。

【0749】

ピッツバーグ睡眠質指標（PSQI）は、過去1ヶ月間の睡眠の質を評価するために使用される一般的な自己報告式の睡眠質問票であり、偏頭痛患者の睡眠の質の低下を評価するために多くの研究で使用されている。

10

20

30

40

50

【0750】

頭痛障害は、痛みの処理に関連する領域の非典型的な機能的結合、ならびにセイリエンスネットワーク及びデフォルトモードネットワークを含む複数の中核的な安静時ネットワーク内及び／またはその間の非典型的な機能的結合に関連している。

【0751】

偏頭痛患者では、安静時ネットワーク分析において健常対照者との違いが示されている。偏頭痛発作時の研究によって、痛みの認知的、注意的、体性感覚的、及び情動的な要素の媒介に関連するネットワークに著明な異常が明らかとなっている。

【0752】

偏頭痛及びそれに伴う睡眠障害を有する患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩で治療することにより、睡眠障害が軽減または解消され、ひいては偏頭痛の改善につながる。

【0753】

偏頭痛を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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1日目（例えば約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

【0754】

偏頭痛を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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時間以内に生じる。偏頭痛を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0755】

一実施形態では、偏頭痛を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0756】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、偏頭痛を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩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日目に観察される。

【0757】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、偏頭痛を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間以内に生じる。CGI-Sスコアの低下によって反映される、偏頭痛を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0758】

一実施形態では、CGI-Sスコアの低下によって反映される、偏頭痛を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0759】

偏頭痛を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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日目のピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）グローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される。

【0760】

PSQIグローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、偏頭痛を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、5-MeO-DMTまたはその薬学的

10

20

30

40

50

に許容される塩を最後に投与してから約24時間以内に生じる。PSQIグローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、偏頭痛を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0761】

上記に示したように、睡眠障害は、偏頭痛の患者による最も一般的な主訴の1つである。したがって、睡眠障害の改善は、偏頭痛の改善にもつながるであろう。睡眠障害はさらに偏頭痛の他の側面にも影響することから、本発明者らは、睡眠障害の改善、詳細には睡眠減少の軽減または解消は、偏頭痛の全体的な改善にさらに寄与するであろうと結論付けた。

10

【0762】

一実施形態では、PSQIのスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、偏頭痛を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0763】

CGI-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における偏頭痛の改善は、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1日目（例えば約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

20

【0764】

CGI-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における偏頭痛の改善は、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時間以内に生じる。CGI-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における偏頭痛の改善は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0765】

一実施形態では、CGI-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における偏頭痛の改善は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

30

【0766】

薬物使用による精神的及び行動的障害

睡眠障害は、精神活性物質の使用による特定の精神的及び行動的障害を有する患者で生じる。

【0767】

物質使用障害（SUD）は、人の行動に影響を及ぼし、合法または非合法薬物、アルコール、または医薬品などの物質の使用を抑制することができなくなる精神障害である。症状は中等度から重度までさまざまであり、依存症がSUDの最も重篤な形態である。

40

【0768】

安静時機能的結合（rsFC）は、睡眠障害のある患者でだけでなく、物質使用障害のある患者でも変化していることが報告されている。詳細には、認知制御の欠陥は、デフォルトモードネットワーク、セイリエンスネットワーク、セントラルエクゼクティブネットワーク、辺縁ネットワーク、及び報酬ネットワークなどの安静時ネットワーク内及び／またはその間での結合の変化と関連している。

【0769】

物質／薬物関連睡眠障害は、独立した臨床的配慮を要するほどの睡眠パターンの重度の変化を特徴とし、主として物質（乱用薬物、医薬品、毒素への暴露など）の薬理作用によって引き起こされるものと判断される。

50

【0770】

睡眠障害は、アルコール、カフェイン、カンナビス、オピオイド、鎮静剤（催眠剤または抗不安薬）、タバコ、興奮剤（コカインなど）、またはその他の物質による中毒および／または離脱の結果として生じ得る。

【0771】

アドレナリン作動薬／拮抗薬、ドーパミン作動薬／拮抗薬、コリン作動薬／拮抗薬、セロトニン作動薬／拮抗薬、抗ヒスタミン薬、またはコルチコステロイドなどの特定の薬剤も睡眠障害を引き起こす可能性がある。

【0772】

使用される物質に応じて、4つのタイプの睡眠障害のうちのいずれかが報告されている。不眠型及び日中の眠気型が最も一般的であり、パラソムニア型はあまり見られない。混合型は、複数の睡眠障害関連症状が同時に存在し、いずれの症状も優位ではない場合に認められる。

10

【0773】

特定の物質の中止／離脱状態が長引くにしがって、物質使用の中止から4週間後に睡眠障害が発症する可能性があり、その障害は他の睡眠障害には見られない特徴（例えば、非定型的な発症年齢または経過）を有し得る。

【0774】

物質使用障害における睡眠障害の大きな影響は、物質使用睡眠尺度（SUSS）などの特化した睡眠質問票の開発にも反映されている。SUSS質問票は、23の質問と、「心身の睡眠問題」及び「物質関連の睡眠問題」の2つの領域とから構成されている。スコアの範囲は0～23点であり、スコアが低いほどより良い睡眠を示し、スコアが高いほどより悪い睡眠を示す。

20

【0775】

物質使用障害及びそれに伴う睡眠障害を有する患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩で治療することにより、睡眠障害が軽減または解消され、ひいては物質使用障害の改善につながる。

【0776】

物質使用障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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1日目（例えば約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

30

【0777】

物質使用障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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時間以内に生じる。物質使用障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0778】

一実施形態では、物質使用障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

40

【0779】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、物質使用障害を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩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日目に観察される。

【0780】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、物質使用障害を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してか

50

ら約24時間以内に生じる。CGI-Sスコアの低下によって反映される、物質使用障害を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0781】

一実施形態では、CGI-Sスコアの低下によって反映される、物質使用障害を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0782】

物質使用障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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日目のピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）グローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される。

【0783】

PSQIグローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、物質使用障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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時間以内に生じる。PSQIグローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、物質使用障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0784】

一実施形態では、PSQIのスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、物質使用障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0785】

上記に示したように、睡眠障害は物質使用障害の患者における重要な疾患側面である。したがって、睡眠障害の改善は、物質使用障害の改善にもつながるであろう。睡眠障害はさらに物質使用障害の他の側面にも影響することから、本発明者らは、睡眠障害の改善、詳細には睡眠減少の軽減または解消は、物質使用障害の全体的な改善にさらに寄与するであろうと結論付けた。

【0786】

CGI-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における物質使用障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容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日目に観察される。

【0787】

CGI-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における物質使用障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間以内に生じる。CGI-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における物質使用障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0788】

一実施形態では、CGI-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における物質使用障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目に観察され、好ましくは少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0789】

10

20

30

40

50

精神病性障害

精神病性障害は、異常な思考及び知覚を引き起こす重度の精神障害である。精神病性障害は、現実検討能力の著しい障害と行動の変化によって特徴付けられ、持続的な妄想、持続的な幻覚、まとまりのない思考（通常はまとまりのない発話として現れる）、著しくまとまりのない行動、ならびに受動的及び制御的な体験などの陽性症状、感情鈍麻または意欲の低下などの陰性症状、及び精神運動障害が現れる。

【0790】

精神病性障害を有する患者は、障害の治療抵抗性の形態を有している場合がある。

【0791】

不眠症及び悪夢障害は、精神病性障害に関連する睡眠障害として最も一般的なものであるが、睡眠関連の幻覚、過度の眠気障害、レストレスレッグス症候群、周期性四肢運動障害、歯ぎしり、睡眠麻痺、夜驚症または概日リズム障害も併存疾患として見られることがある。患者はしばしば1つの独立した睡眠障害だけでなく、複数の障害を有する。これらの睡眠障害の大半は、慢性度、頻度、及び苦痛または障害の面で重度と評価される。

【0792】

睡眠障害が精神病性障害の経過に及ぼし得る多大な影響のため、精神病性障害を有する患者の睡眠の質は、P S Q IまたはS l e e p 5 0のような、睡眠障害の診断または評価に一般的に使用される評価尺度で評価される。

【0793】

精神病を有する患者の脳を、安静時ネットワークの機能的磁気共鳴画像法で撮影すると、セントラルエグゼクティブネットワーク、デフォルトモードネットワーク、及びセイリエンスネットワークの特定の領域内及び／またはその間で著明な変化が認められる。精神病のリスクがある患者集団でも安静時ネットワークの変化が認められる場合がある。

【0794】

障害の治療抵抗性の形態を含む精神病性障害及びそれに伴う睡眠障害を有する患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩で治療することにより、睡眠障害が軽減または解消され、ひいては精神病性障害の改善につながる。

【0795】

精神病性障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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1日目（例えば約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

【0796】

精神病性障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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時間以内に生じる。精神病性障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0797】

一実施形態では、精神病性障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0798】

C G I - Sスコアの低下によって反映される、精神病性障害を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩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日目に観察される。

【0799】

C G I - Sスコアの低下によって反映される、精神病性障害を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してか

10

20

30

40

50

ら約24時間以内に生じる。CGI-Sスコアの低下によって反映される、精神病性障害を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0800】

一実施形態では、CGI-Sスコアの低下によって反映される、精神病性障害を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0801】

精神病性障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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日目のピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）グローバルスコアの改善に反映され、この場合、想起期間は、最後の投与後の急性サイケデリック体験が治まった時点から評価時点までである。

【0802】

PSQIグローバルスコアの改善に反映される、精神病性障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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時間以内に生じ、この場合、想起期間は、最後の投与後の急性サイケデリック体験が治まった時点から評価時点までである。PSQIの睡眠障害の項目のスコアの改善に反映される、精神病性障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0803】

一実施形態では、PSQIのスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、精神病性障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0804】

上記に示したように、さまざまな形態の睡眠障害の発生は精神病性障害の患者における重要な疾患側面である。したがって、睡眠障害の改善は、精神病性障害の改善にもつながるであろう。睡眠障害はさらに精神病性障害の他の側面にも影響することから、本発明者らは、睡眠障害の改善は、精神病性障害の全体的な改善にさらに寄与するであろうと結論付けた。

【0805】

CGI-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における精神病性障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩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日目に観察される。

【0806】

CGI-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における精神病性障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間以内に生じる。CGI-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における精神病性障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0807】

一実施形態では、CGI-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における精神病性障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目に観察され、好ましくは少なくとも14日後まで、より好ましくは少な

10

20

30

40

50

くとも28日後まで持続する。

【0808】

統合失調症は、思考、知覚、自己体験、認知、意欲、感情及び行動を含む、複数の精神様相における障害を特徴とする重度の精神疾患である。緊張病を含む精神運動障害が見られる場合もある。

【0809】

統合失調症を有する患者は、障害の治療抵抗性の形態を有している場合がある。

【0810】

統合失調症患者では、特にデフォルトモードネットワーク、前頭頭頂ネットワーク、及びセイリエンスネットワーク内及び／またはその間の安静時機能的結合の異常が報告されている。精神病のリスクが高い者及び統合失調症と診断された者において、睡眠障害と症状の重症度との関連を見出した研究がいくつか存在する。

10

【0811】

精神病体験は良質な睡眠をしばしば妨げ、その結果生じる睡眠問題が日中の疲労を引き起こすことで、統合失調症患者が精神病症状に対処する能力を低下させる。

【0812】

統合失調症と最も強く関連する睡眠障害は不眠症である。

【0813】

睡眠障害を併発する統合失調症患者は、身体的健康、心理的幸福感、社会的関係、及び環境要因によって評価される生活の質が低くなる傾向にある。また、睡眠障害を伴う統合失調症患者は、人生に対する著しく低い満足度も報告しており、不眠症及び併発する悪夢の存在は、自殺未遂のリスクの増加と関連している。

20

【0814】

睡眠障害は統合失調症を有する患者における不可欠な側面であり、ピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）などの一般的な睡眠尺度で評価することができる。

【0815】

障害の治療抵抗性の形態を含む統合失調症及びそれに伴う睡眠障害を有する患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩で治療することにより、睡眠障害が軽減または解消され、ひいては統合失調症の改善につながる。

【0816】

統合失調症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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1日目（例えば約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

30

【0817】

統合失調症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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時間以内に生じる。統合失調症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0818】

一実施形態では、統合失調症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

40

【0819】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、統合失調症を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩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日目に観察される。

【0820】

50

C G I - S スコアの低下によって反映される、統合失調症を有する患者における睡眠障害の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約 2 4 時間以内に生じる。C G I - S スコアの低下によって反映される、統合失調症を有する患者における睡眠障害の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも 6 日後まで、詳細には少なくとも 1 4 日後まで、より好ましくは少なくとも 2 8 日後まで持続する。

【 0 8 2 1 】

一実施形態では、C G I - S スコアの低下によって反映される、統合失調症を有する患者における睡眠障害の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから 7 日目に観察され、好ましくは少なくとも 1 4 日後まで、より好ましくは少なくとも 2 8 日後まで持続する。

10

【 0 8 2 2 】

統合失調症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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 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 日目のピッツバーグ睡眠質問票（P S Q I）グローバルスコアの改善、詳細には 5 点以下への減少に反映される。

【 0 8 2 3 】

P S Q I グローバルスコアの改善、詳細には 5 点以下への減少に反映される、統合失調症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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 4 時間以内に生じる。P S Q I グローバルスコアの改善、詳細には 5 点以下への減少に反映される、統合失調症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも 6 日後まで、詳細には少なくとも 1 4 日後まで、より好ましくは少なくとも 2 8 日後まで持続する。

20

【 0 8 2 4 】

一実施形態では、P S Q I のスコアの改善、詳細には 5 点以下への減少に反映される、統合失調症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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 7 日目に観察され、好ましくは少なくとも 1 4 日後まで、より好ましくは少なくとも 2 8 日後まで持続する。

【 0 8 2 5 】

上記に示したように、睡眠障害は統合失調症の臨床像にとって中心的である。したがって、睡眠障害の改善は、統合失調症の改善にもつながるであろう。睡眠障害はさらに統合失調症の他の側面にも影響することから、本発明者らは、睡眠障害の改善は、統合失調症の全体的な改善にさらに寄与するであろうと結論付けた。

30

【 0 8 2 6 】

C G I - S スコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における統合失調症の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから 1 日目（例えば約 2 4 時間後）、7 日目、1 4 日目、及び／または 2 8 日目に観察される。

【 0 8 2 7 】

C G I - S スコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における統合失調症の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約 2 4 時間以内に生じる。C G I - S スコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における統合失調症の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも 6 日後まで、詳細には少なくとも 1 4 日後まで、より好ましくは少なくとも 2 8 日後まで持続する。

40

【 0 8 2 8 】

一実施形態では、C G I - S スコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における統合失調症の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから 7 日目に観察され、好ましくは少なくとも 1 4 日後まで、より好ましくは少なくとも 2 8 日後まで持続する。

50

【0829】

ハンチントン病

ハンチントン病（HD）は、神経変性を伴う常染色体優性疾患であり、不随意の舞踏運動を特徴とする。HDは、認知機能及び行動の障害を伴う。実際、進行性の認知機能障害はHDの中核的な特徴であり、初期には実行機能（すなわち、処理速度、組織化、計画性）に変化が見られることが多い。認知機能及び関連する行動の変化は、しばしば典型的な運動異常の出現に先立って現れる。

【0830】

HDの他の一般的な症状には、概日リズム及び睡眠の異常があり、これらは疾患の初期段階から、またはさらには臨床症状が現れる前から観察される。患者の最大90%が睡眠問題を報告し、そのうちの半数以上がこれを重要な問題と評価している。研究によると、一部の睡眠障害はHDの非常に初期の段階で、またさらには、発病前段階の変異保因者でも見られることが示されている。

10

【0831】

HD患者によって最も一般的に報告されている睡眠問題としては、不眠症、入眠困難、夜間の頻繁な覚醒、及び過度の日中の眠気が挙げられる。また、HDでは特定の睡眠構造の変化も確認されている。

【0832】

ハンチントン病における睡眠障害は、HD患者特有の睡眠問題を評価するための詳細な自己報告式質問票を使用して評価することができる（Goodman et al. Identifying sleep disturbances in Huntington's disease using a simple disease-focused questionnaire. PLoS Curr. 2010 Oct 15; 2:RRN1189）。この質問票には45の質問があり、睡眠の質（例えば、入眠困難及び睡眠維持困難）、運動活動（例えば、夜間に目覚める原因となる腕または脚の痛みを伴う筋肉痙攣）、異常な夜間行動（例えば、夢を行動で表す、夢を見ている間に自分または他人を傷つける）、その他の睡眠障害の側面（例えば、夜間頻尿、しびれ、知覚異常、睡眠時無呼吸症候群、及び日中の眠気）の4つのサブカテゴリーに分類されている。

20

【0833】

また、睡眠障害は、ピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）で評価することができる。

30

【0834】

HDにおける安静時機能的結合のアーキテクチャは著しく変化している。HDの病理生理メカニズムには、感覚運動能力及び認知機能を支える安静時ネットワークが関与している。HDでは、認知及び疾患負荷スコアに関連する大規模な認知ネットワークの早期かつ広範な破壊が見られる。デフォルトモードネットワーク（DMN）が影響を受ける。例えば、顕在化したHDでは、DMNの主要な脳領域（すなわち、腹内側前頭皮質及び角回）で機能的結合の変化が認められる。

【0835】

HD及びそれに伴う睡眠障害を有する患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩で治療することにより、睡眠障害が軽減または解消され、ひいてはHDの改善につながる。

40

【0836】

HDを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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1日目（例えば約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

【0837】

HDを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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時間以内に生じる。HDを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも14

50

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。

【0838】

一実施形態では、HDを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0839】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、HDを有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩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日目に観察される。

【0840】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、HDを有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間以内に生じる。CGI-Sスコアの低下によって反映される、HDを有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0841】

一実施形態では、CGI-Sスコアの低下によって反映される、HDを有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0842】

HDを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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日目のピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）グローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される。

【0843】

PSQIグローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、HDを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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時間以内に生じる。PSQIグローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、HDを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0844】

一実施形態では、PSQIのスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、HDを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0845】

上記に示したように、睡眠障害は、HD患者による最も一般的な主訴の1つである。したがって、睡眠障害の改善は、HDの改善にもつながるであろう。睡眠障害はさらにHDの他の側面にも影響することから、本発明者らは、睡眠障害の改善、詳細には睡眠減少の軽減または解消は、HDの全体的な改善にさらに寄与するであろうと結論付けた。

【0846】

CGI-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者におけるHD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1日目（例えば約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

【0847】

CGI-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者におけるHDの改善は、5

10

20

30

40

50

－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時間以内に生じる。CGI－Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者におけるHD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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0848】

一実施形態では、CGI－Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者におけるHD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7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0849】

パーキンソン病（PD）

パーキンソン病（PD）は、徐々に進行する運動障害を特徴とする疾患であり、最も一般的には緩慢な動作、安静時の振戦、及び転倒の原因となり得る歩行の不安定が見られる。

【0850】

PDでは睡眠障害が頻繁に発生し、運動症状と同等またはそれ以上の不快感を引き起こすことで、患者及び介護者の生活の質を大きく低下させる。

【0851】

PDにおける最も一般的な睡眠障害は、不眠症、睡眠呼吸障害、過度の日中の眠気、レム睡眠行動障害、及びレストレスレッグス症候群などの睡眠関連運動障害である。

【0852】

パーキンソン病患者の睡眠は、例えば、動障害学会が後援する統一パーキンソン病評価尺度（UPDRS－MDS）、パーキンソン病睡眠評価尺度（PDSS－2）、及びピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）などのこの患者集団のために特に開発された評価尺度によって評価することができる。

【0853】

統一パーキンソン病評価尺度（UPDRS－MDS）は、日常生活の非運動症状、日常生活の運動症状、運動検査、及び運動合併症を考慮した4つのパートで構成されている。睡眠問題、日中の眠気、及び疲労は、非運動症状の項目の一部として評価される。各徴候または症状は、5点のスケール（「正常（0点）」、「わずか（1点）」、「軽度（2点）」、「中等度（3点）」、「重度（4点）」の範囲）で評価される。

【0854】

パーキンソン病睡眠評価尺度（PDSS－2）は、過去1週間における疾患特有の夜間の睡眠問題を定量化するために開発されたものであり、患者は障害を、「非常に頻繁」、「頻繁」、「時々」、「たまに」、「まったくない」で評価することができる。

【0855】

神経画像処理によって、睡眠障害は安静時ネットワークの機能的結合に変化を引き起こすことが示されている。PD患者では、効率的な行動及び認知機能を生成及び維持するうえで重要な安静時ネットワークの機能的再編成が観察されている。

【0856】

機能的磁気共鳴画像法を用いた安静時ネットワークの分析により、PDに関連する認知機能障害が、デフォルトモードネットワーク、背側注意ネットワーク、前頭頭頂ネットワークなどの安静時機能結合ネットワーク内及び／またはその間の結合の変化のパターンと関連していることが示されている。

【0857】

レボドパはパーキンソン病患者の臨床状態を改善し、パーキンソン病患者の安静時ネットワークの機能的結合に影響を及ぼす可能性がある。

【0858】

したがって、パーキンソン病患者において本発明による治療法によってこれらのネットワークに影響を与えることで、認知機能障害の改善につながるばかりでなくパーキンソン

10

20

30

40

50

病の症状の改善にもつながると考えられる。

【0859】

P D及びそれに伴う睡眠障害を有する患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩で治療することにより、睡眠障害が軽減または解消され、ひいてはP Dの改善につながる。

【0860】

P Dを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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1日目（例えば約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

【0861】

P Dを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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時間以内に生じる。P Dを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0862】

一実施形態では、P Dを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0863】

C G I-Sスコアの低下によって反映される、P Dを有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩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日目に観察される。

【0864】

C G I-Sスコアの低下によって反映される、P Dを有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間以内に生じる。C G I-Sスコアの低下によって反映される、P Dを有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0865】

一実施形態では、C G I-Sスコアの低下によって反映される、P Dを有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0866】

P Dを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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日目のピッツバーグ睡眠質問票（P S Q I）グローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される。

【0867】

P S Q Iグローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、P Dを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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時間以内に生じる。P S Q Iグローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、P Dを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0868】

一実施形態では、P S Q Iのスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、

10

20

30

40

50

P Dを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0869】

上記に示したように、睡眠障害は、P D患者による最も一般的な主訴の1つである。したがって、睡眠障害の改善は、P Dの改善にもつながるであろう。睡眠障害はさらにP Dの他の側面にも影響することから、本発明者らは、睡眠障害の改善、詳細には睡眠減少の軽減または解消は、P Dの全体的な改善にさらに寄与するであろうと結論付けた。

【0870】

C G I-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者におけるP D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1日目（例えば約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

10

【0871】

C G I-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者におけるP D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時間以内に生じる。C G I-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者におけるP D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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0872】

20

一実施形態では、C G I-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者におけるP D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7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0873】

認知症

認知症は、日常生活に支障をきたすほどの重篤な記憶、言語、問題解決、その他の思考能力の喪失を特徴とする。

【0874】

認知症は、認知能力の低下をもたらしとともに行動、感情、対人関係にも影響を与える脳の変化によって引き起こされる。

30

【0875】

睡眠障害は認知症患者において一般的であり、睡眠の喪失は他の認知症症状を助長または悪化させる可能性がある。睡眠障害は、認知症の中でも特に苦痛を伴う症状のひとつである。睡眠障害は患者とその家族の生活の質に重大な悪影響を及ぼす。

【0876】

さらに、近年、睡眠が生理学的な記憶機能、特に記憶の固定化にとって重要であることが益々明らかになっている。

【0877】

認知症は患者自身が睡眠を正確に思い出す能力に影響し得ることから、認知症を有する患者の睡眠障害は、代理人／介護者が評価する質問票でしばしば評価される。

40

【0878】

認知症の評価には、例えば、認知症患者の介護者に対して実施される神経精神学的評価尺度（Neuropsychiatric Inventory、NPI）がある。NPIは、妄想、幻覚、興奮／攻撃性、不快、不安、陶酔、無気力、脱抑制、易怒性／不安定性、異常な運動活動、夜間の行動障害、ならびに食欲及び食行動の異常の行動機能の12のサブドメインを評価する。この広範な領域は、さまざまなタイプの認知症のスクリーニングを可能とする。

【0879】

「睡眠障害インベントリー（Sleep Disorder Inventory、S

50

DI)」は、認知症患者の睡眠障害に焦点を当てたものであり、異なる睡眠の側面に関する以下の8項目が含まれる。すなわち、「寝つきの悪さ」、「夜中に起きる」、「夜に歩き回る、うろつく、あるいは不適切な行動をする」、「夜中にあなたを起こす」、「朝の1日を始める時間だと思い込んで夜中に起きて着替え、外出しようとする」、「早朝に目覚める」、「日中に過度に眠る」、及び「あなたを困らせるその他の夜間行動」。これらの項目では、頻度、重症度、及び介護者の負担度が評価される。介護者は、過去2週間または別の適切な想起期間における睡眠障害症状のそれぞれの頻度及び重症度を評価する。

【0880】

認知症患者の睡眠障害は、1ヶ月間の睡眠の質と障害を評価する「ピッツバーグ睡眠質問票 (PSQI)」、過去2週間の主観的な眠気を評価する「エプワース眠気尺度 (ESS)」、認知症患者集団におけるREM睡眠行動障害、睡眠中の周期性四肢運動、レストレスレッグス症候群、夢遊病、閉塞性睡眠時無呼吸、及び睡眠に関連する脚の痙攣について質問する介護者評価による16項目からなる尺度である「メイヨー睡眠質問票 (MSQ)」、または睡眠関連呼吸障害についての「ベルリン質問票」などの古典的な睡眠障害質問票で評価することもできる。

【0881】

客観的な睡眠評価には、リストアクチグラフィー及びポリソムノグラフィー (PSG) が含まれる。アクチグラフィーは、認知症患者の睡眠／覚醒サイクルを評価するための非侵襲的な技術である。これは連続して数日間、時計のように装着される。

【0882】

認知症は、磁気共鳴画像法 (MRI) 研究によって示されるように、脳内のさまざまな機能的および構造的な結合ネットワークに影響を与える。デフォルトモードネットワーク (DMN)、セリエンスネットワーク、及びセントラルエクゼクティブネットワーク (CEN) 内及び／またはその間での変化が観察される。

【0883】

認知症及びそれに伴う睡眠障害を有する患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩で治療することにより、睡眠障害が軽減または解消され、ひいては認知症の改善につながる。

【0884】

認知症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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1日目（例えば約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

【0885】

認知症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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時間以内に生じる。認知症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0886】

一実施形態では、認知症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0887】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、認知症を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩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日目に観察される。

【0888】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、認知症を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間以内に生じる。CGI-Sスコアの低下によって反映される、認知症を有する患者

10

20

30

40

50

における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0889】

一実施形態では、CGI-Sスコアの低下によって反映される、認知症を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0890】

認知症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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日目のピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）グローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される。

10

【0891】

PSQIグローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、認知症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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時間以内に生じる。PSQIグローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、認知症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

20

【0892】

一実施形態では、PSQIのスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、認知症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0893】

上記に示したように、睡眠障害と認知症は密接に関連している。したがって、睡眠障害の改善は、認知症の改善にもつながるであろう。睡眠障害はさらに認知症の他の側面にも影響することから、本発明者らは、睡眠障害の改善、詳細には睡眠減少の軽減または解消は、認知症の全体的な改善にさらに寄与するであろうと結論付けた。

30

【0894】

CGI-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における認知症の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩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日目に観察される。

【0895】

CGI-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における認知症の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間以内に生じる。CGI-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における認知症の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

40

【0896】

一実施形態では、CGI-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における認知症の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0897】

アルツハイマー型認知症（AD）は、発症が緩徐で、認知機能の欠陥が徐々に進行する非常に有病率の高い神経変性疾患である。ADには睡眠障害が通常伴う。最も頻繁に報告

50

されるものは、夜間の覚醒、入眠困難、及び日中の頻繁な昼寝である。詳細には、ADは不規則睡眠覚醒リズム障害と関連している。

【0898】

睡眠障害はADの初期段階で現れ、疾患の進行に伴って徐々に悪化する。後期段階のADとの関連における睡眠障害の悪化は、死亡の強力な予測因子である。

【0899】

認知症は患者自身が睡眠を正確に思い出す能力に影響し得ることから、ADを有する患者の睡眠障害は、代理人／介護者が評価する質問票でしばしば評価される。

【0900】

ADは、例えば、神経精神学的評価尺度（Neuropsychiatric Inventory、NPI）によって評価することができる。 10

【0901】

AD患者の睡眠障害は、「睡眠障害インベントリー（Sleep Disorder Inventory、SDI）」によって、また、「ピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）」、「エプワース眠気尺度（ESS）」、「メイヨー睡眠質問票（MSQ）」、または睡眠関連呼吸障害についての「ベルリン質問票」などの古典的な睡眠障害質問票によって評価することができる。

【0902】

客観的な睡眠評価には、リストアクチグラフィー及びポリソムノグラフィー（PSG）が含まれる。 20

【0903】

睡眠障害とアルツハイマー型認知症（AD）との関係は、双方向的である可能性が高い。ADの病因における主要な病的タンパク質であるベータアミロイド（ $A\beta$ ）は、1晩の睡眠不足を経験した参加者で有意に高いことが見出されている。また、研究によって睡眠時間と $A\beta$ のクリアランスとの間に相関があることも示されている。したがって、睡眠不足がADの発症に寄与する可能性があるかと仮定されている。

【0904】

ADは、疾患のトポグラフィー、臨床的表現型、及び重症度に関連している脳内のさまざまな機能的及び構造的結合ネットワークに影響を及ぼす。磁気共鳴画像法による研究によって、脳領域間の連続的な構造的及び機能的な切断が示されており、ADが結合不全症候群であるという考え方を支持するものである。ADの病理の標的となる中核的な脳ネットワークは、睡眠覚醒サイクルに重要な役割を果たしている。したがって、ADにおける睡眠障害によって、正常な回復機能の喪失が脆弱な神経回路内で神経変性プロセスを増幅するという病理生理学的な「悪循環」が確立される可能性がある。さらに、デフォルトモードネットワーク（DMN）、セイリエンスネットワーク、及びセントラルエグゼクティブネットワーク（CEN）内及び／またはその間での変化が、AD患者及びAD発症リスクの高い個人で観察されている。 30

【0905】

したがって、本発明による治療法によってこれらのネットワークに影響を与えることで、睡眠障害の改善につながるばかりでなくADの症状の改善にもつながると考えられる。 40

【0906】

AD及びそれに伴う睡眠障害を有する患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩で治療することにより、睡眠障害が軽減または解消され、ひいてはADの改善につながる。

【0907】

ADを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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1日目（例えば約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

【0908】

ADを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、5-MeO-DMTまたはそ 50

の薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間以内に生じる。ADを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0909】

一実施形態では、ADを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0910】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、ADを有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩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日目に観察される。

10

【0911】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、ADを有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間以内に生じる。CGI-Sスコアの低下によって反映される、ADを有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0912】

一実施形態では、CGI-Sスコアの低下によって反映される、ADを有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目に観察され、好ましくは少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

20

【0913】

ADを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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日目のピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）グローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される。

【0914】

PSQIグローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、ADを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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時間以内に生じる。PSQIグローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、ADを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

30

【0915】

一実施形態では、PSQIのスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、ADを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

40

【0916】

上記に示したように、睡眠障害とADは密接に関連している。したがって、睡眠障害の改善は、ADの改善にもつながるであろう。睡眠障害はさらにADの他の側面にも影響することから、本発明者らは、睡眠障害の改善、詳細には睡眠減少の軽減または解消は、ADの全体的な改善にさらに寄与するであろうと結論付けた。

【0917】

CGI-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者におけるADの改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから1日目（例えば

50

約 24 時間後)、7 日目、14 日目、及び／または 28 日目に観察される。

【0918】

C G I - S スコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における A D の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約 24 時間以内に生じる。C G I - S スコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における A D の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも 6 日後まで、詳細には少なくとも 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。

【0919】

一実施形態では、C G I - S スコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における A D の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから 7 日目に観察され、好ましくは少なくとも 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。

【0920】

パーキンソン病性認知症は、徐々に進行する運動障害を特徴とする疾患であり、最も一般的には緩慢な動作、安静時の振戦、及び転倒の原因となり得る歩行の不安定を伴う病気であるパーキンソン病が診断された患者における思考及び行動の変化を特徴とする。

【0921】

P D 患者の大多数において、認知機能は時間とともに悪化する。病歴が 20 年に達するまでには、最大で 80 % の患者がパーキンソン病性認知症 (P D D) を発症し、P D 発症から認知症に到るまでの平均期間は 10 年である。

【0922】

パーキンソン病性認知症患者における最も一般的な睡眠の愁訴は、夜間の頻繁な覚醒と睡眠の断片化である。P D D 患者は頻繁な覚醒を訴えており、これが長引くと睡眠時間の全体的な減少をもたらし、最終的に過度の日中の眠気を引き起こす場合がある。

【0923】

認知症は患者自身が睡眠を正確に思い出す能力に影響し得ることから、パーキンソン病性認知症を有する患者の睡眠障害は、代理人／介護者が評価する質問票でしばしば評価される。

【0924】

評価は、例えば、日常生活の非運動症状、日常生活の運動症状、運動検査、及び運動合併症を考慮した 4 つのパートで構成される統一パーキンソン病評価尺度 (U P D R S - M D S) によって行うことができる。睡眠問題、日中の眠気、及び疲労は、非運動症状の項目の一部として評価される。各徴候または症状は、5 点のスケール (「正常 (0 点) 」 、 「わずか (1 点) 」 、 「軽度 (2 点) 」 、 「中等度 (3 点) 」 、 「重度 (4 点) 」 の範囲) で評価される。

【0925】

パーキンソン病性認知症における睡眠障害は、ピッツバーグ睡眠質問票 (P S Q I) のような古典的な睡眠障害質問票によって評価することもできる。

【0926】

客観的な睡眠評価には、リストアクチグラフィー及びポリソムノグラフィー (P S G) が含まれる。

【0927】

パーキンソン病性認知症は、認知に関連するネットワーク、最も顕著には、睡眠障害を有する患者でも影響を受けるデフォルトモードネットワークにおける結合の低下と関連している。

【0928】

パーキンソン病性認知症及びそれに伴う睡眠障害を有する患者を、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩で治療することにより、睡眠障害が軽減または解消され、ひいてはひいてはパーキンソン病性認知症の改善につながる。

10

20

30

40

50

【0929】

パーキンソン病性認知症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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1日目（例えば約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

【0930】

パーキンソン病性認知症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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時間以内に生じる。パーキンソン病性認知症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

10

【0931】

一実施形態では、パーキンソン病性認知症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0932】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、パーキンソン病性認知症を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩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日目に観察される。

20

【0933】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、パーキンソン病性認知症を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間以内に生じる。CGI-Sスコアの低下によって反映される、パーキンソン病性認知症を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0934】

一実施形態では、CGI-Sスコアの低下によって反映される、パーキンソン病性認知症を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目に観察され、好ましくは少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

30

【0935】

パーキンソン病性認知症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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日目のピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）グローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される。

【0936】

PSQIグローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、パーキンソン病性認知症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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時間以内に生じる。PSQIグローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、PDDを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

40

【0937】

一実施形態では、PSQIのスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、パーキンソン病性認知症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ま

50

しくは少なくとも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。

【0938】

上記に示されるように、睡眠障害はパーキンソン病性認知症の重要な側面である。したがって、睡眠障害の改善は、パーキンソン病性認知症の改善にもつながるであろう。睡眠障害はさらにパーキンソン病性認知症の他の側面にも影響することから、本発明者らは、睡眠障害の改善、詳細には睡眠減少の軽減または解消は、パーキンソン病性認知症の全体的な改善にさらに寄与するであろうと結論付けた。

【0939】

C G I - S スコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者におけるパーキンソン病性認知症の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩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日目に観察される。

10

【0940】

C G I - S スコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者におけるパーキンソン病性認知症の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間以内に生じる。C G I - S スコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者におけるパーキンソン病性認知症の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0941】

一実施形態では、C G I - S スコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者におけるパーキンソン病性認知症の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目に観察され、好ましくは少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

20

【0942】

レビー小体型認知症（D L B）は、睡眠、行動、認知、運動、及び自律的身体機能の調節に変化を引き起こす認知症の一種である。

【0943】

中核的な特徴として、以下でさらに詳述するレム睡眠行動障害、ならびに視覚的幻覚、注意力または覚醒度の顕著な変動、及びパーキンソニズム（緩慢な動作、歩行の困難、または筋肉の硬直）が挙げられる。

30

【0944】

記憶の喪失は初期症状であるとは限らない。疾患は時間とともに悪化し、通常は認知機能障害が正常な日常生活に支障をきたす段階で診断される。

【0945】

D L B を有する患者では、安静時ネットワーク（R S N）の変化を確認することができる。機能的M R I 研究によって、デフォルトモードネットワーク、セイリエンスネットワーク、エグゼクティブネットワーク、及び基底核／辺縁ネットワーク内及び／またはその間で機能的結合の変化が示されている。

【0946】

上述のように、睡眠障害はD L B の特徴的な症状である。

40

【0947】

レム睡眠行動障害（R B D）は確立されている中核的な臨床的特徴であり、有病率は76%である。R B D はしばしば他の症状よりも何年も前に始まり、そのため認知機能の低下に先立って生じる場合がある。

【0948】

R B D は、通常、夢の内容を再現する動作を伴う再発性の夢の実演行動として現れる、正常なレム睡眠の筋緊張抑制がない状態と関連したパラソムニアであり、この筋緊張抑制の欠如はポリソムノグラフィーによって臨床的に確認することができる。認知症及びレム睡眠行動障害の既往を有する患者においてポリソムノグラフィーによって筋緊張抑制のな

50

いレム睡眠が確認される場合、90%以上の確率でシヌクレイノパチーが認められ、他の中核的特徴またはバイオマーカーがなくてもDLBの可能性が高いと診断するのに十分である。

【0949】

過眠症または過度の日中の眠気は、この疾患を支持する臨床的特徴の1つとされている。これはDLB患者には普通に見られ、時として早期に出現する。これは、診断的特異性には欠けるものの、特に長期間にわたり持続する場合または他のDLBの臨床的特徴と併せて起きる場合には、認知症患者におけるDLBを示唆する可能性がある。

【0950】

DLBでは、不眠症、睡眠の断片化、運動関連睡眠障害、レストレスレッグス症候群または周期性四肢運動をはじめとする、さまざまな睡眠または睡眠／覚醒障害が観察され、これらは患者とその家族の生活の質に大きな悪影響を及ぼす。閉塞性睡眠時無呼吸症候群は、最大で患者の3分の1に発生する可能性がある。患者は過度の日中の眠気、認知機能の悪化、回復のない睡眠、及び早朝の頭痛を経験する。

【0951】

認知症は患者自身が睡眠を正確に思い出す能力に影響し得ることから、DLBを有する患者の睡眠障害は、代理人／介護者が評価する質問票でしばしば評価される。

【0952】

DLBは、例えば、神経精神学的評価尺度（Neuropsychiatric Inventory、NPI）によって評価することができる。

【0953】

DLB患者の睡眠障害は、「睡眠障害インベントリー（Sleep Disorder Inventory、SDI）」によって、また、「ピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）」、「エプワース眠気尺度（ESS）」、「メイヨー睡眠質問票（MSQ）」、または睡眠関連呼吸障害についての「ベルリン質問票」などの古典的な睡眠障害質問票によって評価することができる。

【0954】

客観的な睡眠評価には、リストアクチグラフィー及びポリソムノグラフィー（PSG）が含まれる。

【0955】

DLB及びそれに伴う睡眠障害を有する患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩で治療することにより、睡眠障害が軽減または解消され、ひいてはDLBの改善につながる。

【0956】

DLBを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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1日目（例えば約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

【0957】

DLBを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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時間以内に生じる。DLBを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0958】

一実施形態では、DLBを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0959】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、DLBを有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから1日

10

20

30

40

50

目（例えば約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

【0960】

C G I - Sスコアの低下によって反映される、D L Bを有する患者における睡眠障害の改善は、5 - M e O - D M Tまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間以内に生じる。C G I - Sスコアの低下によって反映される、D L Bを有する患者における睡眠障害の改善は、5 - M e O - D M Tまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0961】

一実施形態では、C G I - Sスコアの低下によって反映される、D L Bを有する患者における睡眠障害の改善は、5 - M e O - D M Tまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目に観察され、好ましくは少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

10

【0962】

D L Bを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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日目のピッツバーグ睡眠質問票（P S Q I）グローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される。

【0963】

P S Q Iグローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、D L Bを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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24時間以内に生じる。P S Q Iグローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、D L Bを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

20

【0964】

一実施形態では、P S Q Iのスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、D L Bを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

30

【0965】

上記に示したように、睡眠障害はD L Bにおいて中心的な役割を有している。したがって、睡眠障害の改善は、D L Bの改善にもつながるであろう。睡眠障害はさらにD L Bの他の側面にも影響することから、本発明者らは、睡眠障害の改善、詳細には睡眠減少の軽減または解消は、D L Bの全体的な改善にさらに寄与するであろうと結論付けた。

【0966】

C G I - Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者におけるレビー小体型認知症の改善は、5 - M e O - D M Tまたはその薬学的に許容される塩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日目に観察される。

40

【0967】

C G I - Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者におけるレビー小体型認知症の改善は、5 - M e O - D M Tまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間以内に生じる。C G I - Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者におけるレビー小体型認知症の改善は、5 - M e O - D M Tまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0968】

一実施形態では、C G I - Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における

50

D L B 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 7 日目に観察され、好ましくは少なくとも 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。

【0969】

血管性認知症は、推論、計画性、判断、記憶、その他の思考プロセスの問題を特徴とする一般的な認知症である。血管性認知症は、1 つ以上の脳血管イベント（虚血性または出血性の）によって脳実質が損傷を受けることが原因である。その血管病因は多様であり、微小血管疾患から大血管の脳卒中まで幅広い範囲に及ぶ。

【0970】

血管性認知症を有する患者で頻繁に見られる睡眠障害としては、不眠症、過度の日中の眠気、及び閉塞性睡眠時無呼吸症候群が挙げられる。

10

【0971】

これらの睡眠障害、特に重度の日中の眠気は、血管性認知症の強力な予測因子である。

【0972】

さらに、不眠症は疾患の進行にも直接的な影響を与える。これは、睡眠サイクルに関連する皮質下回路の、不眠症に関連する障害によって説明することができる。不眠症に起因する脳血液灌流の変化及び全身性の炎症は、微小血管疾患及び虚血性脳卒中を促進し、それにより血管性認知症のリスクを高める可能性がある。

【0973】

その発症に対する影響に加えて、不眠症は認知症診断後の予後にも影響を与える。高い死亡率及び長期介護施設への高い入所率は、認知症の診断時に既存の不眠症を有している患者では、予後の悪化が予想され得ることを示唆している。

20

【0974】

認知症は患者自身が睡眠を正確に思い出す能力に影響し得ることから、血管性認知症を有する患者の睡眠障害は、代理人／介護者が評価する質問票でしばしば評価される。

【0975】

血管性認知症患者における睡眠障害は、例えば、ピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）によって評価することができる。

【0976】

客観的な睡眠評価には、リストアクチグラフィー及びポリソムノグラフィー（PSG）が含まれる。

30

【0977】

血管性認知症患者では、不眠症と白質病変及び脳微小出血（血管性認知症の脳画像バイオマーカー）との直接的な関連が認められる。

【0978】

機能的磁気共鳴画像法によって、脳血管障害後の安静時ネットワークの機能的結合の変化が明らかとなっている。患者は、DMN 及び他の安静時ネットワーク内及び／またはその間の異常な機能的結合を示す。

【0979】

血管性認知症及びそれに伴う睡眠障害を有する患者を、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩で治療することにより、睡眠障害が軽減または解消され、ひいては血管性認知症の改善につながる。

40

【0980】

血管性認知症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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 1 日目（例えば約 24 時間後）、7 日目、14 日目、及び／または 28 日目に観察される。

【0981】

血管性認知症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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 時間以内に生じる。血管性認知症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、5-MeO-DMT またはそ

50

の薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0982】

一実施形態では、血管性認知症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0983】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、血管性認知症を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩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日目に観察される。

10

【0984】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、血管性認知症を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間以内に生じる。CGI-Sスコアの低下によって反映される、血管性認知症を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0985】

一実施形態では、CGI-Sスコアの低下によって反映される、血管性認知症を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目に観察され、好ましくは少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

20

【0986】

血管性認知症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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日目のピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）グローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される。

【0987】

PSQIグローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、血管性認知症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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時間以内に生じる。PSQIグローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、血管性認知症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

30

【0988】

一実施形態では、PSQIのスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、血管性認知症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

40

【0989】

上記に示したように、睡眠障害と血管性認知症との間には強い相関がある。したがって、睡眠障害の改善は、血管性認知症の改善にもつながるであろう。睡眠障害はさらに血管性認知症の他の側面にも影響することから、本発明者らは、睡眠障害の改善、詳細には睡眠減少の軽減または解消は、血管性認知症の全体的な改善にさらに寄与するであろうと結論付けた。

【0990】

CGI-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における血管性認知症の改

50

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1日目（例えば約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

【0991】

C G I - Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における血管性認知症の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間以内に生じる。C G I - Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における血管性認知症の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【0992】

一実施形態では、C G I - Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における血管性認知症の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【0993】

前頭側頭型認知症（F T D）は、脳の前頭葉または側頭葉における進行性の神経細胞喪失によって引き起こされる神経変性疾患であり、若年性認知症の主要な原因の1つとなっている。

【0994】

F T Dを有する患者に対する安静時機能的磁気共鳴画像法（R s - f M R I）分析により、全体的な機能低下とネットワーク統合の喪失が明らかとなっている。機能的結合の変化は、注意ネットワーク、デフォルトモードネットワーク、及び特にサリエンスネットワーク内及び／またはその間で主に確認されている。

【0995】

睡眠障害は、F T Dにおける重要な臨床的問題である。

【0996】

認知症は患者自身が睡眠を正確に思い出す能力に影響し得ることから、F T Dを有する患者の睡眠障害は、代理人／介護者が評価する質問票でしばしば評価される。

【0997】

F T D患者における睡眠障害は、例えば、ピッツバーグ睡眠質問票（P S Q I）によって評価することができる。

【0998】

客観的な睡眠評価には、リストアクチグラフィー及びポリソムノグラフィー（P S G）が含まれる。

【0999】

F T D患者の4分の3において、夜間の入眠困難または睡眠維持困難、過度の日中の眠気が認められる。

【1000】

F T Dの疾患プロセスの標的は視床下部及び前脳基底部の睡眠回路であり、F T D患者では過度の眠気だけでなく、ナルコレプシー様の発作、不眠症及びその他の睡眠関連症状の発症が報告されている。

【1001】

F T D及びそれに伴う睡眠障害を有する患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩で治療することにより、睡眠障害が軽減または解消され、ひいてはF T Dの改善につながる。

【1002】

F T Dを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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1日目（例えば約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

【1003】

10

20

30

40

50

F T Dを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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時間以内に生じる。F T Dを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【1004】

一実施形態では、F T Dを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【1005】

C G I-Sスコアの低下によって反映される、F T Dを有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩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日目に観察される。

【1006】

C G I-Sスコアの低下によって反映される、F T Dを有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間以内に生じる。C G I-Sスコアの低下によって反映される、F T Dを有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【1007】

一実施形態では、C G I-Sスコアの低下によって反映される、F T Dを有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目に観察され、好ましくは少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【1008】

F T Dを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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日目のピッツバーグ睡眠質問票（P S Q I）グローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される。

【1009】

P S Q Iグローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、F T Dを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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時間以内に生じる。P S Q Iグローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、F T Dを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【1010】

一実施形態では、P S Q Iのスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、F T Dを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【1011】

上記に示されるように、睡眠障害はF T Dにおける重要な臨床的問題である。したがって、睡眠障害の改善は、F T Dの改善にもつながるであろう。睡眠障害はさらにF T Dの他の側面にも影響することから、本発明者らは、睡眠障害の改善、詳細には睡眠減少の軽減または解消は、F T Dの全体的な改善にさらに寄与するであろうと結論付けた。

【1012】

C G I-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者におけるF T Dの改善は、

10

20

30

40

50

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日目に観察される。

【1013】

CGI-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者におけるFTD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時間以内に生じる。CGI-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者におけるFTD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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【1014】

一実施形態では、CGI-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者におけるFTD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7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【1015】

摂食障害

摂食障害は、心身の健康に悪影響を及ぼす異常な摂食行動を特徴とする精神疾患である。

【1016】

摂食障害を有する患者は、障害の治療抵抗性の形態を有している場合がある。

【1017】

摂食障害を有する患者において、機能的ネットワーク結合の研究結果は、エクゼクティブネットワーク、デフォルトモードネットワーク及びサリエンスネットワーク内及び／またはその間の安静時結合の乱れを示している。

【1018】

睡眠障害（不眠症、REM持続時間の変化、睡眠効率の低下など）は一般的な症状であり、摂食障害の患者の57%に見られる。

【1019】

摂食障害は特に拒食症の患者で多く見られるが、神経性過食症及びむちゃ食い障害の患者にも見られる。

【1020】

拒食症における栄養失調と睡眠障害とは関連している。研究によって、神経性無食欲症を有する女性は、覚醒及び摂食を促進するために体内で増加するオレキシンのレベルが高いことが分かっている。オレキシン濃度と睡眠の質の低下との相関が確認されている。この研究は、オレキシン濃度はさらに治療結果の悪化の予測因子であると結論付けている。

【1021】

摂食障害は睡眠障害に関連している。このことは、例えば、摂食障害を有する患者の睡眠障害を評価するための例えばPSQIなどの別の睡眠尺度の使用によって裏付けられている。

【1022】

障害の治療抵抗性の形態を含む摂食障害及びそれに伴う睡眠障害を有する患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩で治療することにより、睡眠障害が軽減または解消され、ひいては摂食障害の改善につながる。

【1023】

摂食障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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1日目（例えば約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

【1024】

摂食障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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時間以内に生じる。摂食障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、5-MeO-DMTまたはその薬学的

10

20

30

40

50

に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【1025】

一実施形態では、摂食障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【1026】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、摂食障害を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩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日目に観察される。

10

【1027】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、摂食障害を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間以内に生じる。CGI-Sスコアの低下によって反映される、摂食障害を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【1028】

一実施形態では、CGI-Sスコアの低下によって反映される、摂食障害を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目に観察され、好ましくは少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

20

【1029】

摂食障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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日目のピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）グローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される。

【1030】

PSQIグローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される摂食障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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時間以内に生じる。PSQIグローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、摂食障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

30

【1031】

一実施形態では、PSQIのスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、摂食障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

40

【1032】

上記に示したように、睡眠障害と摂食障害との間には関連がある。したがって、睡眠障害の改善は、摂食障害の改善にもつながるであろう。睡眠障害はさらに摂食障害の他の側面にも影響することから、本発明者らは、睡眠障害の改善、詳細には睡眠減少の軽減または解消は、摂食障害の全体的な改善にさらに寄与するであろうと結論付けた。

【1033】

CGI-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における摂食障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容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日目に観察される。

【1034】

50

C G I - S スコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における摂食障害の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約 2 4 時間以内に生じる。C G I - S スコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における摂食障害の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも 6 日後まで、詳細には少なくとも 1 4 日後まで、より好ましくは少なくとも 2 8 日後まで持続する。

【 1 0 3 5 】

一実施形態では、C G I - S スコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における摂食障害の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから 7 日目に観察され、好ましくは少なくとも 1 4 日後まで、より好ましくは少なくとも 2 8 日後まで持続する。

10

【 1 0 3 6 】

注意欠陥多動性障害 (A D H D)

注意欠陥多動性障害 (A D H D) は、患者の行動に影響を与える状態である。A D H D を有する患者は、落ち着きがないように見え、集中力を保つのが難しかったり、衝動的に行動したりすることがある。

【 1 0 3 7 】

A D H D を有する患者における安静時ネットワークの分析によって、複数の脳安静時ネットワークにわたった機能不全の結合、詳細にはデフォルトモードネットワーク、背側注意ネットワーク、及びセイリエンスネットワークの特定の領域内及び／またはその間の機能不全の結合が明らかとなっている。

20

【 1 0 3 8 】

A D H D 患者は、睡眠障害及び不安障害などのさらなる問題を有する場合もある。

【 1 0 3 9 】

A D H D 患者の 2 5 ~ 5 0 % が睡眠の問題を報告している。A D H D に関連する最も一般的な睡眠障害のタイプは、睡眠呼吸障害、レストレスレッグス症候群、概日リズム睡眠障害、不眠症、及びナルコレプシーである。

【 1 0 4 0 】

睡眠問題は A D H D の発症にもつながる可能性があり、行動的介入が一部の患者で症状の改善を促す。

30

【 1 0 4 1 】

A D H D 及びそれに伴う睡眠障害を有する患者を、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩で治療することにより、睡眠障害が軽減または解消され、ひいては A D H D の改善につながる。

【 1 0 4 2 】

A D H D を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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 1 日目 (例えば約 2 4 時間後)、7 日目、1 4 日目、及び／または 2 8 日目に観察される。

【 1 0 4 3 】

A D H D を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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 4 時間以内に生じる。A D H D を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも 6 日後まで、詳細には少なくとも 1 4 日後まで、より好ましくは少なくとも 2 8 日後まで持続する。

40

【 1 0 4 4 】

一実施形態では、A D H D を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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 7 日目に観察され、好ましくは少なくとも 1 4 日後まで、より好ましくは少なくとも 2 8 日後まで持続する。

【 1 0 4 5 】

C G I - S スコアの低下によって反映される、A D H D を有する患者における睡眠障害

50

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1日目（例えば約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

【1046】

C G I - Sスコアの低下によって反映される、A D H Dを有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間以内に生じる。C G I - Sスコアの低下によって反映される、A D H Dを有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【1047】

一実施形態では、C G I - Sスコアの低下によって反映される、A D H Dを有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【1048】

A D H Dを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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日目のピッツバーグ睡眠質問票（P S Q I）グローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される。

【1049】

P S Q Iグローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、A D H Dを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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時間以内に生じる。P S Q Iグローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、A D H Dを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【1050】

一実施形態では、P S Q Iのスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、A D H Dを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【1051】

上記に示したように、睡眠障害とA D H Dとの間には関連性がある。したがって、睡眠障害の改善は、A D H Dの改善にもつながるであろう。睡眠障害はさらにA D H Dの他の側面にも影響することから、本発明者らは、睡眠障害の改善、詳細には睡眠減少の軽減または解消は、A D H Dの全体的な改善にさらに寄与するであろうと結論付けた。

【1052】

C G I - Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者におけるA D H D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1日目（例えば約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

【1053】

C G I - Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者におけるA D H D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時間以内に生じる。C G I - Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における注意欠陥多動性障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【1054】

一実施形態では、C G I - Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における

10

20

30

40

50

A D H D 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7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【1055】

パーソナリティ障害

統合失調型パーソナリティ障害は、人間関係及び社会的な交流に対する一貫した強い不快感のパターンを特徴とする精神健康状態である。統合失調型パーソナリティ障害を有する患者は、異常な思考、言語、及び行動を示し、これにより人間関係を形成し維持することが困難となる。

【1056】

パーソナリティ障害を有する患者は、障害の治療抵抗性の形態を有している場合がある。

【1057】

統合失調型パーソナリティ障害の特徴は、不眠症の重症度と有意な関連がある。

【1058】

統合失調型パーソナリティ障害を有する患者では、特に認知的または感情的な調整に関わるデフォルトモードネットワーク (DMN) の機能的結合が変化している。fMRI による神経画像分析によって、前頭頭頂ネットワーク及び背側注意ネットワーク内及び／またはその間の変化がさらに明らかとなっている。

【1059】

障害の治療抵抗性の形態を含む統合失調型パーソナリティ障害及びそれに伴う睡眠障害を有する患者を、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩で治療することにより、睡眠障害が軽減または解消され、ひいては統合失調型パーソナリティ障害の改善につながる。

【1060】

統合失調型パーソナリティ障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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1日目（例えば約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

【1061】

統合失調型パーソナリティ障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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時間以内に生じる。統合失調型パーソナリティ障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【1062】

一実施形態では、統合失調型パーソナリティ障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【1063】

C G I - S スコアの低下によって反映される、統合失調型パーソナリティ障害を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩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日目に観察される。

【1064】

C G I - S スコアの低下によって反映される、統合失調型パーソナリティ障害を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間以内に生じる。C G I - S スコアの低下によって反映される、統合失調型パーソナリティ障害を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO

10

20

30

40

50

ー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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【1065】

一実施形態では、CGI-Sスコアの低下によって反映される、統合失調型パーソナリティ障害を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【1066】

統合失調型パーソナリティ障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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日目のピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）グローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される。

【1067】

PSQIグローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される統合失調型パーソナリティ障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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時間以内に生じる。PSQIグローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、統合失調型パーソナリティ障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【1068】

一実施形態では、PSQIのスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、統合失調型パーソナリティ障害を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【1069】

上記に示したように、睡眠障害は統合失調型パーソナリティ障害の患者における重要な疾患側面である。したがって、睡眠障害の改善は、統合失調型パーソナリティ障害の改善にもつながるであろう。睡眠障害はさらに統合失調型パーソナリティ障害の他の側面にも影響することから、本発明者らは、睡眠障害の改善、詳細には睡眠減少の軽減または解消は、統合失調型パーソナリティ障害の全体的な改善にさらに寄与するであろうと結論付けた。

【1070】

CGI-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における統合失調型パーソナリティ障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容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日目に観察される。

【1071】

CGI-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における統合失調型パーソナリティ障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間以内に生じる。CGI-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における統合失調型パーソナリティ障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【1072】

一実施形態では、CGI-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における統合失調型パーソナリティ障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容さ

10

20

30

40

50

れる塩を最後に投与してから7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【1073】

境界性パーソナリティ障害（BPD）の特徴的な性質として、持続的な気分の不安定性、衝動性、自己同一性の混乱、及び対人関係の機能不全が挙げられる。

【1074】

BPDを有する患者は、障害の治療抵抗性の形態を有している場合がある。

【1075】

BPDは、睡眠の連続性の障害、REM睡眠の調節異常及び悪夢などのさまざまなタイプの睡眠障害と関連している。

【1076】

睡眠問題は、機能障害及び感情調節障害と関連していることからBPDと臨床的な関連がある。睡眠障害のため、BPDと診断された患者は、日中の眠気の増加、疲労、及び日中の活動の遂行能力の低下も経験する。

【1077】

不眠症は、境界性パーソナリティ障害に関連する症状を悪化させる可能性がある。

【1078】

BPDを有する患者における睡眠障害は、境界性患者の内的心理的ストレスの程度を記録するための95項目からなる自己評価尺度である、境界性症状リスト95（Borderline Symptom List、BSL-95）によって評価される。

【1079】

睡眠障害を有する患者は、fMRIによって示されるように、安静時ネットワークの変化を示す。また、境界性パーソナリティ障害の患者は、安静時ネットワークに異常な結合パターンを示す。機能的磁気共鳴画像法を用いた脳安静時ネットワークの機能的結合の分析によって、例えば、デフォルトモードネットワーク及びセイリエンスネットワークなどのさまざまなネットワーク内及び／またはその間での変化が明らかとなっている。

【1080】

障害の治療抵抗性の形態を含むBPD及びそれに伴う睡眠障害を有する患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩で治療することにより、睡眠障害が軽減または解消され、ひいてはBPDの改善につながる。

【1081】

BPDを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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1日目（例えば約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

【1082】

BPDを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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時間以内に生じる。BPDを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【1083】

一実施形態では、BPDを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【1084】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、BPDを有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩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日目に観察される。

【1085】

一実施形態では、BPDを有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMT

10

20

30

40

50

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日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【1086】

C G I - S スコアの低下によって反映される、B P Dを有する患者における睡眠障害の改善は、5 - M e O - D M Tまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間以内に生じる。C G I - S スコアの低下によって反映される、B P Dを有する患者における睡眠障害の改善は、5 - M e O - D M Tまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【1087】

一実施形態では、C G I - S スコアの低下によって反映される、B P Dを有する患者における睡眠障害の改善は、5 - M e O - D M Tまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【1088】

B P Dを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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日目のピッツバーグ睡眠質問票（P S Q I）グローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される。

【1089】

P S Q I グローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、B P Dを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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24時間以内に生じる。P S Q I グローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、B P Dを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【1090】

一実施形態では、P S Q I のスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、B P Dを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【1091】

上記に示したように、睡眠障害とB P Dとの間には関連性がある。したがって、睡眠障害の改善は、B P Dの改善にもつながるであろう。睡眠障害はさらにB P Dの他の側面にも影響することから、本発明者らは、睡眠障害の改善、詳細には睡眠減少の軽減または解消は、B P Dの全体的な改善にさらに寄与するであろうと結論付けた。

【1092】

C G I - S スコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における境界性パーソナリティ障害の改善は、5 - M e O - D M Tまたはその薬学的に許容される塩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日目に観察される。

【1093】

C G I - S スコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における境界性パーソナリティ障害の改善は、5 - M e O - D M Tまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間以内に生じる。C G I - S スコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における境界性パーソナリティ障害の改善は、5 - M e O - D M Tまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【1094】

一実施形態では、C G I－Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者におけるB P Dの改善は、5－M e O－D M Tまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【1095】

自閉スペクトラム症（A S D）

自閉症、アスペルガー症候群及び非定型自閉症を含む自閉スペクトラム症（A S D）を有する患者は、相互的な社会的交流及び社会的コミュニケーションを始めて続ける能力に持続的な欠陥がある。さらに、この状態は、患者の年齢及び社会文化的関連に対して明らかに異常または過剰である、一連の制限された反復的かつ柔軟性に欠ける行動、興味、または活動のパターンを特徴とする。

10

【1096】

この障害は発達期に発症するが、症状の完全な発現は後になることがある。欠陥は、個人、家族、社会、教育、職業、またはその他の領域で患者が機能する能力を損ねるほど深刻である。

【1097】

A S Dを有する患者は、睡眠障害、特に不眠症を経験する場合もある。A S D患者は入眠までに時間がかかり、多くは夜中に頻繁に目を覚ます。

【1098】

A S D患者の睡眠は、一般の人々と比べて回復力が低い場合もある。A S D患者は急速眼球運動（R E M）段階の時間が少ない。

20

【1099】

この状態を有する患者の中には睡眠時無呼吸症候群を有する者もあり、夜間に何度も呼吸が止まる。

【1100】

A S D患者集団の睡眠障害は、不眠症重症度指数またはピッツバーグ睡眠質問票などの古典的な睡眠障害質問票によって評価することができる。

【1101】

睡眠障害とA S Dは双方向的な関係がある。睡眠障害は自閉症の特徴を悪化させることがある。

30

【1102】

A S Dは脳のネットワーク結合の障害である。神経画像研究によって、A S Dは、特定の脳領域における異常な反応、デフォルトモードネットワーク（D M N）及び感覚処理ネットワーク内及び／またはその間の機能的結合の変化を含む、脳ネットワークの重大な変化、ならびに脳領域間の神経同期の乱れに関係していることが示されている。

【1103】

A S D及びそれに伴う睡眠障害を有する患者を、5－M e O－D M Tまたはその薬学的に許容される塩で治療することにより、睡眠障害が軽減または解消され、ひいてはA S Dの改善につながる。

【1104】

A S Dを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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1日目（例えば約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

40

【1105】

A S Dを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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24時間以内に生じる。A S Dを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【1106】

50

一実施形態では、A S Dを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、5-Me 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7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【1107】

C G I-Sスコアの低下によって反映される、A S Dを有する患者における睡眠障害の改善は、5-Me 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1日目（例えば約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

【1108】

C G I-Sスコアの低下によって反映される、A S Dを有する患者における睡眠障害の改善は、5-Me 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24時間以内に生じる。C G I-Sスコアの低下によって反映される、A S Dを有する患者における睡眠障害の改善は、5-Me 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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【1109】

一実施形態では、C G I-Sスコアの低下によって反映される、A S Dを有する患者における睡眠障害の改善は、5-Me 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7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【1110】

A S Dを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、5-Me 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日目のピッツバーグ睡眠質問票（P S Q I）グローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される。

【1111】

P S Q Iグローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、A S Dを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、5-Me 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24時間以内に生じる。P S Q Iグローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、A S Dを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、5-Me 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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【1112】

一実施形態では、P S Q Iのスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、A S Dを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、5-Me 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7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【1113】

上記に示したように、睡眠障害は、A S D患者による最も一般的な主訴の1つである。したがって、睡眠障害の改善は、A S Dの改善にもつながるであろう。睡眠障害はさらにA S Dの他の側面にも影響することから、本発明者らは、睡眠障害の改善、詳細には睡眠減少の軽減または解消は、A S Dの全体的な改善にさらに寄与するであろうと結論付けた。

。

【1114】

C G I-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者におけるA S Dの改善は、5-Me 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1日目（例えば約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

【1115】

C G I-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者におけるA S Dの改善は、5-Me 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24時間以

10

20

30

40

50

内に生じる。CGI-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者におけるASDの改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【1116】

一実施形態では、CGI-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者におけるASDの改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【1117】

慢性疲労症候群

疲労とは、疲れ、無気力、及び活量の減少の感覚を指す。疲労は、身体的または精神的能力の弱化または枯渇として経験される。労作後には正常な現象と考えられるが、精神的または新滝的な疲労はそのような労作がなくても健康状態の症状として現れることがある。

【1118】

さらに、活動によって悪化する慢性的な疲労は、慢性疲労症候群における顕著な症状である。この障害では、重度の疲労に神経認知、自律神経、免疫に関する症状を伴う。

【1119】

慢性疲労症候群の患者では、正常な睡眠パターンに、持続因子として作用し得るさまざまな異常が報告されている。

【1120】

病気の初期段階では、慢性疲労症候群の患者は過眠を訴える傾向にある。その後、病気がより慢性的な段階に入ると、睡眠効率が一般的に低下することが多い。患者が何時間も睡眠をとった場合でも、目覚めたときに回復した感覚がないことが多い。

【1121】

回復のない夜間の睡眠に対する補償行動は、概日リズムに変化をもたらし得る。また、鮮明な夢、睡眠中の周期的四肢運動、及びレストレスレッグス症候群が頻繁に報告されている。

【1122】

慢性疲労症候群の患者における疲労は、例えば、臨床及び研究の場で身体的及び精神的症状の重症度を測定するように設計された14項目からなるツールである、チャルダー疲労尺度(Chalder Fatigue Scale)によって一般的に評価される。回答者には、疲労に関する質問に回答してもらい、「通常より良い」、「通常と同じくらい」、「通常より悪い」、「通常よりはるかに悪い」の4つの回答選択肢から1つを選んでもらう。

【1123】

採点に関して、この尺度は2つの異なる方法に対応できる。1つ目の方法は、個々の回答をリッカート型項目として重み付けし、そのスコアを用いて結果を解釈するものである。2つ目の方法は、回答の重症度を無視し、各回答を問題があるか否かで分類するバイモーダルシステムを用いるものである。

【1124】

FACES (Fatigue, Anergy, Consciousness, Energy, Sleepiness) (疲労、アネルギー、意識、エネルギー、眠気) 評価尺度は、疲れ、眠気、疲労を区別するための50項目からなるチェックリストである。回答者には、0点(「まったくない」)~3点(「強く感じる」)までの尺度を用いて、過去1週間または別の適切な回想期間にわたって各感情またはエネルギー状態を経験したか程度を示してもらい。エネルギーの下位尺度に属する項目を除き、スコアが高いほど疲れまたは疲労の状態がより急性であることを示す(A. Shahid et al. の引用)。

【1125】

慢性疲労症候群における睡眠障害は、たとえばポリソムノグラフィー、エプワース眠気

10

20

30

40

50

尺度、ピッツバーグ睡眠質問票を用いて評価することができる。

【1126】

治療反応は、ポリソムノグラフィーまたはアクチグラフィー、及び／または上述の質問票の使用など、上述の定量的な測定法を用いて評価することができる。

【1127】

慢性疲労症候群の患者は、慢性疲労の重症度と有意に相関した異常な安静時機能的結合を示す。関与するネットワークは睡眠調節にも関与している。

【1128】

慢性疲労症候群及びそれに伴う睡眠障害を有する患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩で治療することにより、睡眠障害が軽減または解消され、ひいては慢性疲労症候群の改善につながる。

【1129】

慢性疲労症候群を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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1日目（例えば約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

【1130】

慢性疲労症候群を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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時間以内に生じる。慢性疲労症候群を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【1131】

一実施形態では、慢性疲労症候群を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【1132】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、慢性疲労症候群を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩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日目に観察される。

【1133】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、慢性疲労症候群を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間以内に生じる。CGI-Sスコアの低下によって反映される、慢性疲労症候群を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【1134】

一実施形態では、CGI-Sスコアの低下によって反映される、慢性疲労症候群を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【1135】

慢性疲労症候群を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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日目のピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）グローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される。

【1136】

PSQIグローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、慢性疲労

10

20

30

40

50

症候群を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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時間以内に生じる。PSQIグローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、慢性疲労症候群を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【1137】

一実施形態では、PSQIのスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、慢性疲労症候群を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

10

【1138】

上記に示したように、睡眠障害は、慢性疲労症候群の患者による最も一般的な主訴の1つである。したがって、睡眠障害の改善は、慢性疲労症候群の改善にもつながるであろう。睡眠障害はさらに慢性疲労症候群の他の側面にも影響することから、本発明者らは、睡眠障害の改善、詳細には睡眠減少の軽減または解消は、慢性疲労症候群の全体的な改善にさらに寄与するであろうと結論付けた。

【1139】

CGI-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における慢性疲労症候群の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから1日

20

目（例えば約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

【1140】

CGI-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における慢性疲労症候群の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間以内に生じる。CGI-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における慢性疲労症候群の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【1141】

一実施形態では、CGI-Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における慢性疲労症候群の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目に観察され、好ましくは少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

30

【1142】

関連する精神状態または神経系状態をもたらす医学的健康状態
睡眠障害は、医学的健康状態を有する患者で生じ、関連する精神状態または神経系状態を引き起こすことがある。

【1143】

外傷性脳損傷患者における睡眠障害

外傷性脳損傷（TBI）は、外力によって引き起こされる脳の損傷である。

40

【1144】

外傷性脳損傷は一次脳損傷と二次脳損傷とに分類される。一次脳損傷とは、接触、加速／減速、及び／または回転力による衝撃の際に生じる構造的損傷を指す。二次脳損傷とは、一次損傷によって引き起こされるその後の細胞プロセス（すなわち、低酸素状態及び／または頭蓋内圧の上昇）から生じる損傷を指す。

【1145】

睡眠障害は、外傷性脳損傷後に頻繁に見られ、30%～70%の患者で生じ、しばしば軽度の頭部外傷の後にも発生する。不眠、疲労、及び眠気は外傷性脳損傷後の最も一般的な睡眠愁訴であるが、睡眠時無呼吸症候群、ナルコレプシー、周期的四肢運動障害、及びパラソムニアも報告されている。

50

【1146】

これらの睡眠障害は、しばしば外傷後に時間の経過とともに発症する。例えば、研究によって、外傷性脳損傷のために最初入院した患者の4人中3人が外傷後6ヶ月以内に睡眠／覚醒の障害を発症したことが明らかとなっている。

【1147】

睡眠を調節する脳領域内の損傷の位置によって特定の睡眠症状が引き起こされる可能性がある。例えば、覚醒状態を維持する領域が損傷された場合、過眠症が生じることがある。睡眠開始に関与する前脳基底部の損傷は、不眠症の症状を引き起こすことがある。外傷性脳損傷は、視交叉上核及び／またはその出力を妨げる可能性がある。これにより、概日リズムの乱れが生じ、その結果、過眠症と不眠症が併発する場合がある。

10

【1148】

TBIにおける睡眠障害は、脳震盪及び脳損傷に応じた睡眠の変化を特定及び定量化してこれらの変化を経時的に監視するための12項目からなる尺度である、睡眠及び脳震盪質問票を使用して評価することができる。初期評価では結果は外傷前の睡眠と比較され、以降の来院では、結果は外傷前の睡眠及び直近の来院からの時間にわたった睡眠の両方と比較される。各項目は0～3点で採点され、すべての項目のスコアを合計すると26点満点中の合計点となる。合計点が0～6点の場合、臨床的に重要な変化がないことを示し、7～14点の場合、重臨床的な変化を示し、監視が推奨され、15～20点の場合、中等度の重症度の臨床的变化を示し、さらなる評価が推奨され、21～26点の場合、重度の臨床的变化を示す。

20

【1149】

外傷性脳損傷(TBI)による睡眠障害を有する患者の睡眠障害を評価する目的で、ピッツバーグ睡眠質問票(PSQI)が広く使用されている。

【1150】

安静時機能的結合分析によって、デフォルトモードネットワーク(DMN)、前頭頭頂ネットワーク、エクゼクティブネットワーク、及び感覚運動ネットワークなどの安静時ネットワーク内及び／またはその間の全体的な機能的結合の変化が明らかとなっている例えば、DMN内に見られる高度に結合された領域は、外傷性脳損傷後の機能的結合の変化を特に生じやすい。

【1151】

TBI及びそれに伴う睡眠障害を有する患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩で治療することにより、睡眠障害が軽減または解消され、ひいてはTBIの改善につながる。

30

【1152】

TBIを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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1日目(例えば約24時間後)、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

【1153】

TBIを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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時間以内に生じる。TBIを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

40

【1154】

一実施形態では、TBIを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【1155】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、TBIを有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから1日

50

目（例えば約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

【1156】

C G I - Sスコアの低下によって反映される、T B Iを有する患者における睡眠障害の改善は、5 - M e O - D M Tまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間以内に生じる。C G I - Sスコアの低下によって反映される、T B Iを有する患者における睡眠障害の改善は、5 - M e O - D M Tまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【1157】

一実施形態では、C G I - Sスコアの低下によって反映される、T B Iを有する患者における睡眠障害の改善は、5 - M e O - D M Tまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目に観察され、好ましくは少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

10

【1158】

T B Iを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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日目のピッツバーグ睡眠質問票（P S Q I）グローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される。

【1159】

P S Q Iグローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、T B Iを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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24時間以内に生じる。P S Q Iグローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、T B Iを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

20

【1160】

一実施形態では、P S Q Iのスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、T B Iを有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

30

【1161】

上記に示したように、睡眠障害は、T B I患者による最も一般的な主訴の1つである。したがって、睡眠障害の改善は、T B Iの改善にもつながるであろう。睡眠障害はさらにT B Iの他の側面にも影響することから、本発明者らは、睡眠障害の改善、詳細には睡眠減少の軽減または解消は、T B Iの全体的な改善にさらに寄与するであろうと結論付けた。

【1162】

C G I - Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者におけるT B I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1日目（例えば約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

40

【1163】

C G I - Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者におけるT B I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24時間以内に生じる。C G I - Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者におけるT B I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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【1164】

一実施形態では、C G I - Sスコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における

50

T B I 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7日目に観察され、好ましくは少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【1165】

H I V 感染を有する患者における睡眠障害

H I V 疾患は、ヒト免疫不全ウイルス1型（H I V - 1）への感染によって引き起こされる。抗レトロウイルス療法の併用にもかかわらず、H I V 感染患者は神経系状態の症状を発症する。

【1166】

H I V 患者における睡眠障害は頻繁に報告される症状であり、他の疾患を有する集団とはそのパターン及び重症度の点で固有に異なっている。睡眠障害は、H I V 疾患が適切に管理されている場合であっても、最も一般的かつ苦痛を伴う症状である。

【1167】

H I V 関連の睡眠障害は、「機能状態を損なう睡眠の量と質の乱れ」と特徴づけられる。入眠困難（入眠に30分以上かかる）及び睡眠の断片化（睡眠開始後の覚醒が一晩の15%以上を占める）は、報告される最も一般的な睡眠障害である。

【1168】

H I V 感染におけるいくつかの病態生理的プロセスが、睡眠覚醒の調節障害を引き起こす可能性がある。感染初期段階では、睡眠促進性サイトカインの発現などの免疫学的変化が睡眠障害を媒介する可能性がある。長期的かつ慢性的な免疫活性化は、抗レトロウイルス療法の副作用に加えて、睡眠の恒常性により深刻な影響を与える可能性がある。

【1169】

H I V 感染による睡眠障害を有する患者の睡眠障害を評価する目的で、ピッツバーグ睡眠質問票（P S Q I）が広く使用されている。

【1170】

H I V 感染による神経認知障害を有する患者の安静時機能的結合の分析によって、デフォルトモードネットワーク、セイリエンスネットワーク、エクゼクティブネットワークの特定の領域内及び／またはその間での機能的結合が損なわれていることが示されている。

【1171】

H I V 及びそれに伴う睡眠障害を有する患者を、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩で治療することにより、睡眠障害が軽減または解消され、ひいてはH I V の改善につながる。

【1172】

H I V を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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1日目（例えば約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

【1173】

H I V を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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時間以内に生じる。H I V を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【1174】

一実施形態では、H I V を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【1175】

C G I - S スコアの低下によって反映される、H I V を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩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日目に観察される。

10

20

30

40

50

【1176】

C G I - S スコアの低下によって反映される、H I V を有する患者における睡眠障害の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約 2 4 時間以内に生じる。C G I - S スコアの低下によって反映される、H I V を有する患者における睡眠障害の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも 6 日後まで、詳細には少なくとも 1 4 日後まで、より好ましくは少なくとも 2 8 日後まで持続する。

【1177】

一実施形態では、C G I - S スコアの低下によって反映される、H I V を有する患者における睡眠障害の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから 7 日目に観察され、好ましくは少なくとも 1 4 日後まで、より好ましくは少なくとも 2 8 日後まで持続する。

10

【1178】

H I V を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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 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 日目のピッツバーグ睡眠質問票（P S Q I）グローバルスコアの改善、詳細には 5 点以下への減少に反映される。

【1179】

P S Q I グローバルスコアの改善、詳細には 5 点以下への減少に反映される、H I V を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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 4 時間以内に生じる。P S Q I グローバルスコアの改善、詳細には 5 点以下への減少に反映される、H I V を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも 6 日後まで、詳細には少なくとも 1 4 日後まで、より好ましくは少なくとも 2 8 日後まで持続する。

20

【1180】

一実施形態では、P S Q I のスコアの改善、詳細には 5 点以下への減少に反映される、H I V を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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 7 日目に観察され、好ましくは少なくとも 1 4 日後まで、より好ましくは少なくとも 2 8 日後まで持続する。

30

【1181】

上記に示したように、睡眠障害は、H I V 患者による最も一般的な主訴の 1 つである。したがって、睡眠障害の改善は、H I V の改善にもつながるであろう。睡眠障害はさらに H I V の他の側面にも影響することから、本発明者らは、睡眠障害の改善、詳細には睡眠減少の軽減または解消は、H I V の全体的な改善にさらに寄与するであろうと結論付けた。

【1182】

C G I - S スコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における H I V 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 1 日目（例えば約 2 4 時間後）、7 日目、1 4 日目、及び／または 2 8 日目に観察される。

40

【1183】

C G I - S スコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における H I V 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 4 時間以内に生じる。C G I - S スコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における H I V 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好ましくは少なくとも 6 日後まで、詳細には少なくとも 1 4 日後まで、より好ましくは少なくとも 2 8 日後まで持続する。

【1184】

一実施形態では、C G I - S スコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者における H I V 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

50

から7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【1185】

コロナ後遺症を有する患者における睡眠障害

コロナウイルス感染症2019 (COVID-19) は、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2 (SARS-CoV-2) によって引き起こされる感染症である。

【1186】

コロナ後遺症 (「ロングCOVID」とも呼ばれる場合もある) は、SARS-CoV-2 感染後に発生する、しばしば重度の症状を伴う多臓器状態である。この状態はしばしば衰弱性の病態であり、感染者の少なくとも10%で生じる。

【1187】

世界保健機関 (WHO) はこの症状を、感染後3か月以内に発生し、少なくとも2か月間継続し、症状が変動するが、他の診断で説明されない症状群として定義している。

【1188】

コロナ後遺症は広範囲の進行中の健康問題を含み、これらの状態は数週間、数か月、または数年間続く場合があり、時に障害をもたらす場合もある。

【1189】

コロナ後遺症を有する患者は、疲労、息切れ、及び例えば思考力または集中力の低下 (「ブレインフォグ」とも呼ばれる場合もある) などの認知機能障害のような典型的な症状を最も一般的に報告している。しかしながら、患者は呼吸器及び心臓の症状、神経学的症状、例えば睡眠障害 (例えば不眠症)、及び／または消化器症状も経験する場合がある。

【1190】

コロナ後遺症の患者は、軽症で病気を乗り越えた後でも、不安などの長く続く症状を経験することが多い。コロナ後遺症における不安は、SARS-CoV-2 感染の直接的な結果である場合もあれば、急性のSARS-CoV-2 感染に関連する入院、特に集中治療室への入院が原因となる場合もある。

【1191】

コロナ後遺症によって引き起こされる不安を抱える患者は、健康及び回復に関する恐怖、仕事を休むこと及び経済状況への影響に対するストレスをしばしば有し、家族や友人も病気に罹るのではという不安を抱く。さらに、コロナ後遺症によって引き起こされる不安は、睡眠障害、集中力の低下、記憶力の低下、気分の変化、フラッシュバック、呼吸機能障害、胸痛、及び思考が止まらない状態を引き起こす。

【1192】

コロナ後遺症による睡眠障害を有する患者における睡眠障害を評価する目的で、ピッツバーグ睡眠質問票 (PSQI) が広く使用されている。

【1193】

コロナ後遺症を有する患者の機能的磁気共鳴画像法によって、安静時ネットワーク内及び／またはその間の変化が明らかとなっている。最も一般的には、デフォルトモードネットワークが影響を受ける。

【1194】

コロナ後遺症及びそれに伴う睡眠障害を有する患者を、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩で治療することにより、睡眠障害が軽減または解消され、ひいてはコロナ後遺症の改善につながる。

【1195】

コロナ後遺症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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1日目 (例えば約24時間後)、7日目、14日目、及び／または28日目に観察される。

【1196】

コロナ後遺症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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時間以内に生じる。コロナ

10

20

30

40

50

後遺症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【1197】

一実施形態では、コロナ後遺症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【1198】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、コロナ後遺症を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩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日目に観察される。

10

【1199】

CGI-Sスコアの低下によって反映される、コロナ後遺症を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間以内に生じる。CGI-Sスコアの低下によって反映される、コロナ後遺症を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

20

【1200】

一実施形態では、CGI-Sスコアの低下によって反映される、コロナ後遺症を有する患者における睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【1201】

コロナ後遺症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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日目のピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）グローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される。

30

【1202】

PSQIグローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、コロナ後遺症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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時間以内に生じる。PSQIグローバルスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、コロナ後遺症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも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。

【1203】

一実施形態では、PSQIのスコアの改善、詳細には5点以下への減少に反映される、コロナ後遺症を有する患者における睡眠障害の軽減または解消は、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7日目に観察され、好ましくは少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

40

【1204】

上記に示したように、睡眠障害は、コロナ後遺症患者による最も一般的な主訴の1つである。したがって、睡眠障害の改善は、コロナ後遺症の改善にもつながるであろう。睡眠障害はさらにコロナ後遺症の他の側面にも影響することから、本発明者らは、睡眠障害の改善、詳細には睡眠減少の軽減または解消は、コロナ後遺症の全体的な改善にさらに寄与するであろうと結論付けた。

【1205】

50

C G I - S スコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者におけるコロナ後遺症の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩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日目に観察される。

【1206】

C G I - S スコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者におけるコロナ後遺症の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間以内に生じる。C G I - S スコアの低下に反映される、睡眠障害も伴う患者におけるコロナ後遺症の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから好ましくは少なくとも6日後まで、詳細には少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【1207】

一実施形態では、C G I - S スコアの低下に反映される、コロナ後遺症も伴う患者におけるH I V 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7日目に観察され、好ましくは少なくとも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。

【実施例】

【1208】

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。

【1209】

実施例1 - 5 - M e O - D M T エアロゾルの生成及び投与

ステップ1：吸入によって被験者または患者に投与されることになる5 - M e O - D M T 遊離塩基の標的投与量が溶液量200 μ l 中に含有されるように、100%エタノール中の5 - M e O - D M T 遊離塩基の原液をメスフラスコ中で調製する。5 - M e O - D M T の典型的な標的投与量は、1mg ~ 25mgである。例えば、5 - M e O - D M T の標的投与量を18mgとすると、90mgの5 - M e O - D M T を100%エタノール中に溶解させて、最終溶液量を1mlとすることになる。次いで、原液のアリコートを使用する時までバイアル中で保管することができる。

【1210】

ステップ2：200 μ l の溶液をドリップパッドを含有する投与カプセル（S t o r z & B i c k e l , G e r m a n y）に移し、次いで、その投与カプセルの蓋を閉じる。

【1211】

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

【1212】

ステップ4：調製した投与カプセルを充填チャンバーから取り出す。次いで、その投与カプセルを第2のV o l c a n o M e d i c V a p o r i z e r の充填チャンバーに移すが、第2のV o l c a n o M e d i c V a p o r i z e r は、温度を210℃に設定して予熱し、空気流を少なくとも5分間オンにして、カプセルを移す直前にオフにしておく。バルブ付きの吸入バルーン（S t o r z & B i c k e l , G e r m a n y）を充填チャンバーのソケットに取り付け、充填チャンバーをしっかりと閉め、その後すぐに、空気流をあらかじめ設定した約12 l / 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 - M e O - D M T がエアロゾル化され、吸入バルー

10

20

30

40

50

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。

【1213】

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

【1214】

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

【1215】

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。

【1216】

実施例2－高純度5-MeO-DMTの調製

5-MeO-DMT（2.0 g）を35～40℃でMTBE（4 mL、2.0体積）中に溶解させた後、30分かけて室温まで冷却した。室温で50分間攪拌した後、結晶化が認められなかったため、バッチ温度を30分かけて7～12℃まで下げた。7～12℃で10分間攪拌した後、結晶化が生じた。7～12℃で1時間攪拌し、それに続いてバッチを濾過した。MTBE（1 mL、0.5体積）で洗浄した後、7～12℃にて、バッチを真空下で3.5時間乾燥させて、淡いオレンジ色の固体1.02 g（回収率50%）を得た。単離した固体を、WO 2020/169850 A1に記載されている通り、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。

【1217】

分析の結果さらに、個々の不純物のレベルが0.10%面積を下回ったことが示されている。試料の溶媒分析により、MTBEレベルが17 ppmであることが指し示された。

【1218】

実施例3－5-MeO-DMT臭化水素酸塩の調製

5-MeO-DMT HBrは、100 mgスケールで調製した。

【1219】

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）。混合物をその温度で維持し、3時間平衡させた。

【1220】

1時間後、懸濁液が生じた。懸濁液を最終的に室温まで冷却し、18時間平衡させた。濾過して固体を単離し、真空中40℃で18時間乾燥させた。

【1221】

オフホワイトの結晶性物質を得た。

【1222】

当該塩は、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。

【1223】

10

20

30

40

50

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

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

【1224】

ヒト脳試料は、Edinburgh Sudden Death Brain Bank から入手した。全ドナーが突然死で、昏睡、精神障害または神経障害の既往歴がなく、65 歳未満であり、試料は死後 72 時間以内のものであった。

【1225】

死後のヒト海馬の 5－HT 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（登録商標）製ペストルを用いてホモジナイズした（120 rpm で 12 ストローク）。1,000 g で 10 分間遠心分離することにより、ミエリン及び細胞片を除去した。上清を氷上で保管し、0.25 M スクロース（1：15 w/v）中でペレットを再度ホモジナイズし、750 g で 10 分間遠心分離した。上清を合わせ、氷冷した膜調製用バッファ（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 x 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中に得られたペレットを再懸濁させ、3.125 mg 湿重量の組織／ml に相当する組織濃度とした。遠心分離はすべて 4℃で行った。膜調製バッファは、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。

【1226】

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

【1227】

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

【1228】

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中で濾過することにより回収した。氷冷した洗浄バッファでフィルターを迅速に洗浄し（洗浄設定 0、9、9）、放射能を液体シンチレーション計数法（1 ml Packard MV Gold シンチレータ）により測定した。

【1229】

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。

【1230】

死後のヒト前頭皮質の 5－HT 2 A 受容体に対する結合

10

20

30

40

50

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

10

【1231】

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

【1232】

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

20

【1233】

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

【1234】

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

【1235】

シロシン、DMT及び5-MeO-DMTの平均阻害定数 (K_i値) は、それぞれ48、38及び1.80 nM (n=3 平均値) であった。すべての化合物で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。

【1236】

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。

40

【1237】

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。すべての化合物で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。

【1238】

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。

【1239】

実施例 5-5-MeO-DMTの毒性試験

5-MeO-DMTは、*Salmonella typhimurium*の4種のヒスチ

50

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

【1240】

実施例6 – 5-MeO-DMT及びブホテニンの薬物動態の評価

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

10

【1241】

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

【1242】

3群で得られたCmaxの中央値は、11.85 ng/ml（6mg群）、22.90 ng/ml（12mg群）及び38.45 ng/ml（18mg群）であった。

【1243】

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

20

【表1】

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

30

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

【1244】

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

【1245】

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

40

【1246】

実施例7 – TRDに罹患している患者における臨床試験

治療抵抗性のうつ病性障害（TRD）を有する患者において、本明細書に記載されるように吸入によって投与される、5-MeO-DMTの第1/2相臨床試験が終了した。本試験は2つのパートでデザインした。パートAは、2つの用量レベル（12mg（n=4）及び18mg（n=4））による非盲検、単一群、単回投与第1相試験であった。パートBは、5-MeO-DMTの患者内漸増用量による個別化投与計画を適用する、非盲検、単一群第2相試験であった。患者（n=8）には、1日に少なくとも1つ及び最大3つの用量（6mg、12mg及び18mg）で5-MeO-DMTを投与し、前に投与した用量で至高体験に達しなかった場合にのみ、用量を多くして投与した。パートAの主要エ

50

ンドポイントは、T R D 患者における 5 - M e O - D M T 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（M A D R S 総スコアが 1 0 以下として定義される）にある患者の割合で評価した。

【1 2 4 7】

パート A では、両群（1 2 m g 及び 1 8 m g ）において、患者 4 例のうち 3 例が少なくとも 1 つの A D R を経験した。それらすべては軽度であり、自然に解消した。S A E は報告されなかった。

【1 2 4 8】

1 2 m g 群における患者 4 例のうち 2 例（5 0 % ）、1 8 m g 群における患者 4 例のうち 1 例（2 5 % ）が、投与後 7 日目に M A D R S 寛解を示し、1 8 m g 群におけるさらなる患者 1 例（2 5 % ）が、投与後 7 日目に M A D R S 臨床反応を示した。7 日目のベースラインからの平均 M A D R S 変化率は、1 2 m g 群で - 2 1 . 0 （ - 6 5 % ）、1 8 m g 群で - 1 2 . 8 （ - 4 1 % ）であった。

【1 2 4 9】

パート B では、患者 8 例のうち 7 例（8 7 . 5 % ）が少なくとも 1 つの A D R を経験した。すべての A D R が自然に解消した。S A E は報告されなかった。

【1 2 5 0】

主要エンドポイントが達成され、患者 8 例のうち 7 例（8 7 . 5 % ）が 7 日目に M A D R S 寛解を達成した（ $p < 0 . 0 0 0 1$ ）。7 日目のベースラインからの平均 M A D R S 変化率は、2 4 . 4 （7 6 % ）であった。

【1 2 5 1】

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

【1 2 5 2】

結果を以下の表にまとめる。

【1 2 5 3】

【表 2】

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

表 2 - A 日内個別化投与計画（I D R ）に割り付けられた患者についての M A D R S 及び B P R S 関連項目に対して記録されたスコア。項目スコアは、I D R 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）に評価。

【 1 2 5 4 】

【表 3】

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

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

【 1 2 5 5 】

【表 4】

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

表 2 - C 日内個別化投与計画（IDR）に割り付けられた患者についての 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 日目に評価。

【1 2 5 6】

【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	MADRS	16	7	9	56.25%
制止	MADRS	16	10	6	37.50%
感情を持てないこと	MADRS	16	9	7	43.75%
内的緊張	MADRS	13	2	11	84.62%
悲観的思考	MADRS	16	8	8	50.00%
自殺思考	MADRS	8	3	5	62.50%
罪責感	BPRS	18	9	9	50.00%
緊張	BPRS	14	9	5	35.71%
不安	BPRS	25	11	14	56.00%
情動的引きこもり	BPRS	13	11	2	15.38%
情動の平板化	BPRS	11	8	3	27.27%

10

20

表 3 - A 1 2 m g 投与計画に割り付けられた患者についての M A D R S 及び B P R S 関連項目に対して記録されたスコア。項目スコアは、1 2 m g 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 (M A D R S) または 3 時間後 (B P R S) に評価。

【1 2 5 7】

【表 6】

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

30

40

表 3 - B 1 2 m g 投与計画に割り付けられた患者についての M A D R S 及び B P R S 関連項目に対して記録されたスコア。項目スコアは、1 2 m g 群における全患者 ($n = 4$) の個々の患者スコアを合計して表したものである。1 日目に評価。

50

【 1 2 5 8 】

【 表 7 】

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

10

20

表 3 - C 1 2 m g 投与計画に割り付けられた患者についての M A D R S 及び B P R S 関連項目に対して記録されたスコア。項目スコアは、1 2 m g 群における全患者（n = 4）の個々の患者スコアを合計して表したものである。7 日目に評価。

【 1 2 5 9 】

実施例 8 - 産後うつ病患者に 5 - M e O - D M T を吸入投与した臨床試験
単一群、非盲検臨床試験には、産後うつ病（P P D）と臨床的に診断された成人女性患者 1 5 例が参加する。

【 1 2 6 0 】

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

【 1 2 6 1 】

より詳細には、患者は 0 日目に、5 - M e O - D M T を最大 3 つの用量：6 m g、1 2 m g、及び 1 8 m g で投与されることになる。

【 1 2 6 2 】

1. 全患者に初回用量 6 m g の 5 - M e O - D M T を投与する。

【 1 2 6 3 】

2. 第 2 の用量（1 2 m g）は、以下の場合にのみ投与する：

- a. 6 m g 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、6 m g 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. 試験医師により、投与前のバイタルパラメータ及び 1 秒努力呼気肺活量（F E V 1）が正常範囲内であるか、または正常範囲外であっても臨床的に有意でないとされた場合。

40

【 1 2 6 4 】

3. 同様に、第 3 の用量（1 8 m g）は、以下の場合にのみ投与する：

- a. 1 2 m g 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、1 2 m g 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 P s E が弱まっている場合、及び

50

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

【1265】

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。

【1266】

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

1. スクリーニング時の年齢が18～45歳の範囲（両端を含む）にある女性。

【1267】

2. スクリーニング時の体格指数（B M I）が18.5～35 kg / m²の範囲（両端を含む）にある。

【1268】

3. 試験の精神科医または公認心理士による評価で、P P Dの試験基準を満たす：

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

【1269】

b. スクリーニング時及び0日目の投与前に、M o n t g o m e r y - A s b e r g うつ病評価尺度（M A D R S）の総スコアが28以上である。

【1270】

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、母乳すべ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。

【1271】

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

【1272】

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。

【1273】

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

1. 既往歴、精神医学的評価、及びM I N I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（M D D）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（P T S D）、自閉症スペクトラム障害、境界性パーソナリティ障害、統合失調症、妄想性障害、妄想性パーソナリティ障害、統合失調感情障害、臨床的に重大な知的障害、または患者が試験に不適当であると試験医師が判断するもとなる任意の他の併存精神疾患と診断されている。

【1274】

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（M D D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

10

20

30

40

50

。

【1275】

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

【1276】

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

【1277】

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

10

【1278】

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

【1279】

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

【1280】

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、妊娠中または出生後期間における妊娠高血圧症候群の新規発症（例えば、妊娠高血圧、妊娠高血圧腎症－子癇、加重型妊娠高血圧腎症）、管理されていない糖尿病、重度の心血管疾患、重度の肝不全または腎不全、重度の脳障害（発作性疾患、脳卒中、認知症、神経変性疾患、髄膜炎、脳炎、及び意識消失を伴う頭部外傷を含む））を、現在または過去に有している。

20

【1281】

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。

【1282】

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。

30

【1283】

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

【1284】

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

【1285】

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

40

【1286】

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。

【1287】

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-M

50

e O - D M T 及び代謝産物（ブホテニン及び 5 - メトキシインドール - 3 - 酢酸（5 - M I A A））の量を、L C / M S / M S 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）。

【1288】

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

【1289】

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

● 以下によって評価した 5 - M e O - D M T の抗うつ効果：

- 0 日目における試験薬の最終投与 2 時間後、ならびに 1 日目及び 7 日目に、寛解状態（M A D R S $\leq$ 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、M A D R S におけるベースラインからの変化率、
- 0 日目における試験薬の最終投与 2 時間後、ならびに 1 日目及び 7 日目での反応者（M A D R S 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 日目における試験薬の最終投与 2 時間後、ならびに 1 日目及び 7 日目での臨床全般印象度 - 重症度（C G I - S）におけるベースラインからの変化率、

● B a r k i n I n d e x o f M a t e r n a l F u n c t i o n i n g（B I M F）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率により評価した母性行動に対する効果、

● 試験前日（- 1 日目）、試験薬の最終投与 1 時間後、退院時、0 日目の夕方、ならびに 1 日目及び 7 日目に得た母乳中の 5 - M e O - D M T 及びブホテニン曝露量、

● 試験前日（- 1 日目）、試験薬の最終投与 1 時間後、退院時、1 日目及び 7 日目に得た血液中の 5 - M e O - D M T 及びブホテニン曝露量、

● 以下によって評価した 5 - M e O - D M T の安全性及び忍容性：

- 治療下で発現した有害事象（T E A E）の報告、
- E C G、バイタルサイン、安全性臨床検査、最大呼気流量測定におけるベースラインからの臨床的に有意な変化率、
- 各投与後（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 日目の退院時評価の一環としての鎮静評価（M o d i f i e d O b s e r v e r ' s A s s e s s m e n t o f A l e r t n e s s a n d S e d a t i o n s c a l e [M O A A / S]）、
- 0 日目の退院時評価の一環として、ならびに 1 日目及び 7 日目に評価した、臨床診断解離性尺度（C A D S S）におけるベースラインからの変化率、
- 0 日目の退院時評価の一環として、ならびに 1 日目及び 7 日目に評価した、簡易精神症状評価尺度（B P R S）におけるベースラインからの変化率、
- 0 日目の退院時評価の一環として、ならびに 1 日目及び 7 日目に評価した、C - S S R S におけるベースラインからの変化率、
- 0 日目の退院時評価の一環として、ならびに 1 日目及び 7 日目に評価した、Y M R S

● 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 $\geq$ 75）を評価するための P E スケールを用いた P s E 評価、

○ C h a l l e n g i n g E x p e r i e n c e Q u e s t i o n n a i r e（C E Q）、

○ M y s t i c a l E x p e r i e n c e Q u e s t i o n n a i r e（M E Q - 30）、

● 試験薬の投与から P s E が弱まった（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）。

【1290】

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）（v 7.0.2）により認められた、精神病性の特徴を伴わない大うつ病性障害であり、周産期の発症が、妊娠以降に生じ、かつ分娩後の最初の 4 週間までに生じたものであった。当該患者は第 3 子を出産後、産後うつ病と診断された。患者は予定されたすべ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。

【1291】

結果

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

【1292】

サイケデリック体験の強度に関して、名目用量 6 mg での曝露に応じて達成された P E S 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 12 mg 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 P E S 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。

【1293】

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、MADR S で評価した抑うつ症状の大幅な改善が報告され、その効果は経時的に維持された（表 4）。本患者は MADR S 反応（ベースラインから少なくとも 50 % の改善）及び MADR S 寛解（MADR S 総スコア 10 以下）の標準的基準も満たした。

10

20

30

40

50

【表 8】

表4-MADRS/BPRSスコア表

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

【1294】

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

【1295】

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。

【1296】

10

20

30

40

50

さらに、母性機能状態の改善は、表 5 に示されるように、7 日目に記録された B I M F スコアの改善によって裏付けられ、合計点は（可能な合計点 1 2 0 点のうち）9 2 点から 1 0 5 点へと 1 4 % 改善している。

【 1 2 9 7 】

母性機能のいくつかの機能領域も、B a r k i n e t a l . に定義されるように評価した。各機能領域の改善を表 6 により詳細に示す。

【 1 2 9 8 】

ここでは、セルフケア、心の健康状態、及び管理能力の顕著な改善が得られ、改善率は 1 8 %（管理能力）～ 4 4 %（セルフケア）の範囲となっている。これらの改善は、M A D R S により評価される抑うつ状態の項目の改善と、母性機能状態の改善との間の関係性を強めるものである。

10

【 1 2 9 9 】

患者は、治療前に既に同等に高いスコアとなっていた点に留意されたい。いくつかの機能領域では、スコアは最大値かまたはそれに近い値であり（表 6 参照）、治療による改善の範囲は限定的であった。

【 1 3 0 0 】

20

30

40

50

【表 9】

表5－BPRSスコア表

番号	BIMF 項目	0 日目	7 日目	Δ (7 日目)
1	私は良い母親です	6	6	0
2	体が休まった感じがします	0	2	2
3	赤ちゃんへの食事の与え方（哺乳瓶または授乳、またはその両方）に満足しています	6	6	0
4	赤ちゃんとは理解しあっています	5	5	0
5	リラックスして赤ちゃんとの時間を楽しむことができます	5	6	1
6	休息が必要なとき、赤ちゃんの面倒をみってくれる信頼できる人がいます	6	6	0
7	安心して信頼する友人または親戚に赤ちゃんの面倒をみてもらうことができます	6	6	0
8	十分な大人同士の人間関係があります	6	6	0
9	他の人から十分な助けを得ています	5	6	1
10	赤ちゃんの世話に関しては自分の感覚（本能）を信じています	5	6	1
11	自分のために何かをする時間を毎週取っています	5	6	1
12	赤ちゃんの物理的要求の面倒をしっかりとみています（食事、おむつ交換、医師の検診）	6	6	0
13	自分自身の物理的要求の面倒をしっかりとみています（食事、入浴など）	4	5	1
14	赤ちゃんの健康及び幸せに関して正しい判断をしています	6	6	0
15	赤ちゃんとは日常の習慣に慣れてきています	5	6	1
16	（母親として）他人が自分をどうみているかが気になります	3	5	2
17	赤ちゃんの面倒と他の責任を果たすことができます	5	5	0
18	不安や心配で母親としての役割を果たせないことがよくあります	2	5	3
19	時間が経つにつれ、赤ちゃんの面倒をみるのがうまくなっています	0	1	1
20	なりたての母親として自分がしていることに満足しています	6	5	-1
	合計	92	105	13

10

20

30

40

50

【表 10】

表6－BIMF機能領域スコア表

機能領域	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)	改善率 (%)
セルフケア	2, 11, 13	18	9	13	4	44.44%
乳児の世話	12, 14	12	12	12	0	0.00%
母子の接し方	4, 5, 15	18	15	17	2	13.33%
心の健康状態	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%
管理能力	7, 11, 13, 14, 17, 18	36	28	33	5	17.86%
適応能力	17, 19	12	5	6	1	20.00%

【1301】

要約及び結論

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

【1302】

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

【1303】

C. IDRによって、患者は5-MeO-DMT投与後2時間以内に臨床的寛解を経験した。これは、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どの幻覚剤よりも大きく優れている。

【1304】

D. 5-MeO-DMTは1回投与したのみであり、この時間枠においてもはや体内には有効量で存在していない（上記薬物動態データを参照）にもかかわらず、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。この観察結果は、5-MeO-DMTの優れた臨床プロファイルを支持するものであり、都合のよい投与間隔を可能とするものである。

【1305】

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、罪責感及び緊張など）を評価するエンドポイントにも正の影響が見られ、他の精神疾患を有する患者における5-MeO-DMTの使用を支持するものである。

【1306】

F. 抗うつ効果に加えて、セルフケア、心の健康状態、及び管理能力などのBIMFを用いて評価される母性機能状態を評価するエンドポイントにも正の影響が見られた。この

ことは、5-MeO-DMTは、PPDを有する患者に対して、中核的な抑うつ症状の改善を超えたさらなるベネフィットがあることを支持するものである。

【1307】

示された態様から、5-MeO-DMTは、本発明に従って使用された場合、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ているすべ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示していることが示される。

【1308】

急性幻覚作用が短時間であること、及び好ましい安全性プロファイルと併せて、これらのデータは、産後うつ病患者における改善された精神活性療法を提供するという技術的課題が本発明によって解決されることを示すものである。

【1309】

実施例9-双極II型障害を有する患者に5-MeO-DMTを吸入投与した臨床試験単一群、非盲検臨床試験には、双極II型障害及び目下の大うつ病エピソードを有する成人患者15例が参加する。

【1310】

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

【1311】

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

【1312】

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

【1313】

1. 全患者に初回用量6mgの5-MeO-DMTを投与する。

【1314】

2. 第2の用量(12mg)は、以下の場合にのみ投与する:

a. 6mg投与後に至高体験(PES総スコア ≥ 75)が達成されなかった場合、及び
b. 6mg用量が安全かつ忍容性が良好であった場合、

3. 同様に、第3の用量(18mg)は、以下の場合にのみ投与する:

a. 12mg投与後に至高体験(PES総スコア ≥ 75)が達成されなかった場合、及び
b. 12mg用量が安全かつ忍容性が良好であった場合。

【1315】

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

【1316】

患者の選択は以下の主要組み入れ基準に基づいて行う:

1. 臨床試験の性質を理解し、試験に関連するあらゆる行為の実施前に、現地の規制に従って、署名及び日付が記された書面によるインフォームドコンセントを提供している。

【1317】

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

【1318】

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

a. 双極II型障害に対するDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)の診断基準を満たし、精神疾患簡易構造化面接法(MINI)により、目下の大うつ病性障害エピソード

10

20

30

40

50

ドが確認されている、

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

【1319】

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

【1320】

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

【1321】

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

【1322】

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

【1323】

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

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

【1324】

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

【1325】

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

【1326】

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

【1327】

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

【1328】

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

【1329】

10

20

30

40

50

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

【1330】

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

【1331】

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

【1332】

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

【1333】

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

【1334】

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

【1335】

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

【1336】

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

【1337】

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

【1338】

副次的エンドポイントには、以下が含まれる：

以下によって評価した、吸入投与による5-MeO-DMTの抗うつ効果：

- 0日目における試験薬の最終投与2時間後、ならびに1日目及び7日目に、寛解状態（MADRS ≤ 10）にある患者の割合、
- 0日目における試験薬の最終投与2時間後、及び1日目に評価した、MADRSにおけるベースラインからの変化率、
- 0日目における試験薬の最終投与2時間後、ならびに1日目及び7日目での反応者（MADRS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CGISにおけるベースラインからの変化率、
- 1日目及び7日目でのBDRSにおけるベースラインからの変化率。

【1339】

● 以下によって評価した、吸入投与による 5-MeO-DMT の安全性及び忍容性：

- 治療下で発現した有害事象 (TEAE) の報告、
 - ECG、バイタルサイン、安全性臨床検査及び肺活量測定検査におけるベースラインからの臨床的に有意な変化率、
 - 各投与後 (PSE が弱まった時点及び各試験薬の投与 60 分後) 及び 0 日目の退院時評価の一環としての鎮静評価 (Modified Observer's Assessment of Alertness and Sedation scale [MOAA/S])、
 - 躁病または軽躁病の有害事象 (AE) の発生率 (躁病／軽躁病に対する DSM-5 基準を用いて評価)、
 - 0 日目の退院時評価の一環として、ならびに 1 日目及び 7 日目に評価した、YMRS におけるベースラインからの変化率、
 - 0 日目の退院時評価の一環として、ならびに 1 日目及び 7 日目に評価した、臨床診断解離性尺度 (CADSS) におけるベースラインからの変化率、
 - 0 日目の退院時における Clinical Assessment of Discharge Readiness (CADR) を用いた患者の退院準備性の評価、
 - 0 日目の退院時評価の一環として、ならびに 1 日目及び 7 日目に評価した、簡易精神症状評価尺度 (BPRS) におけるベースラインからの変化率、
 - コロンビア自殺評価分類アルゴリズム (C-CASA) に基づく C-SSRS 分類。
- 【1340】

10

20

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

- 至高体験 (PE) の達成 (PE スケール (PES) 総スコア ≥ 75) を評価するための PES を用いた PSE 評価、
- Challenging Experience Questionnaire (CEQ)、
- Mystical Experience Questionnaire (MEQ-30)。

【1341】

● 試験薬の投与から PSE が弱まった時点までの時間として定義される PSE の持続時間 (各投与 30～60 分後に終わる)。

30

【1342】

ピッツバーグ睡眠質問票 (PSQI) における、試験前日 (-1 日目) から 1 日目及び 7 日目までの変化率で評価した、睡眠の質に対する影響。

【1343】

以下における、試験前日 (-1 日目) から 0 日目の退院、1 日目及び 7 日目までの変化率で評価した、認知の転帰に対する影響：

- Rapid Visual Information Processing (RVIP) 検査、
- Verbal Recognition Memory (VRM) 検査、
- 空間ワーキングメモリー (SWM) 検査、
- 数文字符号置換検査 (DSST)。

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/057827

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. **A61P25/20 A61K31/4045 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, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2021/250434 A1 (BECKLEY PSYTECH LTD [GB]) 16 December 2021 (2021-12-16)	1-8, 92-95, 97-109, 113
Y	page 18, lines 24-27; claims 1,58-60,69; examples 9,15,36	9-91, 110-112
Y	WO 2020/169851 A1 (GH RES LIMITED [IE]) 27 August 2020 (2020-08-27) claims 1-33; example 2	9-91,96
Y	WO 2020/169850 A1 (GH RES LIMITED [IE]) 27 August 2020 (2020-08-27) claims 1,19-22	9-91,96, 110-112
	----- -/--	

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

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 July 2023

Date of mailing of the international search report

13/07/2023

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Allnutt, Sarah

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/057827

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	ALAN K DAVIS ET AL: "The epidemiology of 5-methoxy- N, N -dimethyltryptamine (5-MeO-DMT) use: Benefits, consequences, patterns of use, subjective effects, and reasons for consumption", JOURNAL OF PSYCHOPHARMACOLOGY., vol. 32, no. 7, 30 April 2018 (2018-04-30) , pages 779-792, XP055695664, GB ISSN: 0269-8811, DOI: 10.1177/0269881118769063 abstract -----	9-91, 96
Y	WO 2021/170614 A1 (GH RES LIMITED [IE]) 2 September 2021 (2021-09-02) claims 1-19 -----	110-112

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2023/057827

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2021250434 A1	16-12-2021	AU 2021289147 A1	02-02-2023
		BR 112022025306 A2	28-02-2023
		CA 3187020 A1	16-12-2021
		CN 116056762 A	02-05-2023
		EP 3941583 A1	26-01-2022
		EP 3941904 A1	26-01-2022
		IL 298871 A	01-02-2023
		KR 20230024378 A	20-02-2023
		US 2022259147 A1	18-08-2022
		US 2022267267 A1	25-08-2022
		US 2022396552 A1	15-12-2022
		US 2023031944 A1	02-02-2023
		WO 2021250434 A1	16-12-2021
		WO 2021250435 A1	16-12-2021
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
WO 2020169850 A1	27-08-2020	AU 2020225410 A1	19-08-2021
		CA 3130406 A1	27-08-2020
		CL 2021002174 A1	28-01-2022
		CN 114555078 A	27-05-2022
		CO 2021010882 A2	17-01-2022
		CR 20210437 A	02-11-2021
		DO P2021000176 A	21-11-2021
		EA 202192318 A1	21-12-2021
		EC SP21060868 A	30-11-2021
		EP 3927337 A1	29-12-2021
		IL 285537 A	30-09-2021
		JP 2022521337 A	06-04-2022
		KR 20210154966 A	21-12-2021
		MA 55021 A	29-12-2021
		NI 202100080 A	06-12-2021
		PE 20220015 A1	11-01-2022
		US 2022071958 A1	10-03-2022
		WO 2020169850 A1	27-08-2020
WO 2021170614 A1	02-09-2021	AU 2021228914 A1	13-10-2022
		BR 112022015758 A2	11-10-2022
		CA 3172772 A1	02-09-2021
		CL 2022002303 A1	27-01-2023
		CN 115427019 A	02-12-2022
		CO 2022012059 A2	29-11-2022

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2023/057827

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		CR 20220417 A	10-10-2022
		EP 3868364 A1	25-08-2021
		EP 4110295 A1	04-01-2023
		IL 295758 A	01-10-2022
		JP 2023513954 A	04-04-2023
		KR 20220164704 A	13-12-2022
		US 2023075124 A1	09-03-2023
		WO 2021170614 A1	02-09-2021

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P	25/18
A 6 1 P	25/24	(2006.01)	A 6 1 P	25/24
A 6 1 P	25/22	(2006.01)	A 6 1 P	25/22
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	25/06	(2006.01)	A 6 1 P	25/06
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P	25/14
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/16
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	3/04
A 6 1 P	31/18	(2006.01)	A 6 1 P	31/18
A 6 1 P	31/14	(2006.01)	A 6 1 P	31/14
A 6 1 K	9/12	(2006.01)	A 6 1 K	9/12
A 6 1 P	3/02	(2006.01)	A 6 1 P	3/02

(32)優先日 令和5年1月30日(2023.1.30)

(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)

(31)優先権主張番号 23153995.8

(32)優先日 令和5年1月30日(2023.1.30)

(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)(81)指定国・地域 AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,R
U,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,N
E,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,J
M,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,S
Y,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW(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) 4C076 AA24 AA93 BB02 BB22 BB25 CC01 CC35 CC44 FF67 FF68
4C086 AA01 AA02 BC13 GA13 MA01 MA04 MA12 MA13 MA57 MA59
NA05 NA06 NA10 NA14 ZA02 ZA05 ZA08 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18
ZA59 ZA70 ZB33 ZC21 ZC51