

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-510295
(P2025-510295A)

(43)公表日 令和7年4月14日(2025.4.14)

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/4045(2006.01) A 6 1 K 31/4045 4 C 0 8 6

A 6 1 P 25/24 (2006.01) A 6 1 P 25/24

A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 4

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全177頁)

(21)出願番号	特願2024-557207(P2024-557207)	(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25日(2024.11.25)		リミテッド
(86)国際出願番号	PCT/EP2023/057879		アイルランド・D O 2・R Y 9 5・ダブ
(87)国際公開番号	WO2023/186832		リン・2・ドーソン・ストリート・ジョ
(87)国際公開日	令和5年10月5日(2023.10.5)		シュア・ドーソン・ハウス
(31)優先権主張番号	22000084.8	(74)代理人	100108453
(32)優先日	令和4年3月27日(2022.3.27)		弁理士 村山 靖彦
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)	(74)代理人	100188558
(31)優先権主張番号	22000085.5		弁理士 飯田 雅人
(32)優先日	令和4年3月27日(2022.3.27)	(74)代理人	100110364
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		弁理士 実広 信哉
(31)優先権主張番号	23153996.6	(72)発明者	タイス・ターヴィ
	最終頁に続く		ドイツ・1 0 1 1 9・ベルリン・クリス
			ティーネンシュトラッセ・3 3
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 社会的／情動的引きこもりまたは離隔の処置のための5－メトキシ－N，N－ジメチルト
リプタミン

(57)【要約】

社会的／情動的引きこもりまたは離隔に苦しむ患者の処置において5－メトキシ－N，N－ジメチルト
リプタミン（5－Me O－DMT）またはその薬学的に許容される塩が使用され、該5－Me O－DMT
またはその薬学的に許容される塩は、静脈内、筋肉内、または皮下経路を介して投与される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

社会的／情動的引きこもりまたは離隔に苦しむ患者の処置において使用するための 5-メトキシン-N, N-ジメチルトリプタミン (5-MeO-DMT) またはその薬学的に許容される塩であって、前記 5-MeO-DMT が静脈内、筋肉内、または皮下経路を介して投与される、前記 5-メトキシン-N, N-ジメチルトリプタミン (5-MeO-DMT) または前記その薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

前記処置により、社会的／情動的引きこもりまたは離隔が軽減または消失する、請求項 1 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 3】

前記処置により、快感消失、情動的引きこもり、感情の平板化及び／または社会的関わりの減少が軽減または消失する、請求項 2 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失が、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 日目に認められる、請求項 2 または 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。

20

【請求項 5】

前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約 2 時間後までに生じ、前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失が、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、特に 5-MeO-DMT ま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 2 または 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】

前記患者が、前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔に関連する精神障害または神経系障害に罹患している、請求項 1～5 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 7】

前記精神障害または前記神経系障害に罹患している患者が、治療抵抗型の前記障害に罹患している、請求項 6 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

前記患者が、前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔に関連するうつ病エピソードによって特徴付けられる障害に罹患している、請求項 1～5 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 9】

前記うつ病エピソードによって特徴付けられる障害に罹患している患者が、治療抵抗型の前記障害に罹患している、請求項 8 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

前記患者が、前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔に関連する大うつ病性障害 (MDD) に罹患している、請求項 1～5 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

前記 MDD に罹患している患者が、治療抵抗型の前記障害に罹患している、請求項 10

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 12】

前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔に関連する MDD に罹患している患者の前記処置により、自殺念慮が軽減または消失する、請求項 10 または 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、前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔に関連する産後うつ病（PPD）に罹患している、請求項 1～5 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 14】

前記 PPD に罹患している患者が、治療抵抗型の前記障害に罹患している、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】

前記患者がさらに、母性機能の低下に苦しんでいる、請求項 13 または 14 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 16】

前記患者の Barkin 母性機能指数（BIMF）スコアが 80 以下、例えば 65 以下である、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。

【請求項 17】

前記処置により、母性機能が改善する、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】

前記母性機能の改善が、前記 BIMF 総スコアの 10% 以上、好ましくは 20% 以上の改善によって反映される、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】

前記母性機能の改善が、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 日目の少なくとも前記 BIMF 総スコアにおける改善によって反映される、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。

【請求項 20】

少なくとも前記 BIMF 総スコアにおける改善によって反映されるような前記母性機能の改善が、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 日後までに生じ、少なくとも前記 BIMF 総スコアにおける改善によって反映されるような前記母性機能の改善が、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 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 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。

【請求項 21】

前記患者が、前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔に関連する双極性障害に罹患している、請求項 1～5 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 22】

前記患者が、前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔に関連する双極 II 型障害に罹患している、請求項 21 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 23】

前記患者が、前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔に関連する双極 I 型障害に罹患

10

20

30

40

50

している、請求項 21 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 24】

前記患者が、現在の大うつ病エピソードに苦しんでいる、請求項 21～23 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 25】

前記双極性障害に罹患している患者が、治療抵抗型の前記障害に罹患している、請求項 21～24 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 26】

前記患者が、前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔に関連する季節性感情障害に罹患している、請求項 1～5 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 27】

前記季節性感情障害に罹患している患者が、治療抵抗型の前記障害に罹患している、請求項 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、前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔に関連する持続性抑うつ障害に罹患している、請求項 1～5 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 29】

前記持続性抑うつ障害に罹患している患者が、治療抵抗型の前記障害に罹患している、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。

20

【請求項 30】

前記患者が、前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔に関連する不安障害に罹患している、請求項 1～5 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 31】

前記不安障害に罹患している患者が、治療抵抗型の前記障害に罹患している、請求項 30 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 32】

前記患者が、前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔に関連する全般性不安障害（GAD）に罹患している、請求項 1～5 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 33】

前記 GAD に罹患している患者が、治療抵抗型の前記障害に罹患している、請求項 32 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 34】

前記患者が、前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔に関連する社交不安障害（SAD）に罹患している、請求項 1～5 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 35】

前記 SAD に罹患している患者が、治療抵抗型の前記障害に罹患している、請求項 34 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 36】

前記患者が、前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔に関連する強迫性障害または関連障害に罹患している、請求項 1～5 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 37】

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 36 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

50

【請求項 38】

前記患者が、治療抵抗型の前記障害に罹患している、請求項 36 または 37 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 39】

前記患者が、前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔に関連する身体醜形障害（BDD）に罹患している、請求項 1～5 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 40】

前記 BDD に罹患している患者が、治療抵抗型の前記障害に罹患している、請求項 39 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 41】

前記患者が、前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔に関連する心的外傷後ストレス障害（PTSD）に罹患している、請求項 1～5 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 42】

前記 PTSD に罹患している患者が、治療抵抗型の前記障害に罹患している、請求項 41 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 43】

前記患者が、前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔に関連する疼痛性障害に罹患している、請求項 1～5 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 44】

前記患者が、前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔に関連する慢性疼痛に苦しんでいる、請求項 43 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 45】

前記患者が、治療抵抗型の前記障害に罹患している、請求項 43 または 44 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 46】

前記患者が、前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔に関連する線維筋痛症に罹患している、請求項 1～5 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 47】

前記患者が、前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔に関連する精神作用物質使用による精神及び行動の障害に罹患している、請求項 1～5 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 48】

前記患者が、前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔に関連する物質使用障害（SUD）に罹患している、請求項 47 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 49】

前記患者が、治療抵抗型の前記障害に罹患している、請求項 47 または 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。

【請求項 50】

前記患者が、前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔に関連する精神病性障害に罹患している、請求項 1～5 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 51】

前記精神病性障害に罹患している患者が、治療抵抗型の前記障害に罹患している、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。

50

【請求項 5 2】

前記患者が、前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔に関連する統合失調症に罹患している、請求項 1～5 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 3】

前記統合失調症に罹患している患者が、治療抵抗型の前記障害に罹患している、請求項 5 2 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 4】

前記患者が、前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔に関連する認知症に罹患している、請求項 1～5 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 5 5】

前記患者が、前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔に関連するアルツハイマー型認知症に罹患している、請求項 1～5 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 6】

前記患者が、前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔に関連するレビー小体型認知症に罹患している、請求項 1～5 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 7】

前記患者が、前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔に関連する血管性認知症に罹患している、請求項 1～5 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 5 8】

前記患者が、前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔に関連する前頭側頭型認知症に罹患している、請求項 1～5 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 9】

前記患者が、前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔に関連するパーキンソン病に罹患している、請求項 1～5 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 6 0】

前記患者が、前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔に関連する摂食障害に苦しんでいる、請求項 1～5 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6 1】

前記摂食障害に苦しむ患者が、治療抵抗型の前記障害に罹患している、請求項 6 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 6 2】

前記患者が、前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔に関連する自閉症スペクトラム障害 (ASD) に罹患している、請求項 1～5 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 6 3】

前記患者が、前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔に関連する注意欠陥多動性障害 (ADHD) に罹患している、請求項 1～5 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6 4】

前記 ADHD に罹患している患者が、治療抵抗型の前記障害に罹患している、請求項 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】

50

前記患者が、前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔に関連するパーソナリティ障害に罹患している、請求項 1～5 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 66】

前記患者が、前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔に関連する統合失調型パーソナリティ障害に罹患している、請求項 65 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 67】

前記患者が、治療抵抗型の前記障害に罹患している、請求項 65 または 66 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 68】

前記患者が、前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔に関連する境界性パーソナリティ障害（BPD）に罹患している、請求項 1～5 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 69】

前記 BPD に罹患している患者が、治療抵抗型の前記障害に罹患している、請求項 68 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 70】

前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔が、外傷性脳損傷に起因するものである、請求項 1～5 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 71】

前記処置により、関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における前記診断された障害の改善がもたらされる、請求項 6～70 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 72】

関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの低下によって反映されるような前記診断された障害の前記改善が、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 日目に認められる、請求項 71 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 73】

関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの低下によって反映されるような前記診断された障害の前記改善が、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 時間後までに生じ、関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの低下によって反映されるような前記診断された障害の前記改善が、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、特に 5-MeO-DMT ま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 71 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 74】

前記患者が、前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔に関連する睡眠障害に罹患している、請求項 1～5 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 75】

前記睡眠障害が、不眠症である、請求項 74 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 7 6】

前記患者が、前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔に関連する特発性睡眠障害に罹患している、請求項 7 4 または 7 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 7 7】

前記患者が、治療抵抗型の前記障害に罹患している、請求項 7 4～7 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 7 8】

前記睡眠障害が、関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔に苦しんでおり、また、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）、双極性障害（BD）（双極Ⅰ型障害及び双極Ⅱ型障害等）、産後うつ病（PPD）、季節性感情障害及び持続性抑うつ障害；不安障害、例えば、全般性不安障害（GAD）及び社交不安障害（SAD）；強迫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、慢性疼痛及び線維筋痛症；精神作用物質使用による精神及び行動の障害、例えば、物質使用障害（SUD）；精神病性障害、例えば、統合失調症；認知症、例えば、アルツハイマー型認知症（AD）；レビー小体型認知症（DLB）；血管性認知症及び前頭側頭型認知症（FTD）；パーキンソン病（PD）；摂食障害；自閉症スペクトラム障害（ASD）；注意欠陥多動性障害（ADHD）；パーソナリティ障害、例えば、統合失調型パーソナリティ障害及び境界性パーソナリティ障害（BPD）等の精神障害もしくは神経系障害にも罹患している、または外傷性脳損傷（TBI）等の関連する精神異常もしくは神経系異常につながる医学的健康異常にも罹患している患者に生じる、請求項 7 4、7 5 または 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】

前記処置により、社会的／情動的引きこもりまたは離隔及び睡眠障害の改善がもたらされ、さらに、前記関連する精神障害もしくは神経系障害、または前記関連する精神異常もしくは神経系異常につながる医学的健康異常の改善がもたらされる、請求項 7 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 8 0】

前記処置により、前記睡眠障害の改善がもたらされる、請求項 7 4～7 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 8 1】

臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの低下によって反映されるような前記睡眠障害の前記改善が、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 1 日目（例えば、約 24 時間後）、7 日目、14 日目、及び／または 28 日目に認められる、請求項 8 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 8 2】

臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの低下によって反映されるような前記睡眠障害の前記改善が、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 24 時間後までに生じ、臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの低下によって反映されるような前記睡眠障害の前記改善が、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、特に 5-MeO-DMT ま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 8 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 8 3】

臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの低下によって反映されるような前記睡眠障害の前記改善が、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 日目に認められ、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、請求項80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5-MeO-DMTまたは前記その塩が、前記患者に幻覚至高体験を体験させる用量または投薬計画で投与される、請求項1～83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】

投与量約1mg～約10mgの5-MeO-DMTが投与される、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1～84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。

10

【請求項86】

投与量約2mg、もしくは約5mg、もしくは約8mgが投与される、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1～84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87】

投与量約1mg、もしくは約2mg、もしくは約3mgが投与される、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1～84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88】

前記5-MeO-DMTまたは前記その塩が、第1の投与について第1の投薬量で投与され、かつ、前記5-MeO-DMTまたは前記その塩が、0～6回の後続の投与で投与され、後続の各投与では、前記患者が幻覚至高体験を体験しない限り、前の投与よりも多い投薬量を使用される、請求項1～85に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項89】

前記5-MeO-DMTが、第1の投与については約1mg～約3mgの投与量で投与され、次いで、前記患者が幻覚至高体験をまだ体験していない限り、第2の投与については約4mg～約6mgの投与量に増加され、次いで、前記患者が幻覚至高体験をまだ体験していない限り、第3の投与については約7mg～約9mgの投与量に増加される、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1～85または88に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項90】

前記5-MeO-DMTの第1の投与量が約2mgであり、前記5-MeO-DMTの第2の投与量が約5mgであり、前記5-MeO-DMTの第3の投与量が約8mgである、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89に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項91】

前記5-MeO-DMTが、第1の投与については約0.5mg～約1.5mgの投与量で投与され、次いで、前記患者が幻覚至高体験をまだ体験していない限り、第2の投与については約1.5mg～約2.5mgの投与量に増加され、次いで、前記患者が幻覚至高体験をまだ体験していない限り、第3の投与については約2.5mg～約3.5mgの投与量に増加される、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1～85または88に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項92】

前記5-MeO-DMTの第1の投与量が約1mgであり、前記5-MeO-DMTの第2の投与量が約2mgであり、前記5-MeO-DMTの第3の投与量が約3mgである、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

50

れる、請求項 9 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 9 3】

2 回の投与の間隔が、1 時間以上かつ 2 4 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 8 8 ~ 9 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 9 4】

前記幻覚至高体験の発現が、30 項目の改訂版神秘的体験質問票 (MEQ 30) 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、可能な最大スコアの少なくとも 60 % を達成することによって同定される、または変性意識状態 (ASC) 質問票の大洋感 (OBN) 次元において、可能な最大スコアの少なくとも 60 % を達成することによって同定される、または至高体験スケール (PES) において、少なくとも 75 の総スコアを達成することによって同定される、請求項 8 4 ~ 9 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。

10

【請求項 9 5】

前記幻覚至高体験の発現は、至高体験スケール (PES) において、少なくとも 75 の総スコアを達成することによって同定される、請求項 9 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 9 6】

前記 5-MeO-DMT または前記その薬学的に許容される塩が、静脈内注射を介して投与される、請求項 1 ~ 9 5 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に、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)、双極性障害 (BD) (双極 I 型障害及び双極 II 型障害等)、産後うつ病 (PPD)、季節性感情障害及び持続性抑うつ障害；不安障害、例えば、全般性不安障害 (GAD) 及び社交不安障害 (SAD)；強迫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、慢性疼痛及び線維筋痛症；精神作用物質使用による精神及び行動の障害、例えば、物質使用障害 (SUD)；精神病性障害、例えば、統合失調症；認知症、例えば、アルツハイマー型認知症 (AD)；レビー小体型認知症 (DLB)；血管性認知症及び前頭側頭型認知症 (FTD)；パーキンソン病 (PD)；摂食障害；自閉症スペクトラム障害 (ASD)；注意欠陥多動性障害 (ADHD)；ならびにパーソナリティ障害、例えば、統合失調型パーソナリティ障害及び境界性パーソナリティ障害 (BPD) 等の精神障害または神経系障害に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔を処置するための改善された方法を目的とする。

30

【0002】

社会的／情動的引きこもりまたは離隔はまた、睡眠障害、例えば不眠症に罹患している患者にも生じ得る。

40

【0003】

社会的／情動的引きこもりまたは離隔はまた、外傷性脳損傷 (TBI) を含めた関連する精神異常または神経系異常につながる医学的健康異常に罹患している患者にも生じる場合がある。

【0004】

当該処置は、それを必要とする患者に、治療有効量の 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を投与することを含む。

50

【背景技術】

【0005】

快感消失、情動的引きこもり、及び感情の平板化等の症状は、本明細書で社会的／情動的引きこもりまたは離隔としてひとまとめにされる。社会的関わりの減少は、社会的／情動的引きこもりまたは離隔に関連するさらなる側面である。

【0006】

快感消失は、喜びを経験できないことである。患者は、日常的な活動で喜びを経験する能力が主観的に低下している場合、快感消失に苦しんでいる。快感消失は、完了的（または好んでいる）要素及び予期的（または欲している）要素を含む。完了的喜びとは、楽しい活動に直接関与している対象が経験する「その瞬間」の喜びを指すのに対し、予期的喜びとは、将来の活動に関連する喜びの経験を指す。

10

【0007】

情動的引きこもりまたは離隔は、感情的なレベルで他者とつながることができないまたはそれを望まないことである。

【0008】

感情の平板化は、感情または情動の強さまたは幅が減少しているという主観的感觉を特徴付ける。

【0009】

社会的関わりの減少は、社会的及び対人的関わりまたは交流が減少しているという主観的報告を特徴付ける。

20

【0010】

社会的／情動的引きこもりまたは離隔は、生活の質に重大な影響を有し得るだけでなく、種々の二次的な健康問題にもつながり得る。

【0011】

したがって、社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に精神障害または神経系障害に関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔を処置するための改善された方法が必要とされている。

【発明の概要】

【0012】

本発明の目的は、特に、以前に記載された療法よりも有効である（すなわち、a）臨床反応を経験する患者のパーセンテージがより大きい、b）臨床反応平均値がより大きい、c）臨床反応の発現がより早い、及び／またはd）臨床反応がより持続する）改善された療法を提供することである。

30

【0013】

本発明のさらなる目的は、以前に記載された療法よりも優れた安全性プロファイルを有する、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該療法用の投与計画を提供することである。本発明の別の目的は、以前に記載された療法よりも簡便な、改善された精神活性療法用の化合物及び該療法用の投与計画を提供することである。本発明の別の目的は、以前に記載された療法よりも患者の服薬率が高いこと（処置開始率がより高いことを含む）に関連する、改善された精神活性療法用の化合物及び該療法用の投与計画を提供することである。本発明のなおさらなる目的は、このような改善された精神活性療法から利益を得る、特定の疾患側面及び特定の疾患側面の亜群を同定することである。

40

【0014】

本発明は、社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失、情動的引きこもり、感情の平板化及び／または社会的関わりの減少等の症状に苦しむ患者の処置において使用するための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。

【0015】

本発明は、社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に、うつ病エピソードによって特

50

徴付けられる障害、例えば、大うつ病性障害（MDD）、双極性障害（BD）（双極Ⅰ型障害及び双極Ⅱ型障害等）、産後うつ病（PPD）、季節性感情障害及び持続性抑うつ障害；不安障害、例えば、全般性不安障害（GAD）及び社交不安障害（SAD）；強迫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、慢性疼痛及び線維筋痛症；精神作用物質使用による精神及び行動の障害、例えば、物質使用障害（SUD）；精神病性障害、例えば、統合失調症；認知症、例えば、アルツハイマー型認知症（AD）；レビー小体型認知症（DLB）；血管性認知症及び前頭側頭型認知症（FTD）；パーキンソン病（PD）；摂食障害；自閉症スペクトラム障害（ASD）；注意欠陥多動性障害（ADHD）；ならびにパーソナリティ障害、例えば、統合失調型パーソナリティ障害及び境界性パーソナリティ障害（BPD）等の精神障害または神経系障害に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔を処置するための改善された方法を提供する。

10

【0016】

本発明はまた、睡眠障害、例えば不眠症に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔を処置するための改善された方法も提供する。

【0017】

本発明はまた、外傷性脳損傷（TBI）を含めた関連する精神異常または神経系異常につながる医学的健康異常に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔を処置するための改善された方法も提供する。

【0018】

本発明はまた、社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失、情動的引きこもり、感情の平板化及び／または社会的関わり方の減少の処置に有用な用量範囲及び投与計画も提供する。

20

【0019】

本発明の関連において、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩は、静脈内、筋肉内、または皮下投与を介して投与される。

【0020】

5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩は、患者に幻覚至高体験を体験させる用量または投薬計画で投与される。投与量約1mg～約10mgの5-MeO-DMTまたは等モル量の薬学的に許容される塩が投与され得る。

30

【発明を実施するための形態】

【0021】

定義

本発明の関連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、遊離塩基の重量から計算され得る。

40

【0022】

本発明の関連において使用される場合、処置を受けることになる「患者」は、免許を持つ専門家により、認められている医療行為に準拠して、社会的／情動的引きこもりもしくは離隔に苦しんでいるとされる、または免許を持つ専門家により、認められている医療行為に準拠して、社会的／情動的引きこもりもしくは離隔に関連する精神障害もしくは神経系障害であると診断を受けているヒト対象である。後者の場合、社会的／情動的引きこもりまたは離隔の評価は、診断の一部である場合も、そうでない場合もある。

【0023】

精神障害または神経系障害の診断は、例えば、米国精神医学会より刊行された精神疾患の診断・統計マニュアル－第5版（DSM-5）に従ったものであり得る。一部の事例で

50

は、下記の具体的な病態についての考察から明らかになるように、当該基準は、本発明による処置から特に利益を得る患者または患者群をよりよく定義するために改変または補足されてもよい。いずれにしても、診断は、医師または心理学者が行う。ヒト対象自身が当該障害に自分が罹患していると考えることでは十分でない。

【0024】

本発明の関連において使用される場合、特に断りのない限り、「処置する」及び「処置」という用語には、疾患、病態、または障害の対処を目的とする患者の管理及びケアが含まれるものとし、疾患の徴候及び／または症状を緩和するため、または疾患、病態、もしくは障害を消失させ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。

【0025】

「社会的／情動的引きこもりまたは離隔の処置」には、社会的／情動的引きこもりまたは離隔の対処を目的とする患者の管理及びケアが含まれるものとし、社会的／情動的引きこもりもしくは離隔の徴候及び／または症状を緩和するため、または社会的／情動的引きこもりもしくは離隔を消失させ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。

【0026】

社会的／情動的引きこもりまたは離隔は、睡眠障害、例えば不眠症、精神障害もしくは神経系障害、または別の医学的状态に関連し得る。

【0027】

患者は、治療抵抗性の疾患に罹患している場合がある。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。特に、患者は、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、ここで、2回のコースのうちの少なくとも1回は薬物療法であった。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。この少なくとも2回の過去の治療コースは、特に現在の疾患エピソードの間に、例えば、患者がうつ病エピソードによって特徴付けられる障害に罹患している場合は、現在のうつ病エピソードの間に、施されたものであった。

【0028】

本発明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、研究者、医師または他の臨床医により求められてい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し、ヒトにおける生物学的反応または臨床反応には、処置されている疾患、病態、または障害の徴候及び／または症状の緩和が含まれる。

【0029】

「臨床反応」には、限定されないが、評価尺度での改善が含まれる。これらの尺度では、(i) 社会的／情動的引きこもりもしくは離隔、または社会的／情動的引きこもりもしくは離隔の側面、及び／または(ii) 精神障害もしくは神経系障害、またはこのような障害の側面、及び／または(iii) 関連する精神異常もしくは神経系異常につながる医学的健康異常、及び／または(iv) 睡眠を評価する。

【0030】

病態の重症度及び重症度の変化を、症状の重症度、処置の応答及び処置の有効性の測定法である、臨床全般印象度(CGI)評価尺度によって評価することができる。

【0031】

CGI評価尺度は、処置前後における患者の全体的な機能を臨床医の見解で簡潔に独立して評価するために開発された(Busner, J. and Tagrum, S. D., 2007. The Clinical Global Impressions Scale: Applying a Research Tool in Clinical Practice. Psychiatry 2007, 29-37)。

【0032】

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

10

20

30

40

50

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段階の尺度で評価される：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。

【0033】

C G I－Sは、処置前後のスコアを比較することによって処置の成功を評価するために使用され得る。

【0034】

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

【0035】

代替的に、処置の成功はC G I－改善度（C G I－I）を用いて評価され得、C G I－Iのフォーマットは同様に簡潔なものである。処置後、臨床医は患者の全体的な臨床状態を処置前の状態（いわゆるベースライン値）と比較する。ここでも再び、ただ1つの質問が7段階の尺度で評価される：「プロジェクト加入時（薬物治療開始前）の患者の状態と比較して、この患者の状態は、1＝処置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（処置開始時）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＝処置を開始してから非常に悪化した」。

【0036】

患者全般印象度（P G I）は、対象全般印象度（S G I）としても知られており、臨床全般印象度（C G I）と対をなす尺度である。P G Iは、C G Iに基づいて患者用に適応させた1項目からなる。P G Iにより、疾患の重症度（P G I－S）または疾患の改善度（P G I－I）が測定され得る。

【0037】

本明細書に記載されるような尺度の個々の項目の他に、個々の項目の下位の組み合わせを用いて、特定の疾患側面を評価してもよい。

【0038】

本発明の関連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。活性化合物は、静脈内投与によって、筋肉内投与によって、または皮下投与によって投与される。

【0039】

本発明の関連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。

【0040】

社会的／情動的引きこもりまたは離隔

快感消失、情動的引きこもり、及び感情の平板化等の症状は、本明細書で社会的／情動的引きこもりまたは離隔としてひとまとめにされる。社会的関わりの減少は、社会的／情動的引きこもりまたは離隔に関連するさらなる側面である。

【0041】

快感消失は、喜びを経験できないことである。患者は、日常的な活動で喜びを経験する能力が主観的に低下していない場合、快感消失に苦しんでいない。快感消失は、通常の楽しい活動からの喜びがわずかに低下している場合は軽度であり、通常の楽しい活動からの喜びが顕著に低下しているか、もしくは孤立した活動からの喜びはいくらか維持されている場合は中等度であり、または完全に喜びを経験することができない場合は重度である。

【0042】

快感消失は、完了的（または好んでいる）要素及び予期的（または欲している）要素を含む。完了的喜びとは、楽しい活動に直接関与している対象が経験する「その瞬間」の喜びを指すのに対し、予期的喜びとは、将来の活動に関連する喜びの経験を指す。

【0043】

感情の平板化は、感情または情動の強さまたは幅が減少しているという主観的感覚を特徴付ける。対象は、感情または情動の強さまたは幅が減少していると感じない場合、感情の平板化を示していない。感情の平板化は、情動の幅がわずかに収縮している、または感情の幅もしくは強さが一過性に減少している場合は軽度であり、感情の幅または強さが顕著に収縮しているが、一部の情動は保たれている（例えば、泣くことができない）場合は中等度であり、情動の幅が著しくかつ全面的に収縮しているか、または通常の情動を経験することができない場合は重度である。

10

【0044】

情動的引きこもりまたは離隔は、感情的なレベルで他者とつながることができないまたはそれを望まないことである。例えば、BPRSは、情動的引きこもりに関する項目を含み、これは、面接状況において感情的に関わる対象の能力の欠如として特徴付けられる。このBPRS項目の説明によれば、時おり言葉を返せないこと、時おり気を取られているように見えること、またはぎこちなく微笑むことによって示される感情的関与の欠如がなく、ほとんどの時間、面接者と自発的に関わっている場合、情動的引きこもりはない。言葉を返せないのが目立つこと、気を取られているように見えること、または温かみに欠けることによって示される感情的関与の欠如があるが、話を振られると面接者に反応する場合、軽度の形態の情動的引きこもりがある。対象の反応がそっけない、目を合わせない、面接者が聞いているかどうかを気にしているように見えない、または精神病性の内容に気を取られている可能性があるため、面接の大半で感情的接触が存在しない場合、情動的引きこもりは、中等度である。加えて、面接の大部分で感情的接触が存在しない場合、情動的引きこもりは、やや重度である。対象が感情的関与を積極的に避ける場合、または対象が往々にして反応しないか、もしくは、はい／いいえで返答するか、もしくはごくわずかな感情でしか反応しない場合、重度の形態が存在する。対象が感情的関与を一貫して避けるか、反応しないか、もしくは、はい／いいえで返答するか、または面接中に去る場合があるか、もしくはまったく反応しない場合、情動的引きこもりは、最重度である。

20

30

【0045】

社会的関わりの減少は、社会的及び対人的関わりまたは交流が減少しているという主観的報告を特徴付ける。社会的及び対人的関わりまたは交流が減少しているという報告がない場合、社会的関わりの減少はない。社会的関わりの減少は、社会的関わりがわずかに減少しているが、社会的及び対人的機能に障害がない場合は軽度であり、社会的関わりが明らかに減少し、いくつかの機能的後遺症がある（例えば、いくつかの社会的関わりまたは会話を避ける）場合は中等度であり、社会的交流が著しく減少しているか、またはほとんど全ての形態の社会的接触を避ける（例えば、電話に出ること、または友人もしくは家族に会うことを拒否する）場合は重度である。

【0046】

社会的／情動的引きこもりまたは離隔は、精神障害もしくは神経系障害、または何らかの他の医学的状态に関連し得る。

40

【0047】

社会的／情動的引きこもりまたは離隔につながるか、またはそれに関連する精神障害または神経系障害には、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）、双極性障害（BD）（双極Ⅰ型障害及び双極Ⅱ型障害等）、産後うつ病（PPD）、季節性感情障害及び持続性抑うつ障害；不安障害、例えば、全般性不安障害（GAD）及び社交不安障害（SAD）；強迫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、慢性疼痛及び線維筋痛症；精神作用物質使用による精神及び行動の障

50

害、例えば、物質使用障害（SUD）；精神病性障害、例えば、統合失調症；認知症、例えば、アルツハイマー型認知症（AD）；レビー小体型認知症（DLB）；血管性認知症及び前頭側頭型認知症（FTD）；パーキンソン病（PD）；摂食障害；自閉症スペクトラム障害（ASD）；注意欠陥多動性障害（ADHD）；ならびにパーソナリティ障害、例えば、統合失調型パーソナリティ障害及び境界性パーソナリティ障害（BPD）が含まれる。

【0048】

社会的／情動的引きこもりまたは離隔はまた、睡眠障害、例えば不眠症に罹患している患者にも生じ得る。

【0049】

社会的／情動的引きこもりまたは離隔はまた、外傷性脳損傷（TBI）を含めた関連する精神異常または神経系異常につながる医学的健康異常に罹患している患者にも生じ得る。

【0050】

社会的／情動的引きこもりまたは離隔の測定

社会的／情動的引きこもりもしくは離隔またはその個々の側面（快感消失、情動的引きこもり、及び感情の平板化等）は、質問票または尺度等の異なる手段によって評価することができる。

【0051】

質問票では、患者自身、介護者、または質問票を管理する医師によってなされた観察に基づいて、患者の精神状態を評価する。患者が特定の精神障害または神経系障害に罹患しているかどうかを評価するために使用される質問票は、社会的／情動的引きこもりまたは離隔に関連する項目を含んでもよい。

【0052】

スナイスーハミルトン喜び尺度（SHAPS）は、快感消失、すなわち喜びを経験できないことを測定する14項目の尺度である。この項目は、社会的交流、飲食物、感覚的経験、及び興味／娯楽の領域を扱う。スコア2以下は「正常」スコアとみなされる一方で、「異常」スコアは3以上として定義される。各項目は、まったくそう思わない、そう思わない、そう思う、または非常にそう思う、の4段階回答が可能である。「そう思わない」の回答のいずれも1点のスコアを獲得し、「そう思う」の回答のいずれも0点のスコアを獲得する。したがって、最終スコアは、0～14の範囲である。SHAPSは、適切な構成概念妥当性及び満足できる検査・再検査信頼性を有する。高い内的一貫性もまた報告されている。SHAPSは、うつ病における快感消失を測定するために使用されているが、それは他の患者群における快感消失を評価するためにも頻繁に使用される。

【0053】

原則として、SHAPSでは、仮定的に策定された14項目により過去数日間の快楽的トーンを測定する。しかしながら、項目の仮定的性質のため、より早い評価時点に対して適切なより短い想起期間も適用され得る。

【0054】

代替的に、または追加的に、趣味、食物／飲料、社会的活動、及び感覚的経験の4つの領域にわたる興味、動機、努力、及び完了的喜びを測定する次元快感消失評価尺度（DARS）を快感消失の評価に使用することができる。DARSは、今現在の快感消失状態を評価する17項目を含む。DARSは、0（まったく当てはまらない）から4（非常に当てはまる）までの5段階のリッカート尺度で評価され、値が高いほど快感消失が低いことを指し示す。全ての項目が合計されて、0～68の範囲の総スコアが得られる。4つの快楽領域、すなわち趣味（4項目、合計スコア0～16）、食物／飲料（4項目、合計スコア0～16）、社会的活動（4項目、合計スコア0～16）、及び感覚的経験（5項目、合計スコア0～20）の各々について、参加者は、自分自身の好みの例のうちの2つまたは3つを提供するよう求められる。

【0055】

DSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人は、18歳以上の成人に対する220項目の自己評価によるパーソナリティ特性評価尺度である。PID-5は、快感消失、不安、注意喚起行動、冷淡さ、ずる賢さ、抑うつ性、転導性、奇矯さ、情緒不安定、誇大性、敵意、衝動性、親密さの回避、無責任、他者操作、知覚調節障害、固執性、情動性の制限、厳格な完璧主義、リスクテイキング、分離不安、服従性、疑い深さ、普通でない信念及び体験、ならびに引きこもりを含む、25個のパーソナリティ特性ファセットを評価し、各特性ファセットが4～14項目からなる。

【0056】

快感消失の特性ファセットは、項目1、23、26、30R、124、155R、157、189（減点項目は「R」の文字でマークされる）を含み、引きこもりの特性ファセットは、項目10、20、75、82、136、146、147、161、182、186を含み、親密さの回避の特性ファセットは、項目89、97R、108、120、145、203を含む。これらの3つの特性ファセットを組み合わせて、離隔と表記されるより広範な特性領域を得ることができる。

10

【0057】

この測定法は、医師との面会前に個人によって記入される。各項目は、当該項目が自分自身を概してどの程度よく説明しているかを評価するよう個人に求める。

【0058】

この測定法における各項目は、4段階の尺度で評価される。項目の回答区分は、0＝非常に間違っている、またはしばしば間違っている；1＝時には、またはある程度間違っている；2＝時には、またはある程度正しい；3＝非常に正しい、またはしばしば正しい、である。項目7、30、35、58、87、90、96、97、98、131、142、155、164、177、210、及び215については、項目は、尺度スコア計算に入力される前に逆転処理される。

20

【0059】

各特性ファセット内の項目におけるスコアは合計され、適切な生のファセットスコアボックスに入力されるべきである。加えて、医師は、各ファセット及び領域について平均スコアを計算し、それを使用するよう求められる。平均スコアにより、総合スコア及び各領域についてのスコアを4段階の尺度に換算することにより、医師は、観察される標準に対して個人のパーソナリティ障害を検討することができる。平均ファセットスコアは、生のファセットスコアをファセット内の項目の数で割ることによって計算される（例えば、「快感消失」ファセット内の全ての項目が、「時には、またはある程度正しい」として評価される場合、平均ファセットスコアは $16 \div 8 = 2$ （中等度の快感消失を指し示す）となる）。平均領域スコアは、その特定の領域に主として寄与する3つのファセットスコアを合計し、次いでそれらの平均を求めることによって計算される。例えば、快感消失、親密さの回避、及び引きこもり（主として離隔の指標となる尺度）に関する平均ファセットスコアが全て2である場合、これらのスコアの合計は6となり、平均領域スコアは $6 \div 3 = 2$ となる。平均スコアが高いほど、特定のパーソナリティ特性ファセットまたは領域における機能障害が高いことを指し示す。

30

【0060】

ファセットまたは領域におけるスコアが高いことは、ケアを受けている個人についての顕著かつ問題を含む領域を指し示す場合があり、これはさらなる評価、処置、及び追跡調査の正当な理由となり得る。

40

【0061】

精神障害及び神経系障害を評価するための尺度

精神障害または神経系障害の重症度を評価するための多数の尺度が示唆されている。このような尺度は、自己で実施することも、医師が実施することもできる試験に基づく。

【0062】

本発明により使用され得る尺度には、以下でより詳細に考察される、精神障害または神経系障害の診断及び／または監視に関して当該技術分野で既知の尺度が含まれる。

50

【0063】

処置成績は、治療コース終了後の1つ以上の時点で、1つ以上の指標または尺度を用いることによって評価される。

【0064】

評価は、急性幻覚体験が弱まった後に行われ得る。早期の評価に適切な時点は一般に、最後に投与してから約2～3時間後である。早期の評価は一般に、例えば、最後に投与してから約2時間後または約3時間後に行われ得る。

【0065】

しかしながら、睡眠障害に対する効果の評価は、処置を受けた患者が少なくとも一晚眠る機会を有するように、早くとも処置の翌日（すなわち、1日目）に行われ得る。

【0066】

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。この評価は、最後に投与してから12時間以降、いずれにしても、最後に投与してから一晚以降かつ最後に投与してから36時間後までに行うことになる。この評価は約24時間後に行われ得る。

【0067】

7日目における評価または7日目での評価とは、投与してから第7日（投与日は0日目）の評価を意味する。類似の定義が、日単位で計られる他の評価タイミングにも適用される。

【0068】

より長い想起期間（例えば、MADRSでは通常7日間）に対して策定されているエンドポイントに基づき、例えば、精神障害または神経系障害の重症度を評価するための尺度のうちの1つを用いて、薬物投与後の早い時点（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の合理的な修正を適用してもよい（例えば、MADRSの想起期間を2時間に変更し、薬物投与前のベースラインで記録した睡眠項目を繰り越す）。想起期間が具体的に指し示されていない限り、同様のことが本明細書で適用される任意の他の尺度に関して適用される。

【0069】

早い時点では、概説した考慮事項が適用される。理由として、一方では、臨床反応を評価するために、処置前の患者の状態が処置後に記録される任意のスコアに与える影響を可能な限り低く保つべきであるからであり、他方では、睡眠項目が薬物を投与してから2時間後では評価できないからである。

【0070】

より遅い時点（例えば、1日目以降）では通常、いずれの処置前のスコアも繰り越す必要がないように、必要に応じて適応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。

【0071】

安静時ネットワーク及び社会的／情動的引きこもりまたは離隔
脳処理は、機能的磁気共鳴画像法（fMRI）によって研究することができる。脳活動は血流に関連し、異なる脳領域間の自発的な血中酸素濃度依存（BOLD）信号変動の時間的相関を測定することができる。

【0072】

脳の機能画像が数分間にわたって取得される。低周波のBOLD信号振幅パターンが脳全体で観察される。この自発的信号の分解により、相関及び反相関変動を有する分布面積が明らかになる。

【0073】

このようにして、安静時fMRIを用いて、あらゆる明白な認知課題の不在下（すなわち、安静時）で協調的活動を示す一連の空間的に異なる脳領域である、大規模な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。一貫した信号変動パターンを有する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が

10

20

30

40

50

安静時ネットワーク（RSN）と呼ばれる。

【0074】

安静時ネットワークと課題fMRI実験において見られる活性化パターンとの間の空間的類似性に主に基づいて、異なる安静時ネットワークが同定され、命名されている。

【0075】

したがって、安静時fMRIを用いて、脳の内因性の機能的組織化を評価することができる。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いる。

【0076】

RSNは、複雑な脳機能の種々の側面を担うことが示されており、種々の疾患状態においてこれらの結合ネットワークが損なわれることが見出されている。ある特定の形態の社会的／情動的引きこもりまたは離隔を含む、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つ以上の追加の安静時ネットワークにおける1つ以上の領域間の機能的結合性の変化と関連付けられる。

【0077】

RSNの変化はまた、社会的／情動的引きこもりまたは離隔の1つの主要な側面である、快感消失にも関与する。より具体的には、快感消失は、視覚ネットワークの過結合ならびに視覚ネットワーク、背側注意ネットワーク（DAN）、及びデフォルトモードネットワーク（DMN）の拡大と関連付けられる。快感消失はまた、DMN、顕著性、DAN、体性運動、及び視覚ネットワークの間のネットワーク間結合性の減少も伴う。

【0078】

加えて、成人の精神病質における感情剥離は、背側DMNにおける構造異常と関連付けられている。背側DMNは、精神病質と関連付けられる機能のため、精神病質の発症において特に興味深い。具体的には、背側DMN、及びそれが接続する領域（内側前頭前野及び後帯状皮質（PCC））は、感情的、社会的、及び道徳的处理を支えている。成人の精神病質において、背側DMN内の微細構造の異常が、この障害を定義する感情的及び対人関係の差異と関連付けられている。

【0079】

したがって、社会的／情動的引きこもりまたは離隔に苦しむ患者は、健常な年齢適合対照と比較したときに、RSN内及び／またはRSN間の機能的結合性の変化を示す。変化は、DMN、顕著性、DAN、体性運動、及び視覚ネットワーク内及び／またはそれらの間で観察される。

【0080】

多くの事例では、社会的／情動的引きこもりまたは離隔に関与するRSNは、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）、双極性障害（BD）（双極I型障害及び双極II型障害等）、産後うつ病（PPD）、季節性感情障害及び持続性抑うつ障害；不安障害、例えば、全般性不安障害（GAD）及び社交不安障害（SAD）；強迫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、慢性疼痛及び線維筋痛症；精神作用物質使用による精神及び行動の障害、例えば、物質使用障害（SUD）；精神病性障害、例えば、統合失調症；認知症、例えば、アルツハイマー型認知症（AD）；レビー小体型認知症（DLB）；血管性認知症及び前頭側頭型認知症（FTD）；パーキンソン病（PD）；摂食障害；自閉症スペクトラム障害（ASD）；注意欠陥多動性障害（ADHD）；ならびにパーソナリティ障害、例えば、統合失調型パーソナリティ障害及び境界性パーソナリティ障害（BPD）等の精神障害または神経系障害によって影響を受ける。

【0081】

社会的／情動的引きこもりまたは離隔に関与する安静時ネットワークはまた、外傷性脳損傷（TBI）等のある特定の医学的健康異常の結果である精神異常または神経系異常によっても影響を受ける。

10

20

30

40

50

【0082】

社会的／情動的引きこもりまたは離隔に関与する安静時ネットワークはまた、睡眠障害、例えば不眠症によっても影響を受ける。実際、社会的／情動的引きこもりまたは離隔及び睡眠の障害には相関がある。

【0083】

社会的／情動的引きこもりまたは離隔及び精神障害または神経系障害の処置

本発明により、精神障害または神経系障害に罹患している患者において生じる社会的／情動的引きこもりまたは離隔を処置することができる。さらに、睡眠障害、例えば不眠症に罹患している患者において生じる社会的／情動的引きこもりまたは離隔を処置することができる。

10

【0084】

上記で詳述したような別の病態に関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔に苦しむ患者において、本発明による社会的／情動的引きこもりまたは離隔の処置により、社会的／情動的引きこもりまたは離隔が関連する病態の改善がもたらされる。

【0085】

本発明による処置は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の投与によるものである。

【0086】

患者に投与される5-MeO-DMTは、安静時ネットワーク内及び／またはそれらの間の確立された機能的結合性パターンを妨害する。この妨害は、ネットワークが再結合するときに、病的な不適切に結合した結合のリセットにつながる。新たな健全な機能的結合性が確立され、効果が持続する。

20

【0087】

したがって、本発明によれば、本明細書に記載されるような療法によってこれらのネットワークに影響を及ぼすことにより、社会的／情動的引きこもりまたは離隔の改善がもたらされ、処置を受ける患者が精神障害または神経系障害に罹患している場合は、その障害の改善もまたもたらされ、処置を受ける患者が睡眠障害、例えば不眠症に罹患している場合は、睡眠障害、例えば不眠症の改善もまたもたらされよう。

【0088】

社会的／情動的引きこもりまたは離隔に苦しむ患者における5-MeO-DMTの臨床応用をさらに支持するために、本発明者らは、精神疾患が理由で処置を受けた患者における5-MeO-DMTの使用に関する臨床データを評価し、他の障害を有する患者でも典型的に観察される社会的／情動的引きこもりまたは離隔における特定の改善を認めた。

30

【0089】

このデータは、治療抵抗性のうつ病（TRD、以下の実施例の節も参照されたい）と診断された患者の処置における5-MeO-DMTの使用を調査する、最近終了した臨床試験に由来するものである。TRDは特定の病態であるが、本発明者らは、以下で詳細に考察されるように、当該試験で得られたある特定の臨床所見が、社会的／情動的引きこもりまたは離隔に関連する他の病態の処置の考案に関連性があると判断した。

【0090】

当該臨床試験では、5-MeO-DMTが吸入によって投与された（以下の実施例の節でより詳細に記載する）。患者は異なる群に割り付けられた。本発明の関連において、12mgの単回用量が投与された群、及び患者が報告した幻覚体験の強さによって主導される1日のうちに複数回の漸増用量（6mg、12mg、及び18mg）を考慮に入れた、日内個別化投与計画（IDR）を受けた群が関心対象となる。

40

【0091】

集められたデータは、モントゴメリー・アスベルグうつ病評価尺度（MADRS）及び簡易精神症状評価尺度（BPRS）を含むいくつかの尺度に照らし合わせた、処置を受けた患者の評価を含む。当該試験の焦点は、全体的なMADRSスコアにおける改善により治療有効性を実証することにあつたが、本発明者らは、種々の評価尺度を含む項目に焦点

50

を当て、社会的／情動的引きこもりまたは離隔に関連する項目のような特定のサブスコア項目が、社会的／情動的引きこもりまたは離隔がデフォルトモードネットワーク、顕著性、背側注意、体性運動、及び視覚ネットワーク内及び／またはそれらの間の機能的結合性の同様の変化に基づいている、他の病態に関連性があることに気付いた。

【0092】

集められたコホート内の複数の患者が有意な改善を示した。この結果は、5-MeO-DMTがこれらの症状を呈する患者の処置に好適な化合物であるという、本発明者らの知見を裏付けるものである。

【0093】

より具体的には、5-MeO-DMTの投与によって処置され得る側面は、社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失、情動的引きこもり、及び／または感情の平板化である。処置されるさらなる側面は、社会的関わり量の減少である。5-MeO-DMTを患者に投与して、該患者において社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失、情動的引きこもり、及び／または感情の平板化を軽減または消失させることができる。加えて、社会的関わり量の減少が改善され、すなわち、それが軽減または排除される。

【0094】

社会的／情動的引きこもりまたは離隔に特に関連性がある、MADRS「感情を持てないこと」尺度項目は、周囲への、あるいは通常は喜びを与えてくれる活動への興味が減退していることの主観的な経験を表す。周囲の状況や人々に対し、適切な感情をもって反応する能力が減退している。

【0095】

スコア0は、周囲の状況及び他者に対する正常な興味があることを指し示し、スコア2は、普段なら興味のあることを楽しむ能力の減退を指し示す。周囲の状況に対する興味の喪失と、友人や知人に対する感情の喪失とがある場合、スコア4が割り当てられる。スコア6は、感情的麻痺を体験していること、怒りや深い悲しみ、または喜びを感じる事ができず、身近な親戚や友人を思いやる事が完全にあるいは苦痛なまでにできないことを反映する。

【0096】

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

【0097】

12mg群において、全患者4例にわたるMADRS「感情を持てないこと」項目のスコアを集計すると、ベースラインが16であった。2時間後にはスコアが9に低下し、これは7点または44%の改善に相当する。処置後1日目にはスコアが1に低下し、これは15点または94%の改善に相当する。処置後7日目にはスコアが1に低下し、これは15点または94%の改善に相当する。

【0098】

社会的／情動的引きこもりまたは離隔に特に関連性があるBPRS尺度項目は、「感情を持てないこと」及び「感情鈍麻」である。

【0099】

BPRS「情動的引きこもり」項目は、面接状況において感情的に関わる患者の能力の欠如に関する。可能なスコアは以下の通りである。

1－情動的引きこもりなし。

2－ごく軽度。感情的関与の欠如は、時おり意見を返せないこと、時おり気を取られているように見えること、またはぎこちなく微笑むことによって示されるが、ほとんどの時間、面接者と自発的に関わっている。

3－軽度。感情的関与の欠如は、意見を返せないのが目立つこと、気を取られているよ

10

20

30

40

50

うに見えること、または温かみに欠けることによって示されるが、話を振られると面接者に反応する。

4－中等度。対象の反応がそっけない、目を合わせない、面接者が聞いているかどうかを気にしているように見えない、または精神病性の内容に気を取られている可能性があるため、面接の大半で感情的接触が存在しない。

5－やや重度。「4」と同様であるが、面接の大部分で感情的接触が存在しない。

6－重度。感情的関与を積極的に避ける。往々にして反応しない、または、はい／いいえで返答する（被害妄想だけが原因ではない）。ごくわずかな感情でしか反応しない。

7－最重度。感情的関与を一貫して避ける。反応しない、または、はい／いいえで返答する（被害妄想だけが原因ではない）。面接中に去る場合があるか、またはまったく反応しない。

10

【0100】

BPRS「情動的引きこもり」項目のスコアを集計すると、ベースラインが13であった。3時間後にはスコアが8に低下し、これは5点または38%の改善に相当する。処置後1日目にはスコアが8に低下し、これは5点または38%の改善に相当する。処置後7日目にはスコアが8に低下し、これは5点または38%の改善に相当する。

【0101】

12mg群において、BPRS「情動的引きこもり」項目のスコアを集計すると、ベースラインが13であった。3時間後にはスコアが11に低下し、これは2点または15%の改善に相当する。処置後1日目にはスコアが8に低下し、これは5点または38%の改善に相当する。処置後7日目にはスコアが6に低下し、これは7点または54%の改善に相当する。

20

【0102】

BPRS「感情鈍麻」項目は、顔、声、及び身振りの感情表現の幅が制限されている他に、苦痛を伴う話題について話し合っているときでさえ、著しく無関心または平坦であることに関する。可能なスコアは以下の通りである。

1－感情鈍麻はない。

2－ごく軽度。感情の幅はやや抑えられているかまたは控えめであるが、正常範囲内の適切な表情及び声の調子を示す。

3－軽度。全体的な感情の幅が減弱している、抑えられている、または控えめであり、自発的かつ適切な情動反応が多くない。声の調子がやや単調である。

30

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

5－やや重度。感情の幅が極めて減弱しており、患者は感情や笑顔を示さないか、または苦痛を伴う話題に最小限にしか反応せず、身振りはほとんどなく、表情がめったに変わらない。大半の時間、声の調子が単調である。

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

7－最重度。感情の幅または感情表出が実質的になく、動きが堅い。声の調子がずっと単調である。

40

【0103】

BPRS「感情鈍麻」項目のスコアを集計すると、ベースラインが15であった。3時間後にはスコアが11に低下し、これは4点または27%の改善に相当する。処置後1日目にはスコアが8に低下し、これは7点または47%の改善に相当する。処置後7日目にはスコアが8に低下し、これは7点または47%の改善に相当する。

【0104】

12mg群において、BPRS「感情鈍麻」項目のスコアを集計すると、ベースラインが11であった。3時間後にはスコアが8に低下し、これは3点または27%の改善に相当する。処置後1日目にはスコアが6に低下し、これは5点または45%の改善に相当す

50

る。処置後7日目にはスコアが5に低下し、これは6点または55%の改善に相当する。

【0105】

したがって、社会的／情動的引きこもりまたは離隔に特に関連性がある尺度項目、すなわち、「感情を持っていないこと」(MADRS)、「情動的引きこもり」(BPRS)、及び「感情鈍麻」(BPRS)のスコアは、著しく改善される。本発明者らは、5-MeO-DMTを用いて、患者において、特に精神障害もしくは神経系障害、または睡眠障害、例えば不眠症にも罹患している患者において、社会的／情動的引きこもりまたは離隔を処置することができる結論付けている。

【0106】

結果として、本発明によれば、社会的／情動的引きこもりまたは離隔に苦しむ患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩で処置することにより、社会的／情動的引きこもりまたは離隔が軽減または消失する。

【0107】

活性薬剤

上記の考察から、社会的／情動的引きこもりまたは離隔が、それ自体、顕著な疾患負担を示し、適切な処置を受けるに値することが示される。

【0108】

本発明者らは、注意深く選択された幻覚剤により、社会的／情動的引きこもりまたは離隔の重要な側面の処置が改善され得、病態が全体的に改善され得ると考えた。

【0109】

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。

【0110】

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。

【0111】

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等)との相互作用によっても調節され得る。

【0112】

LSD、シロシビン及びDMT(DMTを含有する、シャーマン用アヤワスカ調合物を使用)等のセロトニン作動性幻覚薬を特定の精神疾患に使用した、最近発表された臨床研究は、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に苦しむ患者における躁病を誘発し得るという報告があり、このことが当該化合物の臨床使用を妨げている可能性がある。

【0113】

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

10

20

30

40

50

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。

10

20

30

40

50

【0114】

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において見られる。

【0115】

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。

【0116】

本発明者らは、5-メトキシ-N, N-ジメチルトリプタミン (5-MeO-DMT) を、療法において使用す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特有の薬理学的プロファイルを有する。

【0117】

5-MeO-DMTは、強力な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。

【0118】

以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、それぞれ、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／高度の親和性を示し、DMT及び5-MeO-DMTは比較的弱い親和性を示す。

【0119】

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、

このうち後者は、3種の化合物のうちで5-HT_{2A}を上回る5-HT_{1A}に対する親和性の差が最も大きい。したがって、5-HT_{2A}結合と比べた5-HT_{1A}結合が、他の2種の化合物と比較して、5-MeO-DMTの全体的な効果においてはるかに大きな役割を果たしている。

【0120】

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の同じ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と関わっているとされ、ドーパミンの作動の増加が躁病と関連付けられている。LSD、シロシビン及びDMTは全て、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。

10

【0121】

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用いて、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））を含む精神障害または神経系障害に罹患している患者において躁病または軽躁病を誘発する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。このような精神障害または神経系障害に罹患している患者は、本発明に従って処置されると、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。

20

【0122】

また、精神作用物質使用に関連した、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。

【0123】

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。

【0124】

またさらに、治療抵抗性のうつ病（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。

30

【0125】

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体験）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、5-MeO-DMTは、急性幻覚効果の持続期間が短い（例えば、経口シロシビン及び経口LSDでの数時間に対し、静脈内注射後5～30分）。こうした5-MeO-DMTの特性は、5-MeO-DMT処置下での安静時ネットワーク（RSN）活性の特異的な変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。

40

【0126】

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。

【0127】

50

したがって、5-MeO-DMTは、上述した5-HT_{1A}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、この受容体に対して作動薬として作用し、高い（ナノモル）結合親和性を示す。

【0128】

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。

【0129】

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。

【0130】

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いて、安静時機能的結合性の分析により、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性の変化が明らかになっている。

【0131】

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により睡眠障害に罹患している患者を処置することが可能になると考

【0132】

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

【0133】

本発明者らはさらに、ネットワークの機能的結合性の「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、否定的思考または睡眠障害等の他の症状または病態に罹患している患者においても、薬効を及ぼすことが可能になると考える。このことは、本明細書で言及される研究において実証された臨床結果によって支持されている。

【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。

【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（6mg、12mg、18mg）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つ

10

20

30

40

50

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の特性により、当該化合物は、特に精神障害または神経系障害に罹患している患者に対する、社会的／情動的引きこもりまたは離隔の処置にとりわけ好適なものとなっている。

【0139】

また、以下でより詳細に考察されるように、5-MeO-DMTの特性により、特定の投薬計画も可能になる。

【0140】

本発明によれば、5-MeO-DMTの同位体バリエーション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、同位体バリエーションの使用もまた企図される。

【0141】

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

【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-ジユウテリオ-2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジメチルエタンアミン、1, 1-ジユウテリオ-2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジメチルエタンアミン、1, 1, 2, 2-テトラジユウテリオ-2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジメチルエタンアミン、及びN, N-ジメチル-2-[5-(トリジユウテリオメトキシ)-1H-インドール-3-イル]エタンアミンが挙げられる。

【0145】

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。なおもさらなる例としては、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。

【0146】

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。

【0147】

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。

【0148】

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。

【0149】

本発明によれば、5-MeO-DMTのプロドラッグ及びかかるプロドラッグの薬学的に許容される塩も使用され得る。このような5-MeO-DMTのプロドラッグは、5-MeO-DMTに代謝性に変換され得る。したがって、5-MeO-DMTまたはその薬

10

20

30

40

50

学的に許容される塩の使用に対する言及がなされる場合、この言及について 5-MeO-DMT プロドラッグまたはその塩に置き換えることができる。

【0150】

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

【0151】

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、ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 の各々は独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、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。

10

【0152】

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、ここで、 R^1 、 R^3 、及び R^4 は、上記のように定義される。

【0153】

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。

20

【0154】

プロドラッグの具体例は、5-MeO-DMT カルボキシー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-1H-インドール-1-カルボキシレートニトリフルオロ酢酸塩）及び 5-MeO-DMT ピバル酸メチル（3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-5-メトキシ-1H-インドール-1-イル)ピバル酸メチル）である。

【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。

30

【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、静脈内投与によって、筋肉内投与によって、または皮下投与によって投与される。これらの経路を介した投与により、迅速な作用発現が保証され得る。最も好ましい投与経路は、静脈内経路を介した、すなわち静脈内注射による投与である。

40

【0159】

5-MeO-DMT は、薬学的に許容される塩、好ましくは臭化水素酸塩として、または注射を介した投与用の製剤の形態で用いることができ、このような製剤のための賦形剤及びビヒクルの例は、当該技術分野において公知である。

【0160】

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）及び適切な投

50

与経路も提供する。

【0161】

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幻覚至高体験の発現が、社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に上で定義した1つ以上の側面に苦しむ患者における5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の治療効果を、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。

【0162】

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

【0163】

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、あまり意味のない幻覚体験（いわゆる「ホワイトアウト」）をもたらし得る、過剰投与のリスクが低減される。さらに、低用量から始めることによって、患者は幻覚体験全般に慣れ、より高い用量で生じるより強烈的な症状に対する準備ができ、それによって、そのようなより高い用量での体験に肯定的な影響が及ぶことになる。また、低用量で処置を開始できるという見通しは、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。

【0164】

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。

【0165】

社会的／情動的引きこもりまたは離隔に苦しむ、本明細書で定義されるような患者は、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処置される。

【0166】

好ましい実施形態において、5-MeO-DMTは単独療法として投与される（すなわち、患者は、社会的／情動的引きこもりまたは離隔に対するいかなる他の処置も受けない）。

【0167】

社会的／情動的引きこもりまたは離隔に苦しむ、本明細書で定義されるような患者に投与される5-MeO-DMTの投薬量は、約1mg～約10mgの範囲、またはその中の範囲の任意の量であり、5-MeO-DMTの薬学的に許容される塩（臭化水素酸塩等）に基づく投与用の製剤の形態で投与され、その重量は、等モル量が使用されると仮定して、記載された5-MeO-DMT遊離塩基の重量から計算され得る。5-MeO-DMTの有用な具体量は、例えば、約1mg、約2mg、約3mg、約4mg、約5mg、約6mg、約7mg、約8mg、約9mg、及び約10mgである。本明細書において、「約1mg～約10mg」等の範囲が示される場合、本発明者は、その範囲内の全ての離散値を企図しており、そのうちのいくつかは具体的に言及されているが、それらの全てが言及されるわけではない（単に簡潔性のため）ことに留意されたい。

【0168】

好ましい実施形態において、社会的／情動的引きこもりまたは離隔に苦しむ、本明細書で定義されるような患者を治療有効量の5-MeO-DMTで処置するための改善された方法は、5-MeO-DMTを投与してから約2時間後までに臨床反応が生じることを含む。

【0169】

好ましい実施形態において、社会的／情動的引きこもりまたは離隔に苦しむ、本明細書で定義されるような患者を治療有効量の5-MeO-DMTで処置するための改善された方法は、臨床反応（5-MeO-DMTを投与してから約2時間後までに生じた臨床反応を含む）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。

10

【0170】

好ましい実施形態において、社会的／情動的引きこもりまたは離隔に苦しむ、本明細書で定義されるような患者を治療有効量の5-MeO-DMTで処置するための改善された方法は、1回超の5-MeO-DMTの用量の投与を含む。

【0171】

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

20

【0172】

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

【0173】

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

30

【0174】

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

【0175】

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

40

【0176】

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

【0177】

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

50

薬量に約 0.25 mg ~ 約 3 mg、好ましくは約 0.5 mg ~ 約 3 mg を加えることによって決定される。例えば、第 1 の投与の投薬量が 1 mg であり、投薬量の増加が 3 mg である場合、先に言及した停止基準のうちの 1 つに達していない限り、第 2 の投与の投薬量は 4 mg となる。好ましくは、第 3 の投与の投薬量は 7 mg となる。

【0178】

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

10

【0179】

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

20

【0180】

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

30

【0181】

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

40

【0182】

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

50

3. 5 mg から選択される投薬量に増加され、その第 1 の処置ブロックにおける最高投薬量が、全ての後続の処置ブロック及びそれらの後続の処置ブロック内の投与についての投薬量として使用される。第 1 の処置ブロックにおける第 1、第 2、及び第 3 の投与に有用な具体量は、例えば、約 1 mg、約 2 mg、及び約 3 mg である。

【0183】

5-MeO-DMT の薬学的に許容される塩が、上記の投与計画の全てにおいて使用されることが好ましく、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計算され得ることが理解される。

【0184】

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。

【0185】

患者における「幻覚至高体験」の発現は、30 項目の改訂版神秘的体験質問票 (MEQ-30) 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い) の各々において、可能な最大スコアの少なくとも 60 % を達成することによって同定され得る (Barrett FS, J Psychopharmacol. 2015; 29 (11): 1182-90 に記載されている通り)。

【0186】

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

【0187】

本発明に従って、患者における「幻覚至高体験」の発現は、至高体験スケール (PES) の総スコア (幻覚至高体験質問票 (PPEQ) と呼ばれる) 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 で採点した回答を平均したものである。

【0188】

社会的／情動的引きこもりまたは離隔及び睡眠障害の処置

睡眠障害とは、特発性であれ、例えば精神障害または神経系障害等の医学的状態の関連において生じるものであれ、睡眠の質、タイミング、または持続期間に影響を及ぼす病態を指す。睡眠障害は、人が起きている間にその人が適切に機能する能力に影響を与え、否定的感情の高さと肯定的感情の低さのパターンと関連付けられている。

【0189】

2 つの基本的な睡眠の種類: 急速眼球運動 (レム) 睡眠及びノンレム睡眠が存在する。ノンレム睡眠は、4 段階 (I ~ IV) に分類され得る。これらのノンレム段階は、睡眠の深さの増加に対応する。ノンレム睡眠及びレム睡眠は、毎晩、4 ~ 5 回のヒトの正常な睡眠サイクルの各々の期間中に交互に生じる。夜のより早い時間帯の間、ノンレム睡眠はより深く、特に最初の睡眠サイクル内で、不釣り合いに多くの時間を占める。夜が進むにつれて、ノンレム睡眠は浅くなり、各サイクルのより多くがレム睡眠に割り当てられる。

【0190】

正常で健常な睡眠は、上記で概説したような異なる相からなり、これらの相は、夜を通して連続的で厳密に制御された順序で進行する。

【0191】

この厳密な制御が崩れると、睡眠障害が生じる。

【0192】

よく見られる睡眠障害の形態は、入眠及び睡眠維持障害 (不眠症)、過剰傾眠障害 (過眠症)、睡眠覚醒スケジュール障害 (概日リズム障害)、睡眠、睡眠段階、または不完全

10

20

30

40

50

覚醒に関連する機能障害（睡眠時随伴症）、睡眠中の呼吸障害によって特徴付けられる障害（睡眠関連呼吸障害）、ならびに睡眠中の異常運動によって特徴付けられる障害（睡眠関連運動障害）を包含する。広義には、疲労もまた睡眠障害とみなされ得る。

【0193】

不眠症は、人々が眠りにつくことまたは眠り続けることが困難になる睡眠障害である。不眠症を有する人々は、眠りにつくことが難しい；夜中によく目が覚め、再び眠りにつくのが難しい；朝早すぎる時間に目が覚める；十分に眠れた感じがしない；及び／または睡眠不足のため日中に疲労、眠気、気分、集中力の問題、仕事もしくは運転中の事故等の少なくとも1つの問題を有する。

【0194】

過眠症は、日中の過度の眠気、及び／または長時間の夜間睡眠によって特徴付けられる。睡眠酩酊もまた、過眠症の患者に見られる症状である。睡眠酩酊は、睡眠から覚醒への移行が困難なことである。睡眠酩酊を体験している個人は、目覚めたときの混乱、失見当識、緩慢さ、及び繰り返し眠りに戻ることを報告する。

【0195】

概日リズム障害は、個人の体内概日リズムの変化による、または個人の概日リズムと仕事もしくは社会の所望もしくは所要のスケジュールとの間のずれによる、慢性または再発性の睡眠障害によって特徴付けられる。この同期不全は、一過性または持続性であり得る。結果として起こる臨床像は、不眠症及び過眠症の両方の要素を組み合わせたものである。睡眠期間は通常、短縮及び中断され、所望の覚醒状態の間のパフォーマンスは支障をきたし、規則的な睡眠スケジュールに復帰する一時的な機会は不成功に終わる。

【0196】

睡眠時随伴症は、入眠前、睡眠中、または睡眠と覚醒状態との間の覚醒期間中に人々が体験する、異常な行動または生理的活動（夢遊病または悪夢等）によって特徴付けられる種々の形態の睡眠障害を表す。特性、重症度、及び頻度の点でかなりのばらつきがある。睡眠時随伴症は、睡眠の質を低下させる場合がある。

【0197】

睡眠関連呼吸障害は、睡眠中の異常で困難な呼吸によって特徴付けられる。呼吸は、呼吸筋及び脳の協調活動に大きく依存する複雑なプロセスである。睡眠及び血液中の酸素と二酸化炭素のバランスに対する潜在的に重篤な影響を伴って、これらの睡眠障害は、慢性のいびき、睡眠時無呼吸、睡眠関連低換気及び／または低酸素血症として現れる。これらの障害のうちのいくつかにおいて、呼吸は起きている間も異常である。気流の減少は、微小覚醒または目覚めを伴う間欠的低酸素症につながり、睡眠の断片化及び日中の過度の眠気を引き起こす。炎症及び内皮機能障害が結果として起こり、血管弾性を低下させ、凝固を増加させることにより個人をアテローム性動脈硬化症の危険にさらす場合があり、これが酸素化の低下と共に、心臓及び脳の損傷を引き起こし得る。

【0198】

睡眠関連運動障害においては、比較的単純で通常は常同的な反復運動が睡眠または入眠を妨げる。これらのうち最もよく見られるのは、下肢静止不能症候群（RLS）及び周期性四肢運動障害（PLMD）である。

【0199】

疲労は、休息または睡眠では解消しない疲れた状態を説明する。疲労は、通常は個人の身体的または精神的資源の衰弱または枯渇として体験され、作業能力の低下及び刺激に反応する効率の低下によって特徴付けられる、極度の疲労感、無気力感、またはエネルギーが低下した感覚である。疲労は、精神的または身体的な労作期間の後には普通であるが、ときには健康異常の症状としてこのような労作の不在下で生じる場合もある。

【0200】

適切な睡眠の量または質が確保できないと、人格変化につながる場合があり、既存の精神疾患を悪化させるだけでなく、精神疾患の発症の誘因ともなり得る。睡眠障害はまた、睡眠不足が孤独感の増加及び社会的交流の意欲の低下につながるため、社会的引きこも

10

20

30

40

50

りにもつながり得る。短い睡眠時間は、気分障害の確率を55%増加させる。快感消失は、睡眠不足が気分に影響を及ぼす主要な症状及び機構である。さらに、不眠はまた、肥満、糖尿病及び心疾患の発症の一因となることによって人生に悪影響を及ぼし得る。

【0201】

睡眠障害の処置は、種類及び根本的な原因に応じて様々である。良好な睡眠衛生、健全な睡眠環境、及び一貫した睡眠覚醒スケジュールの維持が多くの場合、第一選択処置とみなされる。奏功しない場合、処置は薬物療法または心理療法も伴う。

【0202】

利用可能な処置が全ての患者で奏功するわけではなく、副作用と関連付けられる場合があり、及び／または妥当な処置効果を達成するために長期間にわたる処置を必要とする場合がある。

【0203】

精神障害または神経系障害に関連する睡眠障害に罹患している患者において、精神障害または神経系障害の既知の処置は、必ずしも睡眠障害を改善するわけではない。

【0204】

例えば、睡眠障害は、うつ病等の精神障害に頻繁に関連する。しかしながら、うつ病の処置は必ずしも、付随する睡眠障害の改善につながるわけではない。ほとんどの抗うつ薬は、睡眠アーキテクチャに影響を及ぼすことが判明しているが、いくつかの抗うつ薬クラスが睡眠を改善する一方で、他の抗うつ薬は睡眠障害を引き起こす場合がある (Hutka et al. Association of Sleep Architecture and Physiology with Depressive Disorder and Antidepressants Treatment. Int J Mol Sci. 2021 Jan 29; 22(3): 1333., Abstract)。

【0205】

睡眠を評価するために、睡眠時間、睡眠アーキテクチャ、睡眠潜時、ならびに夜間を通した覚醒頻度及び覚醒時間等のパラメータを測定することができる。睡眠ポリグラフ検査、アクチグラフ検査、及び睡眠潜時の判定を含めた客観的方法を用いて、または自己申告式測定(質問票)により、定量的メトリクスを測定してもよい。

【0206】

睡眠ポリグラフ検査は、専門の臨床施設で患者を終夜監視することを必要とする技法である。眼球運動、脳及び筋肉の活動、呼吸努力及び気流、血中酸素濃度、体位及び体の動き、いびき、ならびに心拍数を含めた、様々な機能が夜間を通して測定される。

【0207】

睡眠潜時は、反復睡眠潜時検査(MSLT)によって測定することができる。この検査は、複数回の検査的仮眠にわたってその人が眠りにつくまでにどれ程の時間がかかるかを判定するための客観的な測度を提供する。平均睡眠潜時およそ10分は正常とみなされ、8分未満は睡眠障害を示す。付随する脳活動の分析が、睡眠障害のさらなる診断を補助し得る。

【0208】

睡眠評価質問票は、共存症及び薬の使用等の睡眠の質に影響を及ぼし得る他の要因に加えて、睡眠の深さ、奮起困難、及び熟睡感の知覚等の睡眠の質の構成要素の評価を捕捉する。

【0209】

睡眠の定量的な測度が正常値であるにもかかわらず、睡眠不満はしばしば持続し得るため、睡眠体験の定性的な側面の評価は重要である。

【0210】

質問票は、複雑な臨床的問題の迅速で正確な評価を容易にするだけでなく、それらは患者の進歩を追跡するのもにも役立つ可能性がある。したがって、患者により記入される自己申告式睡眠質問票は、臨床実務における睡眠障害の評価のための重要な柱である。

【0211】

10

20

30

40

50

種々の睡眠の質に関する指標が知られている。以下の指標は、それぞれ、睡眠全般を評価するための質問票、ならびに特に不眠症、過眠症、概日リズム障害及び睡眠時随伴症を評価するための質問票の例を含む。しかしながら、本発明は、特定の指標または質問票の使用に限定されない。

【0212】

睡眠の質は一般に、例えば、睡眠の質尺度（Sleep Quality Scale）（SQS）及びSleep-50質問票により評価することができる。

【0213】

睡眠の質尺度（SQS）は、様々な患者及び研究集団において睡眠の質を評価するのに好適な、一般的で効率的な測度を達成するための包括的な評価ツールである。注意、集中困難または記憶の問題等の日中の症状に関する個々の質問（項目15、「睡眠不足のため考えることが難しい」、項目19「睡眠不足のため仕事で間違いを犯す」、項目21「睡眠不足のため物忘れをしやすくなっている」、項目22「睡眠不足のため仕事で集中することが難しい」）、睡眠後の回復、入眠及び睡眠維持の問題、起床困難、ならびに睡眠満足度が、0（「めったにない」）～3（「ほとんどいつも」）で採点され得、スコアが高いほど、睡眠問題がより深刻であることを指し示す。

【0214】

SLEEP-50質問票は、一般集団において様々な種類の睡眠障害についてスクリーニングするように設計された50項目からなる。この尺度は、睡眠に関連する最もよく見られる障害及び不満のうちのいくつか、ならびに睡眠時無呼吸、不眠症、ナルコレプシー、下肢静止不能／周期性四肢運動障害、概日リズム睡眠障害、夢遊病、悪夢、睡眠に影響を及ぼす要因、及び日常の機能に対する睡眠不満の影響等の診断に必要とされる要因を反映する9つの下位尺度からなる。各項目について、回答者は、1（「まったく当てはまらない」）～4（「非常に当てはまる」）の範囲の尺度を与えられ、当該陳述が前月または別の適切な想起期間にわたる自分の体験にどの程度一致しているかを示すよう求められる。

【0215】

質問票は、睡眠障害の診断のために、特定の下位尺度（例えば、不眠症）がある特定のカットオフポイントを超えるだけでなく、下位尺度の影響も必要とする（Spoormaker et al. Initial validation of the SLEEP-50 questionnaire. Behav Sleep Med. 2005; 3(4):227-46., table 4（最適なカットオフ値及び採点手順について））。

【0216】

処置の成功は、(i) スコアの低下によって、好ましくは(ii) カットオフ値を下回るまでの低下によって指し示される。

【0217】

睡眠障害を評価する一般的な質問票は、ピッツバーグ睡眠質問票である。他の手段は、不眠症重症度指標及びEspie睡眠障害質問票である。

【0218】

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。

【0219】

自己評価式の19の質問は、睡眠時間及び睡眠潜時の推定、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) 主観的な睡眠の質、(2) 睡眠潜時、(3) 睡眠時間、(4) 常習的な睡眠効率、(5) 睡眠障害、(6) 睡眠薬の使用、(7) 日中の活動障害。

【0220】

各構成要素は、0～3のスコアが割り当てられる。スコアが高いほど、睡眠障害がより深刻であることを指し示す。ピッツバーグ睡眠質問票の採点方法の詳細は、Buysse et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index : a new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry Res. 1989 May ; 28 (2) : 193-213の付録で見ることができる。

【0221】

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。総合スコア>5は、患者が少なくとも2つの領域で重度の困難を有しているか、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指し示す。

【0222】

PSQIを用いて処置成績を評価する場合、処置の成功は、(i)スコアの低下によって、好ましくは(ii)5以下までの低下によって指し示される。

【0223】

不眠症重症度指標 (ISI) は、主観的な睡眠の質、症状の重症度、睡眠についての主観的な満足度、不眠症が日常の機能を妨げている程度 (項目3、「あなたの睡眠問題が日常の機能 (例えば、日中の疲労、仕事／日常の雑務で機能する能力、集中力、記憶、気分等) をどの程度妨げていると考えますか。」、自分の不眠症が他者と比較してどれほど顕著であると回答者が感じるか、及び睡眠問題によって引き起こされる全体的な苦悩のレベルに関する5項目の質問票である。個々の回答は、0 (=なし) ~ 4 (=非常に) で採点され得、総スコアが高いほど、より重度の不眠症に相当する。総スコア0~7は「臨床的に重要な不眠症なし」を指し示し、8~14は「閾値下不眠症」を意味し、15~21は「臨床的不眠症 (中等度の重症度)」であり、22~28は「臨床的不眠症 (重度)」を意味する (A. Shahid et al. (eds.), STOP, THAT and One Hundred Other Sleep Scales, Springer Science+Business Media, LLC 2012、Bastien et al. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. Sleep Med. 2001 Jul ; 2 (4) : 297-307)。

【0224】

ISIの通常の想起期間は2週間であるが、本明細書では他の適切な想起期間もまた使用され得る。

【0225】

処置の成功は、(i)スコアの (例えば、>7点、特に>8点の) 低下によって、好ましくは(ii)臨床的に重要な不眠症に対するカットオフ値を下回るまでの低下によって指し示される。

【0226】

睡眠不安尺度 (Sleep Preoccupation Scale) (SPS) は、不眠症を有する患者における日中の認知を評価するように設計された、22項目の自己申告式尺度である。研究者らは、睡眠の乱れを処置しようとする際に夜間の思考及びとらわれに頻繁に焦点を当ててきたが、睡眠に関する日中の信念が不眠症の経験において同等に重要であり得ることを示唆する研究が増えつつある。SPS項目では、2つの別個の領域：睡眠不足による認知面及び行動面の結果 (例えば、否定的思考及び知覚)、及び感情面の結果 (例えば、心配及び苦悩) を評価する。このツールは、患者において睡眠問題の原因を特定し、処置しようとする医師に特に有用であり得る。

【0227】

Espie 睡眠障害質問票 (SDQ) では、不眠症の主観的な経験を評価する。不穏状態／激越、精神過剰反応、不眠症による結果、及び睡眠準備不足についての評価をもって、SDQは、睡眠問題の源に関する信念を特に関心対象とする。回答者は、5段階の尺度を用いて、不眠症に関するある特定の陳述がどれ程頻繁に自分の経験を表しているかを指し示す。1は「正しいことは一度もない」を意味する一方で、5は「正しいことが非常によくある」を意味する。スコアが高いほど、不眠症の原因及び相関する要因に関する機能不全の信念がより多くあることを示す (A. Shahid et al., loc. cit., Espie et al. Insomniacs' attributions. psychometric properties of the Dysfunctional Beliefs and Attitudes about Sleep Scale and the Sleep Disturbance Questionnaire. J Psychosom Res. 2000 Feb; 48 (2) : 141-8)。

10

【0228】

処置の成功は、スコアの低下によって指し示される。

【0229】

過眠症または傾眠過剰症は、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。

【0230】

エプワース眠気尺度 (ESS) では、全体的な日中の眠気を評価する。質問票は、比較的不活動状態にあるとき (午後の仮眠または渋滞で止まった車に乗っている等) を表す8つの異なる状況で眠ってしまう可能性がどれ程あるかを評価するように回答者に求める。0~3 (0が「うとうとする可能性はほとんどない」を意味し、3が「うとうとする可能性が高い」を意味する) の尺度を用いて、回答者は、自分が眠ってしまう可能性を評価する。採点は0~24の範囲であり、スコアが高いほど、日中の眠気の重症度は高い。カットオフスコア10は、日中の眠気が臨床的な可能性のあるレベルであるとして同定する (A. Shahid et al., loc. cit. Johns et al., A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. Sleep, 1991 Dec; 14 (6) : 540-5)。

20

【0231】

処置の成功は、(i) スコアの低下によって、好ましくは (ii) 10以下までの低下によって指し示される。

30

【0232】

スタンフォード眠気尺度は、特定の瞬間における眠気を評価する、眠気の主観的な測定法である。この尺度は、ただ1つの項目からなり、7つの陳述のうち、自分が現在感じる眠気のレベルを最もよく表す1つを選択するように回答者に要求する。眠気のレベルを評価するために、1 (=やる気があり、活発で、頭がさえていて、眠くない感じ) ~7 (=まどろんでいる、起きていられない、すぐに眠ってしまいそうだ) の尺度が使用される (A. Shahid et al., loc. cit., Hoddes et al. The development and use of the Stanford sleepiness scale (SSS). Psychophysiology, 1972, 9, 150)。

40

【0233】

処置の成功は、スコアの低下によって指し示される。

【0234】

睡眠時随伴症は、パリ覚醒障害重症度尺度 (Paris Arousal Disorders Severity Scale) (PADSS) によって評価することができる。

【0235】

パリ覚醒障害重症度尺度 (PADSS) は、睡眠時随伴症行動を列挙し、それらの頻度

50

を評価する自己評価尺度であり、結果の評価を含む (Arnulf et al. A scale for assessing the severity of arousal disorders. Sleep. 2014 Jan 1; 37 (1) : 127-36)。

【0236】

処置の成功は、(i) スコアの低下によって、好ましくは(ii) カットオフ値を下回るまでの低下によって指し示される。

【0237】

睡眠関連呼吸障害を評価する一般的な質問票は、ベルリン質問票である (A. Shahid et al., loc. cit., Netzer et al., Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. Ann Intern Med. 1999 Oct 5; 131 (7) : 485-91)。

10

【0238】

処置の成功は、スコアの低下によって指し示される。

【0239】

睡眠関連運動障害を評価する一般的な質問票は、国際下肢静止不能症候群研究グループ評価尺度である (A. Shahid et al., loc. cit., Walters et al., International Restless Legs Syndrome Study Group 2003. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. Sleep Medicine 4 (2), pp. 121-132)。

20

【0240】

処置の応答は、スコアの低下によって評価することができる。

【0241】

疲労は、例えば FACES (疲労、エネルギー欠乏、意識、エネルギー、眠気) によって一般的に評価される。

【0242】

FACES (疲労、エネルギー欠乏、意識、エネルギー、眠気) 評価尺度は、疲れ、眠気、及び疲労を区別するための 50 項目のチェックリストである。回答者は、0 (「まったく当てはまらない」) ~ 3 (「非常に当てはまる」) の範囲の尺度を使用して、自分が前の週または別の適切な想起期間にわたって各感覚またはエネルギー状態を経験した程度を指し示す。エネルギー下位尺度に属する項目を除いて、スコアが高いほど、疲れまたは疲労がより深刻な状態であることを指し示す (A. Shahid et al., loc. cit., Shapiro et al., Development of an adjective checklist to measure five FACES of fatigue and sleepiness. Data from a national survey of insomniacs. J Psychosom Res. 2002 Jun; 52 (6) : 467-73)。

30

【0243】

有効な処置により、疲れ及び／または疲労における採点が低下し、及び／またはエネルギー下位尺度の採点が増加する。

【0244】

処置の応答は、睡眠ポリグラフ検査もしくはアクチグラフ検査等の上述の定量的測定、及び／または上述の質問票の使用によって評価することができる。それぞれの睡眠尺度に応じて、総スコアにおけるそれぞれ顕著な低下もしくは増分、またはそれぞれ出現率、頻度、及び日常の機能に対する影響の顕著な低下は、睡眠障害の処置により誘導される改善を指し示す。

40

50

【0245】

使用され得る社会的／情動的引きこもりもしくは離隔またはその側面を評価する一般的な試験は、例えば、スナイスーハミルトン喜び尺度（SHAPS）、次元快感消失評価尺度（DARS）及びDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人である。

【0246】

病態生理及び働いている潜在的な代償機構の理解を向上させるために、睡眠障害を有する患者において安静時fMRIが広く適用されている。

【0247】

不眠症、過眠症、概日リズム障害、睡眠時随伴症、睡眠関連呼吸障害及び睡眠関連運動障害において、安静時ネットワークの変化が見られ得る。

【0248】

不眠症の患者においては、デフォルトモードネットワーク（DMN）内、ならびに情動刺激及び感覚刺激の検出及び統合と関わっているとされる顕著性ネットワーク内で、機能不全の結合性が観察される。研究により、これらのネットワークが情動状態及び身体状態を統合する必要不可欠な領域を含み、他の脳領域との機能不全の結合性が患者の警戒、主観的な苦悩、及び睡眠継続性不良の根底にあり得ることが示唆されている。

【0249】

例えば、健常な対象における睡眠不足は、デフォルトモードネットワーク、背側注意ネットワーク、及び顕著性ネットワーク内及び／またはそれらの間の機能的結合性の変化につながり、これらの脳の機能的結合性の変化は、アルツハイマー病を有する患者の脆弱性パターンにある程度似ている。

【0250】

過眠症の患者においては、デフォルトモードネットワークが影響を受けている。例えば、特発性過眠症において、特有のDMNハブである楔前部及び内側前頭前野が顕著な変化を示し、DMNにおける機能的結合性は、自己申告による眠気重症度と相関がある。

【0251】

夜勤看護師と日勤看護師との間の差異を調査する研究により、概日リズムのリズム障害が、睡眠調節、ならびに応答性及び注意力等の認知機能に関与する小脳における安静時機能変化に寄与することが明らかになっている。さらに、DMNの機能的結合性は、早い概日表現型及び遅い概日表現型において根本的に異なる。他の形態の睡眠障害と同様に、概日リズム障害は、脳の機能的結合性の変化をもたらし得る。概日リズム障害を伴う種々の疾患において安静時の脳の機能的結合性の変化が報告されている。

【0252】

睡眠時随伴症のイベントの間に脳機能画像法を実施することは技術的に困難であるが、ノンレム睡眠中の睡眠時随伴症を表す覚醒障害において楔前部の差異が観察されている。

【0253】

楔前部は、視覚、聴覚、及び体性感覚情報の分析及び統合ならびに動作の監視に関与する。楔前部は、DMNの小領域である。したがって、睡眠時随伴症を有する患者においては、デフォルトモードネットワークが影響を受けている。

【0254】

閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）等の睡眠関連呼吸障害に罹患している患者における安静時fMRI研究により、OSA脳損傷の主因のうちのいくつかである、酸化ストレス、間欠的低酸素症、低炭酸ガス血症及び高炭酸ガス血症、ならびに睡眠断片化への長期的曝露が、とりわけ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、顕著な全体的及び局所的結合欠陥につながり得ることが実証されている。

【0255】

例えば睡眠中の周期性四肢運動等の、睡眠関連運動障害は、デフォルトモードネットワークの小領域である前頭前野の運動制御経路の変化によって反映される。また、小脳及び視床の活動が、赤核及び脳幹における追加の活性化を伴って観察され得る。

10

20

30

40

50

【0256】

多くの事例では、睡眠調節に關与する安寧時ネットワークはまた、社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも關与する。したがって、本發明によれば、本發明による療法によってこれらのネットワークに影響を及ぼすことにより、睡眠障害の改善がもたらされ、処置を受ける患者が社会的／情動的引きこもりまたは離隔に苦しむ場合は、社会的／情動的引きこもりまたは離隔の改善もまたもたらされよう。

【0257】

TRDまたは産後うつ病（PPD）に罹患している患者の研究からの臨床データは、睡眠障害が成功裏に処置され得ることを裏付ける。

【0258】

5-MeO-DMTの投与を伴ったこの研究では、とりわけMADRS「睡眠減少」項目（不眠症を反映する）が評価された。

【0259】

MADRS「睡眠減少」項目は、健常時の対象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経験を表す。対象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。

【0260】

個別化投与計画を受けている試験群において、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。処置してから1日目（処置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。処置後7日目にはスコアが9に低下し、これは16点または64%の改善に相当する。

【0261】

12mg群において、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。処置後1日目にはスコアが10に低下し、これは2点または17%の改善に相当する。処置後7日目にはスコアが6に低下し、これは6点または50%の改善に相当する。

【0262】

したがって、睡眠障害に特に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。本發明者らは、5-MeO-DMTを用いて、睡眠障害、特に精神障害または神経系障害に罹患している患者を処置することができると結論付けている。

【0263】

睡眠障害、特に不眠症に罹患しており、かつ関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔に苦しむ患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩で処置することにより、社会的／情動的引きこもりまたは離隔が軽減または消失すると共に、睡眠障害、特に不眠症の改善がもたらされる。

【0264】

睡眠障害、特に不眠症に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔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日目に認められる。

【0265】

睡眠障害、特に不眠症に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔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2時間後までに生じる。睡眠障害、特に不眠症に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6

10

20

30

40

50

日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0266】

睡眠障害、特に不眠症に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくともスナイスーハミルトン喜び尺度（SHAPS）のスコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

10

【0267】

睡眠障害、特に不眠症に罹患している患者における、少なくともスナイスーハミルトン喜び尺度（SHAPS）のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。睡眠障害、特に不眠症に罹患している患者における、少なくともSHAPSのスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

20

【0268】

代替的に、または追加的に、睡眠障害、特に不眠症に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくとも次元快感消失評価尺度（DARS）のスコアにおける改善によって反映される。

【0269】

睡眠障害、特に不眠症に罹患している患者における、少なくとも次元快感消失評価尺度（DARS）のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じる。睡眠障害、特に不眠症に罹患している患者における、少なくともDARSのスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

30

【0270】

代替的に、または追加的に、睡眠障害、特に不眠症に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

40

【0271】

睡眠障害、特に不眠症に罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナ

50

リティ障害評価（PID-5）－成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。睡眠障害、特に不眠症に罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

10

【0272】

代替的に、または追加的に、睡眠障害、特に不眠症に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもり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日目の、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

20

【0273】

睡眠障害、特に不眠症に罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもり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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。睡眠障害、特に不眠症に罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもりの軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

30

【0274】

上記で示したように、社会的／情動的引きこもりまたは離隔は、睡眠障害、特に不眠症に罹患している患者において重要な側面である。したがって、社会的／情動的引きこもりまたは離隔の改善により、睡眠障害、特に不眠症の改善もまたもたらされよう。社会的／情動的引きこもりまたは離隔はさらに、睡眠障害の他の側面にも影響を及ぼすため、本発明者らは、社会的／情動的引きこもりまたは離隔の改善が、睡眠障害、特に不眠症の全体的な改善にも追加的に寄与するであろうと結論付けている。

40

【0275】

関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における特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段階低下することを意味する。好ましくは、CGI-Sは少なくとも2段階低下する、及び／またはスコア0まで低下する。特に好ましいのは、CGI-Sが少なくとも3段階低下する、及び／またはスコア0まで低下する場合である。

【0276】

50

関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるような特発性睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容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日目に認められる。

【0277】

関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるような関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における特発性睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間後までに生じる。関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるような特発性睡眠障害における改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

10

【0278】

ある実施形態において、関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるような特発性睡眠障害における改善は、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日目に認められ、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

【0279】

関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における特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「かなり改善した」のスコアによって反映されるような睡眠障害における改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間後までに生じる。

【0280】

関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における特発性睡眠障害の場合、CGI-IスコアまたはPGI-Iスコアにおける、少なくとも「かなり改善した」のスコアによる低下によって反映されるような睡眠障害における改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

30

【0281】

関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における特発性睡眠障害の場合の改善はまた、上記で示したような睡眠の質または量の変化を反映する任意の他の尺度、例えばピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）によって評価されてもよい。

【0282】

PSQIを用いて処置成績を評価する場合、処置の成功は、（i）スコアの低下によって、好ましくは（ii）5以下までの低下によって指し示される。

【0283】

40

関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、PSQI総合スコアの低下、特に5以下までの低下によって反映されるような特発性睡眠障害における改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点から評価時点までにわたる。関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、PSQI総合スコアの低下によって反映されるような特発性睡眠障害におけるこのような改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点から評価時点までにわたる。

50

【0284】

関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、P S Q I 総合スコアの低下によって反映されるような特発性睡眠障害の改善は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容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日目に認められ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点から評価時点までにわたる。

【0285】

社会的／情動的引きこもりまたは離隔及び睡眠障害、特に不眠症は、精神障害及び神経系障害と密接に関連付けられている。社会的／情動的引きこもりまたは離隔及び睡眠障害、特に不眠症は両方とも、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）、双極性障害（BD）（双極Ⅰ型障害及び双極Ⅱ型障害等）、産後うつ病（PPD）、季節性感情障害及び持続性抑うつ障害；不安障害、例えば、全般性不安障害（GAD）及び社交不安障害（SAD）；強迫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、慢性疼痛及び線維筋痛症；精神作用物質使用による精神及び行動の障害、例えば、物質使用障害（SUD）；精神病性障害、例えば、統合失調症；認知症、例えば、アルツハイマー型認知症（AD）；レビー小体型認知症（DLB）；血管性認知症及び前頭側頭型認知症（FTD）；パーキンソン病（PD）；摂食障害；自閉症スペクトラム障害（ASD）；注意欠陥多動性障害（ADHD）；パーソナリティ障害、例えば、統合失調型パーソナリティ障害及び境界性パーソナリティ障害（BPD）等の精神障害または神経系障害において生じる。

【0286】

また、社会的／情動的引きこもりまたは及び睡眠障害、特に不眠症は両方とも、外傷性脳損傷（TBI）等の関連する精神異常または神経系異常につながる医学的健康異常においても生じる。

【0287】

本発明による処置により、社会的／情動的引きこもりまたは離隔及び睡眠障害、特に不眠症の両方の改善がもたらされ、さらに、関連する精神障害または神経系障害（これらの例は上記に列挙される）の改善がもたらされよう。

【0288】

社会的／情動的引きこもりまたは離隔ならびに精神障害及び神経系障害の処置
精神障害または神経系障害に関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔に苦しむ患者において、本発明による社会的／情動的引きこもりまたは離隔の処置により、社会的／情動的引きこもりまたは離隔が関連する病態の改善がもたらされる。

【0289】

社会的／情動的引きこもりまたは離隔は、個人が罹患している場合がある任意の他の病態、障害、または症状から独立した処置に値する病態とみなされ得るが、いくつかの精神障害及び神経系の障害は、社会的／情動的引きこもりまたは離隔に関連する。注目すべきことに、社会的／情動的引きこもりまたは離隔と精神障害との間の関係は、双方向性である。精神障害は、患者の情動状態に社会的／情動的引きこもりまたは離隔を有し得るだけでなく、社会的／情動的引きこもりまたは離隔もまた、精神障害または神経系障害の発現、進行及び予後に寄与する要因であり得る。

【0290】

多くの事例では、社会的／情動的引きこもりまたは離隔に関与する安静時ネットワークはまた、上記に列挙した病態にも関与する。

【0291】

5-MeO-DMTは、安静時ネットワークの確立された機能的結合性パターンを妨害する能力を有する。この妨害は、ネットワークが再結合するときに、病的な不適切に結合した脳内結合のリセットにつながる。新たな健常な機能的結合性が確立され、効果が持続する。

【0292】

うつ病エピソードによって特徴付けられる障害

うつ病エピソードによって特徴付けられる障害がいくつか存在する。

【0293】

うつ病エピソードは、抑うつ気分及び／またはほとんどの活動における喜びの喪失の期間である。

【0294】

例えば、DSM-Vによれば、大うつ病エピソードは、同じ2週間の期間中に存在している5つ以上の症状によって特徴付けられ、以前の機能からの変化を表し、これらの症状のうちの少なくとも1つは、(1)抑うつ気分、または(2)興味もしくは喜びの喪失のいずれかである。

10

【0295】

うつ病エピソードによって特徴付けられる障害に罹患している患者は、治療抵抗型の障害に罹患している場合がある。

【0296】

うつ病エピソードによって特徴付けられる障害に罹患している患者はまた、社会的／情動的引きこもりまたは離隔に苦しんでいる場合が多い。

【0297】

社会的／情動的引きこもりまたは離隔は、うつ病エピソードによって特徴付けられる障害に対する診断基準として含まれる。それはMADRSまたはBPRSの判定の一部として評価され得る。

20

【0298】

モントゴメリー・アスベルグうつ病評価尺度(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項目の診断質問票である。MADRSスコアが高いほど、抑うつがより重度であることを指し示す。

【0299】

項目は、外見に表出される悲しみ、言葉で表現された悲しみ、内的緊張、睡眠減少、食欲減退、集中困難、制止、感情を持てないこと、悲観的思考、自殺思考であり、各項目には0～6のスコアが与えられる。総合スコアは0～60の範囲である。

【0300】

MADRS「感情を持てないこと」項目は、周囲への、あるいは通常は喜びを与えてくれる活動への興味が減退していることの主観的な経験を表す。周囲の状況や人々に対し、適切な感情をもって反応する能力が減退している。周囲の状況及び他者に対する正常な興味がある場合、0と評価される。普段なら興味のあることを楽しむ能力の減退がある場合、1、2、または3と評価され、周囲の状況に対する興味の喪失、友人や知人に対する感情の喪失がある場合、3、4、または5と評価され、感情的に麻痺している経験、怒りや深い悲しみ、または喜びを感じることができず、身近な親戚や友人を思いやることが完全にあるいは苦痛なまでにできない場合、6と評価される。

30

【0301】

簡易精神症状評価尺度(BPRS)の「情動的引きこもり」項目は、面接者及び面接者の状況と関わる能力の欠如を表す。面接者は、患者が、面接状況で他者と感情的に接触することができない印象を与える程度のみを評価する。

40

【0302】

BPRS「感情鈍麻」項目は、情動的トーンの低下、正常な感情または関与の明らかな欠如を表す。

【0303】

うつ病エピソードによって特徴付けられる障害に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりもしくは離隔またはその側面(快感消失等)は、例えば、スナイス－ハミルトン喜び尺度(SHAPS)または次元快感消失評価尺度(DARS)またはDSM-5のパーソナリティ障害評価(PID-5)－成人を用いて評価することができる。

50

【0304】

うつ病エピソードによって特徴付けられる障害に罹患している患者においては、処理、調節、情動的記憶；反芻に関連する認知過程；集中力及び生理学的覚醒の低下と関わっているとされるいくつかの脳領域内及び／またはそれらの間で機能的結合性の変化が観察される。

【0305】

うつ病エピソードによって特徴付けられる障害（治療抵抗型の障害を含む）に罹患しており、かつ関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔に苦しむ患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩で処置することにより、社会的／情動的引きこもりまたは離隔が軽減または消失すると共に、うつ病エピソードによって特徴付けられる障害の改善がもたらされる。

10

【0306】

うつ病エピソードによって特徴付けられる障害に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔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日目に認められる。

【0307】

うつ病エピソードによって特徴付けられる障害に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔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2時間後までに生じる。うつ病エピソードによって特徴付けられる障害に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

20

【0308】

うつ病エピソードによって特徴付けられる障害に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に感情を持てないこと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日目の、少なくともMADRS「感情を持てないこと」項目のスコアにおける改善によって反映される。

30

【0309】

うつ病エピソードによって特徴付けられる障害に罹患している患者における、MADRS「感情を持てないこと」項目のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に感情を持てないこと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2時間後までに生じる。うつ病エピソードによって特徴付けられる障害に罹患している患者における、MADRS「感情を持てないこと」項目のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

40

【0310】

代替的に、または追加的に、うつ病エピソードによって特徴付けられる障害に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に情動的引きこもり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日目の、少なくともBPRS「情動的引きこもり」項目のスコアにおける改善によって反映される。

【0311】

50

うつ病エピソードによって特徴付けられる障害に罹患している患者における、BPRS「情動的引きこもり」項目のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に情動的引きこもり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2時間後までに生じる。うつ病エピソードによって特徴付けられる障害に罹患している患者における、BPRS「情動的引きこもり」項目のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0312】

10

代替的に、または追加的に、うつ病エピソードによって特徴付けられる障害に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に感情鈍麻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日目の、少なくともBPRS「感情鈍麻」項目のスコアにおける改善によって反映される。

【0313】

うつ病エピソードによって特徴付けられる障害に罹患している患者における、BPRS「感情鈍麻」項目のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に感情鈍麻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2時間後までに生じる。うつ病エピソードによって特徴付けられる障害に罹患している患者における、BPRS「感情鈍麻」項目のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

20

【0314】

代替的に、または追加的に、うつ病エピソードによって特徴付けられる障害に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくともスナイスーハミルトン喜び尺度（SHAPS）のスコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

30

【0315】

うつ病エピソードによって特徴付けられる障害に罹患している患者における、少なくともスナイスーハミルトン喜び尺度（SHAPS）のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。うつ病エピソードによって特徴付けられる障害に罹患している患者における、少なくともSHAPSのスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

40

【0316】

代替的に、または追加的に、うつ病エピソードによって特徴付けられる障害に罹患して

50

いる患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくとも次元快感消失評価尺度（DARS）のスコアにおける改善によって反映される。

【0317】

うつ病エピソードによって特徴付けられる障害に罹患している患者における、少なくとも次元快感消失評価尺度（DARS）のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じる。うつ病エピソードによって特徴付けられる障害に罹患している患者における、少なくともDARSのスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0318】

代替的に、または追加的に、うつ病エピソードによって特徴付けられる障害に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0319】

うつ病エピソードによって特徴付けられる障害に罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。うつ病エピソードによって特徴付けられる障害に罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0320】

代替的に、または追加的に、うつ病エピソードによって特徴付けられる障害に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもり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日目の、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0321】

うつ病エピソードによって特徴付けられる障害に罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の引きこもりの特性ファセ

10

20

30

40

50

ットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもり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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。うつ病エピソードによって特徴付けられる障害に罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価(PID-5)－成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもりの軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

10

【0322】

代替的に、または追加的に、うつ病エピソードによって特徴付けられる障害に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に情動的引きこもり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日目の、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価(PID-5)－成人の親密さの回避の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

20

【0323】

うつ病エピソードによって特徴付けられる障害に罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価(PID-5)－成人の親密さの回避の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に情動的引きこもり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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。うつ病エピソードによって特徴付けられる障害に罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価(PID-5)－成人の親密さの回避の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に情動的引きこもりの軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

30

【0324】

代替的に、または追加的に、うつ病エピソードによって特徴付けられる障害に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔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日目の、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価(PID-5)－成人の離隔の領域の平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

40

【0325】

うつ病エピソードによって特徴付けられる障害に罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価(PID-5)－成人の離隔の特性領域の平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔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

50

ら約2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。うつ病エピソードによって特徴付けられる障害に罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価(PID-5)－成人の離隔の領域の平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0326】

10

上記で示したように、社会的／情動的引きこもりまたは離隔は、うつ病エピソードによって特徴付けられる障害と密接に関連付けられている。したがって、社会的／情動的引きこもりまたは離隔の改善により、うつ病エピソードによって特徴付けられる障害の改善もまたもたらされよう。社会的／情動的引きこもりまたは離隔はさらに、うつ病エピソードによって特徴付けられる障害の他の側面にも影響を及ぼすため、本発明者らは、社会的／情動的引きこもりまたは離隔における観察された改善が、うつ病エピソードによって特徴付けられる障害の全体的な改善にも追加的に寄与するであろうと結論付けている。

【0327】

関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるようなうつ病エピソードによって特徴付けられる障害の改善は、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日目に認められる。

20

【0328】

関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるようなうつ病エピソードによって特徴付けられる障害の改善は、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2時間後までに生じる。関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるようなうつ病エピソードによって特徴付けられる障害の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

30

【0329】

大うつ病性障害(MDD)は、持続的な悲しみの感情及び興味の喪失を引き起こす気分障害である。MDDは、人がどのように感じ、考え、行動するかに影響を及ぼし、様々な情動的問題及び身体的問題につながり得る。

【0330】

MDDに罹患している患者は、治療抵抗型の障害に罹患している場合がある。

【0331】

患者は、治療抵抗性の疾患に罹患している場合がある。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。特に、患者は、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、ここで、2回のコースのうちの少なくとも1回は薬物療法であった。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。この少なくとも2回の過去の治療コースは、特に現在のうつ病エピソードの間に施されたものであった。

40

【0332】

DSM-5に概説されるように、快感消失は、MDDの中核症状及び主要な特徴である。

【0333】

抑うつ症状はまた、社会的交流に費やす時間を減らすことにも関連する。社会的引きこ

50

もりは、MDDを有する患者において広く見られ、自殺念慮に関連している。

【0334】

MDDに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔は、MADRSまたはBPRSの判定の一部として評価され得る。社会的／情動的引きこもりもしくは離隔または少なくともその側面は、例えば、スナイス－ハミルトン喜び尺度（SHAPS）、次元快感消失評価尺度（DARS）またはDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人を用いることによって、さらに評価され得る。

【0335】

MDDに罹患している患者においては、DMN、顕著性ネットワーク、実行制御ネットワーク、及び大脳辺縁系ネットワークを含めた複数の安静時ネットワーク内及び／またはそれらの間で機能不全の結合性及び調節が観察される。機能的結合性は、健常対照で観察されたものとは顕著に異なる。

【0336】

MDD（治療抵抗型の障害を含む）に罹患しており、かつ関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔に苦しむ患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩で処置することにより、社会的／情動的引きこもりまたは離隔が軽減または消失すると共に、MDDの改善がもたらされる。

【0337】

患者は、モントゴメリー・アスベルグうつ病評価尺度（MADRS）のスコア20以上によって、またはハミルトンうつ病評価尺度（HAM-D）のスコア17以上によって指し示されるような、中等度または重度のMDDに罹患している場合がある。さらに、患者は、モントゴメリー・アスベルグうつ病評価尺度（MADRS）のスコア35以上によって、またはハミルトンうつ病評価尺度（HAM-D）のスコア25以上によって指し示されるような、重度の大うつ病性障害に罹患している場合があることが考えられる。

【0338】

MDDに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔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日目に認められる。

【0339】

MDDに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔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2時間後までに生じる。社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0340】

MDDに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に感情を持てないこと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日目の、少なくともMADRS「感情を持てないこと」項目のスコアにおける改善によって反映される。

【0341】

MDDに罹患している患者における、MADRS「感情を持てないこと」項目のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に感情を持てないこと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2時間後までに生じる。MDDに罹患している患者における、MADRS「感情を持てないこと」項目のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に感情を持てないことの軽減または消失は、好

10

20

30

40

50

ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0342】

代替的に、または追加的に、MDDに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に情動的引きこもり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日目の、少なくともBPRS「情動的引きこもり」項目のスコアにおける改善によって反映される。

10

【0343】

MDDに罹患している患者における、BPRS「情動的引きこもり」項目のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に情動的引きこもり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2時間後までに生じる。MDDに罹患している患者における、BPRS「情動的引きこもり」項目のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に情動的引きこもりの軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

20

【0344】

代替的に、または追加的に、MDDに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に感情鈍麻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日目の、少なくともBPRS「感情鈍麻」項目のスコアにおける改善によって反映される。

【0345】

MDDに罹患している患者における、BPRS「感情鈍麻」項目のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に感情鈍麻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2時間後までに生じる。MDDに罹患している患者における、BPRS「感情鈍麻」項目のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に感情鈍麻の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

30

【0346】

代替的に、または追加的に、MDDに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくともスナイス－ハミルトン喜び尺度（SHAPS）のスコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

40

【0347】

MDDに罹患している患者における、少なくともスナイス－ハミルトン喜び尺度（SHAPS）のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。MDDに

50

罹患している患者における、少なくともSHAPSのスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0348】

代替的に、または追加的に、MDDに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくとも次元快感消失評価尺度（DARS）のスコアにおける改善によって反映される。

10

【0349】

MDDに罹患している患者における、少なくとも次元快感消失評価尺度（DARS）のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じる。MDDに罹患している患者における、少なくともDARSのスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

20

【0350】

代替的に、または追加的に、MDDに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

30

【0351】

MDDに罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。MDDに罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

40

【0352】

代替的に、または追加的に、MDDに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもり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日目の、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評

50

価（PID-5）－成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0353】

MDDに罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもり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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。MDDに罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもりの軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

10

【0354】

代替的に、または追加的に、MDDに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に情動的引きこもり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日目の、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の親密さの回避の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

20

【0355】

MDDに罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の親密さの回避の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に情動的引きこもり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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。MDDに罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の親密さの回避の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に情動的引きこもりの軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

30

40

【0356】

代替的に、または追加的に、MDDに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔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日目の、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の離隔の領域の平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0357】

MDDに罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価

50

(PID-5) - 成人の離隔の特性領域の平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。MDDに罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価(PID-5) - 成人の離隔の領域の平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

10

【0358】

上記で示したように、社会的／情動的引きこもりまたは離隔は、MDDと密接に関連付けられている。したがって、社会的／情動的引きこもりまたは離隔の改善により、MDDの改善もまたもたらされよう。社会的／情動的引きこもりまたは離隔はさらに、MDDの他の側面にも影響を及ぼすため、本発明者らは、社会的／情動的引きこもりまたは離隔における観察された改善が、MDDの全体的な改善にも追加的に寄与するであろうと結論付けている。

【0359】

関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるような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日目に認められる。

20

【0360】

関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるような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約2時間後までに生じる。関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるようなMDDの改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

30

【0361】

関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、5-MeO-DMTの投与によって処置され得るMDDのさらなる側面は、自殺念慮である。5-MeO-DMTを、関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しんでいるMDD患者に投与して、該患者において自殺念慮を軽減または消失させることができる。

【0362】

5-MeO-DMTの投与を伴う、TRDに罹患している患者に関する上述の臨床的研究では、とりわけMADRS「自殺思考」項目が評価された。

40

【0363】

「自殺思考」は、人生は生きる価値がない、自然死できれば嬉しいという気持ち、自殺思考を有すること、及び／または自殺の準備をすることを表す。自殺企図そのものが、このMADRS項目の評価に影響を及ぼすべきではない。

【0364】

スコア0は、患者が人生を楽しんでいることを意味する。PPD患者が、人生が嫌になっている、及び／またはごく一時的な自殺思考のみを有する場合、スコア2が割り当てられる。スコア4は、患者が死んだほうがましだと感じる、自殺思考がしばしばあり、自殺は1つのあり得る解決法と考えているが、患者が具体的な計画または意図をもたないことを意味する。患者が自殺に対する明白な計画をもつ、及び／または積極的な準備をしてい

50

る場合、スコア 6 が割り当てられる。

【0365】

この M A D R S 尺度項目は、自殺念慮に特に関連性がある。

【0366】

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

【0367】

12 mg 群において、全患者 4 例にわたる M A D R S 「自殺思考」項目のスコアを集計すると、ベースラインが 8 であった。2 時間後にはスコアが 3 に低下し、これは 5 点または 63 % の改善に相当する。処置後 1 日目にはスコアが 5 に低下し、これは 3 点または 38 % の改善に相当する。処置後 7 日目にはスコアが 7 に低下し、これは 1 点または 13 % の改善に相当する。

【0368】

したがって、自殺念慮に特に関連性がある尺度項目「自殺思考」のスコアは、少なくとも個別化投与計画での患者において著しく改善される。本発明者らは、5-MeO-DMT を用いて、MDD 患者における自殺念慮を処置することができると結論付けている。

【0369】

したがって、本発明によれば、社会的／情動的引きこもりまたは離隔に関連する MDD に罹患している患者を処置することにより、自殺念慮が軽減または消失する。

【0370】

社会的／情動的引きこもりまたは離隔に関連する MDD に罹患している患者における自殺念慮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 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 日目の、少なくとも M A D R S の自殺思考項目のスコアにおける改善によって反映される。

【0371】

社会的／情動的引きこもりまたは離隔に関連する MDD に罹患している患者における、少なくとも M A D R S の自殺思考項目のスコアにおける改善によって反映されるような自殺念慮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 2 時間後までに生じる。社会的／情動的引きこもりまたは離隔に関連する MDD に罹患している患者における、少なくとも M A D R S の自殺思考項目のスコアにおける改善によって反映されるような自殺念慮の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも 6 日後まで、特に少なくとも 14 日後まで、より好ましくは少なくとも 28 日後まで持続する。

【0372】

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 またはその薬学的に許容される塩は、好ましくは本明細書に記載される投与スキームを用いて、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、社会的／情動的引きこもりまたは離隔に関連する MDD に罹患している患者に投与することができる。

【0373】

好ましくは、社会的／情動的引きこもりまたは離隔に関連する MDD に罹患している患者は、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。

【0374】

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、極端な気分変動によって特徴付けられる精神的健康異常である。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

10

20

30

40

50

する再発性の慢性疾患である。

【0375】

うつ病エピソードの有無にかかわらず、少なくとも1回の躁病エピソードがあった場合、BDは双極Ⅰ型障害として分類される。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Ⅰ型障害として分類される。こうした症状が薬物または医学的問題に起因する場合、それらは双極性障害として診断されない。

【0376】

双極Ⅰ型障害及び双極ⅠⅡ型障害を含むBDに罹患している患者は、治療抵抗型の障害に罹患している場合がある。

【0377】

患者は、治療抵抗性の疾患に罹患している場合がある。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。特に、患者は、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、ここで、2回のコースのうちの少なくとも1回は薬物療法であった。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。この少なくとも2回の過去の治療コースは、特に現在のうつ病エピソードの間に施されたものであった。

【0378】

双極Ⅰ型障害及び双極ⅠⅡ型障害を有する患者の特有の脳領域が、感情鈍麻及び情動的引きこもりと関わっているとされている。

【0379】

双極性障害を有する青年197例の研究では、90.9%の個人の間で重度のうつ病エピソード中に快感消失が存在した。症状の重症度は、障害の重症度と顕著に関連していた。

【0380】

0.5mg kg^{-1} の単回ケタミン注入は、治療抵抗性の双極性うつ病を有する患者において快感消失レベルを迅速に低下させた。この単回注入は、40分以内に効果を生じ、最大14日間持続した。これらの個人の亜群に対する陽電子放射断層撮影（PET）の結果、抗快感消失効果が部分的には、脳の前帯状皮質背側部（DANの要素）及び被殻（大脳基底核RSNの一部）におけるグルコース代謝によって増加したことが見出された。

【0381】

BDに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔は、MADRS、BPRS、またはBDRSの判定の一部として評価され得る。社会的／情動的引きこもりもしくは離隔または少なくともその側面は、例えば、スナイス－ハミルトン喜び尺度（SHAPS）、次元快感消失評価尺度（DARS）またはDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人を用いることによって、さらに評価され得る。

【0382】

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ために設計されている。BDRSは、訓練された評価者による臨床使用に対して妥当性が確認されている。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するべきである。当該尺度には20個の質問が含まれ、可能な最大スコアは60である。スコアが高いほど重症度が高いことを指し示す。

【0383】

質問は、抑うつ気分、睡眠障害、食欲障害、社会的関わりの減少、エネルギー及び活動の低下、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、無力及び絶望の感覚、自殺念慮、罪悪感、精神病症状、易怒性、不安定性、運動衝動性の亢進、発話の増加、激越を対象にするものである。

【0384】

10

20

30

40

50

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

【0385】

BDRS「社会的関わりの減少」項目は、社会的及び対人的関わりまたは交流の減少について報告する。社会的関わりが正常である場合は0と採点され、社会的関わりがわずかに減少しているが、社会的または対人的機能に障害がない場合は1（軽度）と採点され、社会的関わりが明らかに減少し、いくつかの機能的後遺症がある（例えば、いくつかの社会的関わりまたは会話を避ける）場合は2（中等度）と採点され、社会的交流が著しく減少しているか、またはほとんど全ての形態の社会的接触を避ける（例えば、患者が電話に出ること、または友人もしくは家族に会うことを拒否する）場合は3（重度）と採点される。

10

【0386】

BPRS「快感消失」項目は、日常的な活動で喜びを経験する能力の主観的な低下に関する。快感消失は、日常的な活動で喜びを経験する能力が主観的に低下していない場合は0と採点され、通常の楽しい活動からの喜びがわずかに低下している場合は1（軽度）と採点され、通常の楽しい活動からの喜びが顕著に低下しており、孤立した活動からの喜びはいくらか維持されている場合は2（中等度）と採点され、完全に喜びを経験することができない場合は3（重度）と採点される。

【0387】

BDRS「感情の平板化」項目は、感情または情動の強さまたは幅が減少しているという主観的感觉である。感情の平板化は、感情または情動の強さまたは幅が減少しているという主観的感觉がない場合は0と採点され、情動の幅がわずかに収縮している、または感情の幅もしくは強さが一過性に減少している場合は1（軽度）と採点され、感情の幅または強さが顕著に収縮しているが、一部の情動は保たれている（例えば、泣くことができない）場合は2（中等度）と採点され、情動の幅が著しくかつ全面的に収縮しているか、または通常の情動を経験することができない場合は3（重度）と採点される。

20

【0388】

双極性障害に罹患している患者は、安静時ネットワークの内因性の組織化及び相互結合性の特徴的な異常を示す。健常対照と比較して、安静時機能的磁気共鳴画像法による研究により、デフォルトモードネットワーク、顕著性ネットワーク、及び中央実行ネットワーク内及び／またはそれらの間の特定の領域の機能的結合性の変化が示された。特に、デフォルトモードネットワーク内の機能的結合性の変化はまた、睡眠障害に罹患している患者においても観察される。

30

【0389】

BD（治療抵抗型の障害を含む）に罹患しており、かつ関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔に苦しむ患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩で処置することにより、社会的／情動的引きこもりまたは離隔が軽減または消失すると共に、BDの改善がもたらされる。

【0390】

典型的には、双極II型障害と診断されているか、または双極I型障害と診断されているかを問わず、BDに罹患している患者は、現在の大うつ病エピソードに苦しんでいる。

40

【0391】

現在の大うつ病エピソードの重症度は、モントゴメリー・アスベルグうつ病評価尺度（MADRS）を用いて評価され得る。患者の総スコアは19以上、例えば24以上、特に37以上であり得る。

【0392】

代替的に、または加えて、患者の双極性うつ病評価尺度（BDRS）総スコアは19、例えば24以上、特に37以上であり得る。

【0393】

双極性障害に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減ま

50

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日目に認められる。

【0394】

BDに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔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2時間後までに生じる。BDに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

10

【0395】

BDに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に感情を持てないこと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日目の、少なくともMADRS「感情を持てないこと」項目のスコアにおける改善によって反映される。

【0396】

BDに罹患している患者における、MADRS「感情を持てないこと」項目のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に感情を持てないこと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2時間後までに生じる。BDに罹患している患者における、MADRS「感情を持てないこと」項目のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に感情を持てないことの軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

20

【0397】

代替的に、または追加的に、BDに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に情動的引きこもり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日目の、少なくともBPRS「情動的引きこもり」項目のスコアにおける改善によって反映される。

30

【0398】

BDに罹患している患者における、BPRS「情動的引きこもり」項目のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に情動的引きこもり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2時間後までに生じる。BDに罹患している患者における、BPRS「情動的引きこもり」項目のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に情動的引きこもりの軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

40

【0399】

代替的に、または追加的に、BDに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に感情鈍麻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日目の、少なくともBPRS「感情鈍麻」項目のスコアにおける改

50

善によって反映される。

【0400】

B Dに罹患している患者における、B P R S「感情鈍麻」項目のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に感情鈍麻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2時間後までに生じる。B Dに罹患している患者における、B P R S「感情鈍麻」項目のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に感情鈍麻の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

10

【0401】

代替的に、または追加的に、B Dに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的関わりの減少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日目の、少なくともB D R S「社会的関わりの減少」項目のスコアにおける改善によって反映される。

【0402】

B Dに罹患している患者における、B D R S「社会的関わりの減少」項目のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的関わりの減少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2時間後までに生じる。B Dに罹患している患者における、B D R S「社会的関わりの減少」項目のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的関わりの減少の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

20

【0403】

代替的に、または追加的に、B Dに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくともB D R S「快感消失」項目のスコアにおける改善によって反映される。

30

【0404】

B Dに罹患している患者における、B D R S「快感消失」項目のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じる。B Dに罹患している患者における、B D R S「快感消失」項目のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

40

【0405】

代替的に、または追加的に、B Dに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に感情の平板化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日目の、少なくともB D R S「感情の平板化」項目のスコアにおける改善によって反映される。

50

【0406】

BDに罹患している患者における、BDRS「感情の平板化」項目のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に感情の平板化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2時間後までに生じる。BDに罹患している患者における、BDRS「感情の平板化」項目のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に感情の平板化の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0407】

代替的に、または追加的に、BDに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくともスナイスーハミルトン喜び尺度（SHAPS）のスコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0408】

BDに罹患している患者における、少なくともスナイスーハミルトン喜び尺度（SHAPS）のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。BDに罹患している患者における、少なくともSHAPSのスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0409】

代替的に、または追加的に、BDに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくとも次元快感消失評価尺度（DARS）のスコアにおける改善によって反映される。

【0410】

BDに罹患している患者における、少なくとも次元快感消失評価尺度（DARS）のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じる。BDに罹患している患者における、少なくともDARSのスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0411】

代替的に、または追加的に、BDに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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

10

20

30

40

50

目、及び／または28日目の、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0412】

BDに罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。BDに罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

10

【0413】

代替的に、または追加的に、BDに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもり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日目の、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

20

【0414】

BDに罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもり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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。BDに罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもりの軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

30

40

【0415】

代替的に、または追加的に、BDに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に情動的引きこもり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日目の、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の親密さの回避の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0416】

50

B Dに罹患している患者における、少なくともD S M - 5のパーソナリティ障害評価（P I D - 5）－成人の親密さの回避の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に情動的引きこもりの軽減または消失は、5 - M e O - D M Tまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。B Dに罹患している患者における、少なくともD S M - 5のパーソナリティ障害評価（P I D - 5）－成人の親密さの回避の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に情動的引きこもりの軽減または消失は、好ましくは、5 - M e O - D M Tまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

10

【0417】

代替的に、または追加的に、B Dに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、5 - M e O - D M Tまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後、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、少なくともD S M - 5のパーソナリティ障害評価（P I D - 5）－成人の離隔の領域の平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

20

【0418】

B Dに罹患している患者における、少なくともD S M - 5のパーソナリティ障害評価（P I D - 5）－成人の離隔の特性領域の平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、5 - M e O - D M Tまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。B Dに罹患している患者における、少なくともD S M - 5のパーソナリティ障害評価（P I D - 5）－成人の離隔の領域の平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5 - M e O - D M Tまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

30

【0419】

上記で示したように、社会的／情動的引きこもりまたは離隔は、B Dと密接に関連付けられている。したがって、社会的／情動的引きこもりまたは離隔の改善により、B Dの改善もまたもたらされよう。社会的／情動的引きこもりまたは離隔はさらに、B Dの他の側面にも影響を及ぼすため、本発明者らは、社会的／情動的引きこもりまたは離隔における観察された改善が、B Dの全体的な改善にも追加的に寄与するであろうと結論付けている。

40

【0420】

関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、C G I - Sスコアの低下によって反映されるようなB 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時間後、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日目に認められる。

【0421】

関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、C G I - Sスコアの低下によって反映されるようなB Dの改善は、5 - M e O - D M Tまたはその薬学

50

的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる。関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるような双極性障害の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0422】

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またはその薬学的に許容される塩は、好ましくは本明細書に記載される投与スキームを用いて、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、社会的／情動的引きこもりまたは離隔に関連する双極性障害（双極Ⅰ型障害及び双極ⅠⅡ型障害等）に罹患している患者に投与することができる。

10

【0423】

好ましくは、社会的／情動的引きこもりまたは離隔に関連する双極性障害（双極Ⅰ型障害及び双極ⅠⅡ型障害等）に罹患している患者は、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。

【0424】

産後うつ病（PPD）は、妊娠中または分娩後4週間以内に生じる衰弱を引き起こす気分障害である。50%超の女性が出産後に短期的な気分の落ち込みまたは涙もろさを経験し得る一方で、女性のサブセットはPPDを発症し得る。疫学研究により、PPDの有病率は約15%であると推定されている。

20

【0425】

PPDに罹患している患者は、治療抵抗型の障害に罹患している場合がある。

【0426】

周産期うつ病を有する女性663例からのデータの分析により、産後8週間で快感消失及び不安が顕著な症状であることが見出された。

【0427】

社会的孤立は、母親の抑うつ症状と相関があり、かつそれを予測する5つの特定された次元のうちの1つである。

【0428】

PPDは、周産期に発症する大うつ病性障害としても知られる。DSM-5（精神疾患の診断・統計マニュアル、第5版）の基準によれば、大うつ病性障害（MDD）の症状が妊娠中または分娩後4週間以内に開始する場合、PPDと診断される。したがって、PPD患者はまた、社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失にも苦しんでいる。

30

【0429】

PPDに苦しむ患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔は、MADRSまたはBPRSの判定の一部として評価され得る。社会的／情動的引きこもりもしくは離隔または少なくともその側面は、例えば、スナイスーハミルトン喜び尺度（SHAPS）または次元快感消失評価尺度（DARS）またはDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）—成人を用いることによって、さらに評価され得る。

【0430】

PPDを有する患者において、自己制御、共感、情動、及び認知に重要な脳領域内の神経活動の顕著な変化が観察される。PPDは、安静時ネットワーク、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機能不全の結合性に関連付けられる。

40

【0431】

PPD（治療抵抗型の障害を含む）に罹患しており、かつ関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔に苦しむ患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩で処置することにより、社会的／情動的引きこもりまたは離隔が軽減または消失すると共に、PPDの改善がもたらされる。

【0432】

50

患者は、モントゴメリー・アスベルグうつ病評価尺度（MADRS）のスコア20以上によって、またはハミルトンうつ病評価尺度（HAM-D）のスコア16以上によって指し示されるような、中等度または重度のPPDに罹患している場合がある。さらに、患者は、モントゴメリー・アスベルグうつ病評価尺度（MADRS）のスコア35以上によって、またはハミルトンうつ病評価尺度（HAM-D）のスコア27以上によって指し示されるような、重度のPPDに罹患している場合があることが考えられる。

【0433】

本発明による処置を受ける患者は、モントゴメリー・アスベルグうつ病評価尺度（MADRS）のスコア20以上、または17項目のハミルトンうつ病評価尺度（HAM-D）のスコア16以上を有する場合がある。

【0434】

さらに、本発明による処置を受ける患者は、MADRSスコア28以上またはHAM-Dスコア22以上を有する場合がある。

【0435】

またさらに、本発明による処置を受ける患者は、MADRSスコア35以上またはHAM-Dスコア25以上を有する場合がある。

【0436】

PPDに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔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日目に認められる。

【0437】

PPDに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔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2時間後までに生じる。PPDに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0438】

PPDに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に感情を持てないこと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日目の、少なくともMADRS「感情を持てないこと」項目のスコアにおける改善によって反映される。

【0439】

PPDに罹患している患者における、MADRS「感情を持てないこと」項目のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に感情を持てないこと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2時間後までに生じる。PPDに罹患している患者における、MADRS「感情を持てないこと」項目のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に感情を持てないことの軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0440】

代替的に、または追加的に、PPDに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に情動的引きこもり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

10

20

30

40

50

目、14日目、及び／または28日目の、少なくともBPRS「情動的引きこもり」項目のスコアにおける改善によって反映される。

【0441】

PPDに罹患している患者における、BPRS「情動的引きこもり」項目のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に情動的引きこもり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2時間後までに生じる。PPDに罹患している患者における、BPRS「情動的引きこもり」項目のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に情動的引きこもりの軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日

10

【0442】

代替的に、または追加的に、PPDに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に感情鈍麻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日目の、少なくともBPRS「感情鈍麻」項目のスコアにおける改善によって反映される。

【0443】

PPDに罹患している患者における、BPRS「感情鈍麻」項目のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に感情鈍麻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2時間後までに生じる。PPDに罹患している患者における、BPRS「感情鈍麻」項目のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に感情鈍麻の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

20

【0444】

代替的に、または追加的に、PPDに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくともスナイスーハミルトン喜び尺度（SHAPS）のスコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

30

【0445】

PPDに罹患している患者における、少なくともスナイスーハミルトン喜び尺度（SHAPS）のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。PPDに罹患している患者における、少なくともSHAPSのスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

40

【0446】

代替的に、または追加的に、PPDに罹患している患者における社会的／情動的引きこ

50

もりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくとも次元快感消失評価尺度（DARS）のスコアにおける改善によって反映される。

【0447】

PPDに罹患している患者における、少なくとも次元快感消失評価尺度（DARS）のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じる。PPDに罹患している患者における、少なくともDARSのスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0448】

代替的に、または追加的に、PPDに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）—成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0449】

PPDに罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）—成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。PPDに罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）—成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0450】

代替的に、または追加的に、PPDに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもり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日目の、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）—成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0451】

PPDに罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）—成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもり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 2 時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。PPD に罹患している患者における、少なくとも DSM-5 のパーソナリティ障害評価 (PID-5) - 成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもりの軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも 6 日後まで、特に少なくとも 14 日後まで、より好ましくは少なくとも 28 日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0452】

10

代替的に、または追加的に、PPD に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に情動的引きこもり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 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 日目の、少なくとも DSM-5 のパーソナリティ障害評価 (PID-5) - 成人の親密さの回避の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0453】

20

PPD に罹患している患者における、少なくとも DSM-5 のパーソナリティ障害評価 (PID-5) - 成人の親密さの回避の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に情動的引きこもり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 2 時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。PPD に罹患している患者における、少なくとも DSM-5 のパーソナリティ障害評価 (PID-5) - 成人の親密さの回避の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に情動的引きこもりの軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも 6 日後まで、特に少なくとも 14 日後まで、より好ましくは少なくとも 28 日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

30

【0454】

代替的に、または追加的に、PPD に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔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 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 日目の、少なくとも DSM-5 のパーソナリティ障害評価 (PID-5) - 成人の離隔の領域の平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

40

【0455】

PPD に罹患している患者における、少なくとも DSM-5 のパーソナリティ障害評価 (PID-5) - 成人の離隔の特性領域の平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔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 2 時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。PPD に罹患している患者における、少なくとも DSM-5 のパーソナリティ障害評価 (PID-5) - 成人の離隔の領域の平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも 6 日後ま

50

で、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0456】

上記で示したように、社会的／情動的引きこもりまたは離隔は、PPDと密接に関連付けられている。したがって、社会的／情動的引きこもりまたは離隔の改善により、PPDの改善もまたもたらされよう。社会的／情動的引きこもりまたは離隔はさらに、PPDの他の側面にも影響を及ぼすため、本発明者らは、社会的／情動的引きこもりまたは離隔における観察された改善が、PPDの全体的な改善にも追加的に寄与するであろうと結論付けている。

10

【0457】

関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるような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日目に認められる。

【0458】

関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるような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約2時間後までに生じる。関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるようなPPDの改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

20

【0459】

社会的／情動的引きこもりまたは離隔はさらに、母性機能を低下させる。

【0460】

母性機能は、例えば、Barkin母性機能指数（Barkin Index of Maternal Functioning）（BIMF）を用いて評価することができる。この指標は、出産後1年間の機能を測定するように設計された。BIMFは、機能に関する20項目の自己申告式測定法である。各項目は、0～6のスコアが割り当てられ、よって最大総スコアは120になる。スコアが高いほど、母性機能がよりよく機能していると評価される。

30

【0461】

BIMFは、出生後期間中の母親の主要な機能的領域を次のように特定する：セルフケア、乳児ケア、母子間の交流、母親の心理的ウェルビーイング、社会的支援、管理、及び適応。

【0462】

BIMFスコア95以下は、本明細書で母性機能の若干の低下を表すとみなされ、スコア80以下は、本明細書で母性機能の低下を表すとみなされ、スコア65以下は、本明細書で母性機能の重度の低下を表すとみなされる。

40

【0463】

本発明者らは、MADRS「感情を持てないこと」項目及び／またはBPRS「情動的引きこもり」及び「感情鈍麻」項目スコアにおける上昇が、母性機能（乳児（複数可）との交流に関する母親の能力及び母親のセルフケア）に悪影響を有すると判定している。

【0464】

MADRSの感情を持てないこと項目及び／またはBPRSの情動的引きこもり及び／または感情鈍麻項目におけるスコアの増加は、心理的ウェルビーイング、社会的支援、及び管理を損なう。逆に、MADRS「感情を持てないこと」項目及び／またはBPRS「情動的引きこもり」及び「感情鈍麻」項目に関する改善により、母性機能、特にBIMF

50

の心理的ウェルビーイング、社会的支援、及び／または管理の機能的領域の改善をもたらされる。

【0465】

本発明者らは、5-MeO-DMTを用いて、PPD患者を処置することにより、社会的／情動的引きこもりまたは離隔の改善、特に感情を持てないこと、情動的引きこもり、及び／または感情鈍麻の軽減または消失を達成することができると結論付けている。

【0466】

本発明者らはさらに、PPD患者を処置することにより、感情を持てないこと、情動的引きこもり、及び／または感情鈍麻を軽減または消失させることにより、MADRSまたはBPRS総スコアにおける低下がもたらされるだけでなく、BIMFスコアにおける上昇によって反映されるような母性機能の改善もまたもたらされると結論付けている。

【0467】

BIMF総スコアは、10%以上、好ましくは20%以上改善される。

【0468】

PPDに罹患している患者における母性機能の改善は、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、少なくともBIMF総スコアにおける改善によって反映される。

【0469】

PPDに罹患している患者における、少なくともBIMF総スコアにおける改善によって反映されるような母性機能の改善は、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日後までに生じる。少なくともBIMF総スコアにおける改善によって反映されるような母性機能の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容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。

【0470】

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またはその薬学的に許容される塩は、好ましくは本明細書に記載される投与スキームを用いて、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、社会的／情動的引きこもりまたは離隔に関連するPPDに罹患している患者に投与することができる。

【0471】

好ましくは、社会的／情動的引きこもりまたは離隔に関連するPPDに罹患している患者は、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。

【0472】

季節性感情障害は、症状がしばしば秋に始まり、春に寛解する、季節型の気分障害である。多くの人々は、悲しみ、絶望、活動への興味の喪失、疲労、及び社会的引きこもりを経験する。

【0473】

季節性感情障害に罹患している患者は、治療抵抗型の障害に罹患している場合がある。

【0474】

季節性感情障害は、社会的引きこもり及び快感消失を含めた社会的／情動的引きこもりまたは離隔に関連する。季節性感情障害は、DSM-Vによれば、快感消失を含めた大うつ病エピソードの基準を満たすうつ病エピソードによって特徴付けられる。

【0475】

季節性感情障害に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔は、MADRSまたはBPRSの判定の一部として評価され得る。社会的／情動的引きこもりもしくは離隔または少なくともその側面は、例えば、スナイスーハミルトン喜び尺度(SHAPS)または次元快感消失評価尺度(DARS)またはDSM-5のパーソナリティ障害評価(PID-5)－成人を用いることによって、さらに評価され得る。

【0476】

健常対照と比較して、季節性感情障害を有する患者において感覚運動、注意、及び視覚

10

20

30

40

50

処理に関与する安静時活動が変化している。

【0477】

季節性感情障害に罹患している患者においては、処理、調節、情動的記憶；反芻に関連する認知過程；集中力及び生理学的覚醒の低下と関わっているとされるいくつかの脳領域内及び／またはそれらの間で機能的結合性の変化が観察される。DMN、顕著性ネットワーク、実行制御ネットワーク、及び大脳辺縁系ネットワーク内及び／またはそれらの間で機能不全の結合性が観察される。機能的結合性は、健常対照で観察されたものとは顕著に異なる。

【0478】

季節性感情障害（治療抵抗型の障害を含む）に罹患しており、かつ関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔に苦しむ患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩で処置することにより、社会的／情動的引きこもりまたは離隔が軽減または消失すると共に、季節性感情障害の改善がもたらされる。

【0479】

季節性感情障害に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔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日目に認められる。

【0480】

季節性感情障害に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔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2時間後までに生じる。季節性感情障害に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0481】

季節性感情障害に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に感情を持てないこと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日目の、少なくともMADRS「感情を持てないこと」項目のスコアにおける改善によって反映される。

【0482】

季節性感情障害に罹患している患者における、MADRS「感情を持てないこと」項目のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に感情を持てないこと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2時間後までに生じる。季節性感情障害に罹患している患者における、MADRS「感情を持てないこと」項目のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に感情を持てないことの軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0483】

代替的に、または追加的に、季節性感情障害に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に情動的引きこもり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日目の、少なくともBPRS「情動的引きこもり」項目のスコアにおける改善によって反映される。

【0484】

季節性感情障害に罹患している患者における、BPRS「情動的引きこもり」項目のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に情動的引きこもり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2時間後までに生じる。季節性感情障害に罹患している患者における、BPRS「情動的引きこもり」項目のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に情動的引きこもりの軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

10

【0485】

代替的に、または追加的に、季節性感情障害に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に感情鈍麻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日目の、少なくともBPRS「感情鈍麻」項目のスコアにおける改善によって反映される。

【0486】

季節性感情障害に罹患している患者における、BPRS「感情鈍麻」項目のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に感情鈍麻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2時間後までに生じる。季節性感情障害に罹患している患者における、BPRS「感情鈍麻」項目のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に感情鈍麻の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

20

【0487】

代替的に、または追加的に、季節性感情障害に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくともスナイスーハミルトン喜び尺度（SHAPS）のスコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

30

【0488】

季節性感情障害に罹患している患者における、少なくともスナイスーハミルトン喜び尺度（SHAPS）のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。季節性感情障害に罹患している患者における、少なくともSHAPSのスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

40

【0489】

代替的に、または追加的に、季節性感情障害に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後、5-MeO-DMTまたは

50

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、少なくとも次元快感消失評価尺度（DARS）のスコアにおける改善によって反映される。

【0490】

季節性感情障害に罹患している患者における、少なくとも次元快感消失評価尺度（DARS）のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じる。季節性感情障害に罹患している患者における、少なくともDARSのスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

10

【0491】

代替的に、または追加的に、季節性感情障害に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

20

【0492】

季節性感情障害に罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。季節性感情障害に罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

30

【0493】

代替的に、または追加的に、季節性感情障害に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもり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日目の、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

40

【0494】

季節性感情障害に罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもり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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱

50

まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。季節性感情障害に罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもりの軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0495】

代替的に、または追加的に、季節性感情障害に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に情動的引きこもり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日目の、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の親密さの回避の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0496】

季節性感情障害に罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の親密さの回避の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に情動的引きこもり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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。季節性感情障害に罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の親密さの回避の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に情動的引きこもりの軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0497】

代替的に、または追加的に、季節性感情障害に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔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日目の、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の離隔の領域の平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0498】

季節性感情障害に罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の離隔の特性領域の平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。季節性感情障害に罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の離隔の領域の平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少

なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0499】

上記で示したように、社会的／情動的引きこもりまたは離隔は、季節性感情障害と密接に関連付けられている。したがって、社会的／情動的引きこもりまたは離隔の改善により、季節性感情障害の改善もまたもたらされよう。社会的／情動的引きこもりまたは離隔はさらに、季節性感情障害の他の側面にも影響を及ぼすため、本発明者らは、社会的／情動的引きこもりまたは離隔における観察された改善が、季節性感情障害の全体的な改善にも追加的に寄与するであろうと結論付けている。

10

【0500】

関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるような季節性感情障害の改善は、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日目に認められる。

【0501】

関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるような季節性感情障害の改善は、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2時間後までに生じる。関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるような季節性感情障害の改善は、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少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

20

【0502】

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またはその薬学的に許容される塩は、好ましくは本明細書に記載される投与スキームを用いて、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、社会的／情動的引きこもりまたは離隔に関連する季節性感情障害に罹患している患者に投与することができる。

30

【0503】

好ましくは、社会的／情動的引きこもりまたは離隔に関連する季節性感情障害に罹患している患者は、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。

【0504】

持続性抑うつ障害

持続性抑うつ障害（気分変調症とも称される）は、慢性形態のうつ病である。少なくとも2年間にわたって大部分の日数、1日のほとんどで抑うつが存在する場合、持続性抑うつ障害と診断される。無症状期間はあっても、2ヶ月未満である。

【0505】

抑うつ状態の間、以下のうちの2つ以上が存在しなければならない：1．絶望；2．低エネルギーまたは疲労；3．自尊心が低い；4．睡眠の減少（不眠症）または増加（過眠症）；5．食欲不振、または過食；6．意思決定が難しい、または集中力不足。

40

【0506】

持続性抑うつ障害に罹患している患者は、治療抵抗型の障害に罹患している場合がある。

【0507】

DSM-Vによれば、持続性抑うつ障害は、快感消失を含めた、2年間継続的に存在している場合がある大うつ病性障害の基準によって特徴付けられ得る。社会的引きこもりもまた、持続性抑うつ障害に罹患している患者において広く見られる症状である。

【0508】

50

持続性抑うつ障害に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔は、MADRSまたはBPRSの判定の一部として評価され得る。社会的／情動的引きこもりもしくは離隔または少なくともその側面は、例えば、スナイスーハミルトン喜び尺度（SHAPS）または次元快感消失評価尺度（DARS）またはDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人を用いることによって、さらに評価され得る。

【0509】

持続性抑うつ障害に罹患している患者においては、処理、調節、情動的記憶；反芻に関連する認知過程；集中力及び生理学的覚醒の低下と関わっているとされるいくつかの脳領域内及び／またはそれらの間で機能的結合性の変化が観察される。DMN、顕著性ネットワーク、実行制御ネットワーク、及び大脳辺縁系ネットワーク内及び／またはそれらの間で機能不全の結合性が観察される。機能的結合性は、健常対照で観察されたものとは顕著に異なる。

10

【0510】

持続性抑うつ障害に罹患している患者においては、DMN、顕著性ネットワーク、実行制御ネットワーク、及び大脳辺縁系ネットワークを含めた複数の安静時ネットワークの間で機能不全の結合性及び調節が観察される。機能的結合性は、健常対照で観察されたものとは顕著に異なる。

【0511】

持続性抑うつ障害（治療抵抗型の障害を含む）に罹患しており、かつ関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔に苦しむ患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩で処置することにより、社会的／情動的引きこもりまたは離隔が軽減または消失すると共に、持続性抑うつ障害の改善がもたらされる。

20

【0512】

持続性抑うつ障害に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔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日目に認められる。

【0513】

持続性抑うつ障害に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔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2時間後までに生じる。持続性抑うつ障害に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

30

【0514】

持続性抑うつ障害に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に感情を持てないこと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日目の、少なくともMADRS「感情を持てないこと」項目のスコアにおける改善によって反映される。

40

【0515】

持続性抑うつ障害に罹患している患者における、MADRS「感情を持てないこと」項目のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に感情を持てないこと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2時間後までに生じる。持続性抑うつ障害に罹患している患者における、MADRS「感情を持てないこと」項目のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に感情を持てないことの軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を

50

最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0516】

代替的に、または追加的に、持続性抑うつ障害に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に情動的引きこもり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日目の、少なくともBPRS「情動的引きこもり」項目のスコアにおける改善によって反映される。

【0517】

持続性抑うつ障害に罹患している患者における、BPRS「情動的引きこもり」項目のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に情動的引きこもり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2時間後までに生じる。持続性抑うつ障害に罹患している患者における、BPRS「情動的引きこもり」項目のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に情動的引きこもりの軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0518】

代替的に、または追加的に、持続性抑うつ障害に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に感情鈍麻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日目の、少なくともBPRS「感情鈍麻」項目のスコアにおける改善によって反映される。

【0519】

持続性抑うつ障害に罹患している患者における、BPRS「感情鈍麻」項目のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に感情鈍麻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2時間後までに生じる。持続性抑うつ障害に罹患している患者における、BPRS「感情鈍麻」項目のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に感情鈍麻の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0520】

代替的に、または追加的に、持続性抑うつ障害に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくともスナイスーハミルトン喜び尺度（SHAPS）のスコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0521】

持続性抑うつ障害に罹患している患者における、少なくともスナイスーハミルトン喜び尺度（SHAPS）のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。持続性抑うつ障害に罹患している患者における、少なくともSHAPSのスコアにお

10

20

30

40

50

る改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0522】

代替的に、または追加的に、持続性抑うつ障害に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくとも次元快感消失評価尺度（DARS）のスコアにおける改善によって反映される。

10

【0523】

持続性抑うつ障害に罹患している患者における、少なくとも次元快感消失評価尺度（DARS）のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じる。持続性抑うつ障害に罹患している患者における、少なくともDARSのスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

20

【0524】

代替的に、または追加的に、持続性抑うつ障害に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

30

【0525】

持続性抑うつ障害に罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。持続性抑うつ障害に罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

40

【0526】

代替的に、または追加的に、持続性抑うつ障害に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもり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日目の、少なくともDSM-5のパーソナリ

50

ティ障害評価（PID-5）－成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0527】

持続性抑うつ障害に罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもり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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。持続性抑うつ障害に罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもりの軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

10

【0528】

代替的に、または追加的に、持続性抑うつ障害に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に情動的引きこもり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日目の、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の親密さの回避の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

20

【0529】

持続性抑うつ障害に罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の親密さの回避の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に情動的引きこもり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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。持続性抑うつ障害に罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の親密さの回避の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に情動的引きこもりの軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

30

40

【0530】

代替的に、または追加的に、持続性抑うつ障害に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔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日目の、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の離隔の領域の平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0531】

50

持続性抑うつ障害に罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の離隔の特性領域の平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。持続性抑うつ障害に罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の離隔の領域の平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

10

【0532】

上記で示したように、社会的／情動的引きこもりまたは離隔は、持続性抑うつ障害と密接に関連付けられている。したがって、社会的／情動的引きこもりまたは離隔の改善により、持続性抑うつ障害の改善もまたもたらされよう。社会的／情動的引きこもりまたは離隔はさらに、持続性抑うつ障害の他の側面にも影響を及ぼすため、本発明者らは、社会的／情動的引きこもりまたは離隔における観察された改善が、持続性抑うつ障害の全体的な改善にも追加的に寄与するであろうと結論付けている。

20

【0533】

関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるような持続性抑うつ障害の改善は、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日目に認められる。

【0534】

関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるような持続性抑うつ障害の改善は、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2時間後までに生じる。関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるような持続性抑うつ障害の改善は、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少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

30

【0535】

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またはその薬学的に許容される塩は、好ましくは本明細書に記載される投与スキームを用いて、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、社会的／情動的引きこもりまたは離隔に関連する持続性抑うつ障害に罹患している患者に投与することができる。

【0536】

好ましくは、社会的／情動的引きこもりまたは離隔に関連する持続性抑うつ障害に罹患している患者は、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。

40

【0537】

不安障害

不安障害は、精神的健康異常の一種である。症状には、緊張感、パニック及び恐れ、ならびに発汗及び心拍数の増加が含まれる。不安は恐れと関連付けられており、脅威と知覚される予期される出来事または状況に対する準備に関連する複雑な認知、感情的、生理的、及び行動反応系からなる、未来指向の気分状態として顕在化する。

【0538】

不安障害に罹患している患者は、治療抵抗型の障害に罹患している場合がある。

50

【0539】

社会的／情動的引きこもりもしくは離隔または少なくともその側面は、例えば、スナイス－ハミルトン喜び尺度（SHAPS）または次元快感消失評価尺度（DARS）またはDSM－5のパーソナリティ障害評価（PID－5）－成人を用いることによって、評価され得る。

【0540】

不安障害は、安静時ネットワークの機能的結合性の変化に関連する。不安障害は、自己の感覚に影響を及ぼすデフォルトモードネットワーク（DMN）、情動／不安を制御する顕著性ネットワーク（SN）、及び身体意識を担う体性運動ネットワーク（SMN）において異常を示す。様々な不安障害においてこれらのネットワークの各々の内及び／またはそれらの間の安静時バランス（例えば、DMNに対するSMN及びSN）が異常な場合がある。

10

【0541】

不安障害（治療抵抗型の障害を含む）に罹患しており、かつ関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔に苦しむ患者を、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩で処置することにより、社会的／情動的引きこもりまたは離隔が軽減または消失すると共に、不安障害の改善がもたらされる。

【0542】

不安障害に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔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日目に認められる。

20

【0543】

不安障害に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔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2時間後までに生じる。不安障害に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

30

【0544】

不安障害に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくともスナイス－ハミルトン喜び尺度（SHAPS）のスコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0545】

不安障害に罹患している患者における、少なくともスナイス－ハミルトン喜び尺度（SHAPS）のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。不安障害に罹患している患者における、少なくともSHAPSのスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

40

50

【0546】

代替的に、または追加的に、不安障害に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくとも次元快感消失評価尺度（DARS）のスコアにおける改善によって反映される。

【0547】

不安障害に罹患している患者における、少なくとも次元快感消失評価尺度（DARS）のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じる。不安障害に罹患している患者における、少なくともDARSのスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

10

【0548】

代替的に、または追加的に、不安障害に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

20

【0549】

不安障害に罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。不安障害に罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

30

【0550】

代替的に、または追加的に、不安障害に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもり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日目の、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

40

【0551】

不安障害に罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によ

50

て反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもり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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。不安障害に罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価(PID-5)－成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもりの軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

10

【0552】

上記で示したように、社会的／情動的引きこもりまたは離隔は、不安障害を有する患者に生じる。したがって、社会的／情動的引きこもりまたは離隔の改善により、不安障害の改善もまたもたらされよう。社会的／情動的引きこもりまたは離隔はさらに、不安障害の他の側面にも影響を及ぼすため、本発明者らは、社会的／情動的引きこもりまたは離隔における観察された改善が、不安障害の全体的な改善にも追加的に寄与するであろうと結論付けている。

【0553】

関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるような不安障害の改善は、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日目に認められる。

20

【0554】

関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるような不安障害の改善は、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2時間後までに生じる。関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるような不安障害の改善は、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少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

30

【0555】

全般性不安障害(GAD)は、広範な状況及び問題についての持続性で過度の、制御することが困難な心配によって特徴付けられる。GADに罹患している患者は、災難を予想する場合があります、金銭、健康、家族、仕事、または他の問題について過剰に心配する場合があります。

【0556】

個人が、知覚された脅威に対して不釣り合いに、日々の課題についての持続性の心配を経験する場合、全般性不安障害と診断される。GADを有する患者は通常、数ヶ月間から数年間持続し得る過度の恐れを経験する。

40

【0557】

GADは、社会、職業、または他の重要な機能領域を妨げる。

【0558】

GADに罹患している患者は、治療抵抗型の障害に罹患している場合がある。

【0559】

主にGADと診断された個人224例の研究では、快感消失が、生活の質(QoL)、睡眠問題、及び否定的な認知の間の関連に極めて重要な要素であることが見出された。

【0560】

高齢成人の大規模な縦断研究により、社会的孤立が、より高い不安及び抑うつ症状に関

50

連することが見出された。

【0561】

社会的／情動的引きこもりもしくは離隔または少なくともその側面は、例えば、スナイス－ハミルトン喜び尺度（SHAPS）または次元快感消失評価尺度（DARS）またはDSM－5のパーソナリティ障害評価（PID－5）－成人を用いることによって、評価され得る。

【0562】

GADを有する患者は、とりわけデフォルトモードネットワーク内の、機能的結合性の変化を示す。

【0563】

GAD（治療抵抗型の障害を含む）に罹患しており、かつ関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔に苦しむ患者を、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩で処置することにより、社会的／情動的引きこもりまたは離隔が軽減または消失すると共に、GADの改善がもたらされる。

【0564】

GADに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔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日目に認められる。

【0565】

GADに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔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2時間後までに生じる。GADに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0566】

GADに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくともスナイス－ハミルトン喜び尺度（SHAPS）のスコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0567】

GADに罹患している患者における、少なくともスナイス－ハミルトン喜び尺度（SHAPS）のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。GADに罹患している患者における、少なくともSHAPSのスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0568】

代替的に、または追加的に、GADに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後、5－MeO－DMTまたはその薬学

10

20

30

40

50

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、少なくとも次元快感消失評価尺度（DARS）のスコアにおける改善によって反映される。

【0569】

GADに罹患している患者における、少なくとも次元快感消失評価尺度（DARS）のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じる。GADに罹患している患者における、少なくともDARSのスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0570】

代替的に、または追加的に、GADに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0571】

GADに罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。GADに罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0572】

代替的に、または追加的に、GADに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもり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日目の、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0573】

GADに罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもり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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。GADに罹患している患者における、少

なくとも D S M - 5 の パーソナリティ障害評価 (P I D - 5) - 成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもりの軽減または消失は、好ましくは、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも 6 日後まで、特に少なくとも 1 4 日後まで、より好ましくは少なくとも 2 8 日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【 0 5 7 4 】

上記で示したように、社会的／情動的引きこもりまたは離隔は、G A D を有する患者に生じる。したがって、社会的／情動的引きこもりまたは離隔の改善により、G A D の改善もまたもたらされよう。社会的／情動的引きこもりまたは離隔はさらに、G A D の他の側面にも影響を及ぼすため、本発明者らは、社会的／情動的引きこもりまたは離隔における観察された改善が、G A D の全体的な改善にも追加的に寄与するであろうと結論付けている。

10

【 0 5 7 5 】

関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、C G I - S スコアの低下によって反映されるような 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 2 時間後、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 日目に認められる。

20

【 0 5 7 6 】

関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、C G I - S スコアの低下によって反映されるような 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 2 時間後までに生じる。関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、C G I - S スコアの低下によって反映されるような G A D の改善は、好ましくは、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも 6 日後まで、特に少なくとも 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 5 7 7 】

社交不安障害 (S A D) (社会恐怖症とも呼ばれる) は、最も一般的な種類の不安のうちの 1 つである。S A D は、社会的状況またはパフォーマンスの状況で判断されること、否定的に評価されること、または拒絶されることに対する強い不安または恐怖によって特徴付けられる。これはしばしば、社会的状況の回避につながり、学校、仕事、または人間関係において機能障害を引き起こし得る。

30

【 0 5 7 8 】

S A D は、社会的状況またはパフォーマンスの状況で判断されること、否定的に評価されること、または拒絶されることに対する強い不安または恐怖によって特徴付けられる。

【 0 5 7 9 】

S A D に罹患している患者は、治療抵抗型の障害に罹患している場合がある。

【 0 5 8 0 】

社会的引きこもりは、恐れ及び社会的交流の回避によって特徴付けられる S A D の中核的特徴である。社会的回避もまた S A D において見られ、併存する大うつ病に罹患している患者は、S A D 単独よりも高い社会的回避スコアを示す。

40

【 0 5 8 1 】

社会的状況の回避及び一人で過ごす時間の増加は、快感消失からの行動面の結果を反映し得るが、社会的状況にいる時間の減少もまた、快感消失を増加させる。これにより引きこもり及び悪化の悪循環が確立され、社会的断絶を増大させる。

【 0 5 8 2 】

社会的／情動的引きこもりもしくは離隔または少なくともその側面は、例えば、スナイプーハミルトン喜び尺度 (S H A P S) または次元快感消失評価尺度 (D A R S) または

50

D S M - 5 の パーソナリティ障害評価 (P I D - 5) - 成人を用いることによって、評価され得る。

【 0 5 8 3 】

S A D に罹患している患者においては、デフォルトモードネットワーク及び顕著性ネットワークにおいて機能的結合性の変化が観察される。

【 0 5 8 4 】

S A D (治療抵抗型の障害を含む) に罹患しており、かつ関連する社会的 / 情動的引きこもりまたは離隔に苦しむ患者を、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩で処置することにより、社会的 / 情動的引きこもりまたは離隔が軽減または消失すると共に、S A D の改善がもたらされる。

10

【 0 5 8 5 】

S A D に罹患している患者における社会的 / 情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約 2 時間後、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 日目に認められる。

【 0 5 8 6 】

S A D に罹患している患者における社会的 / 情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約 2 時間後までに生じる。S A D に罹患している患者における社会的 / 情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも 6 日後まで、特に少なくとも 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 5 8 7 】

S A D に罹患している患者における社会的 / 情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失の軽減または消失は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約 2 時間後、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、少なくともスナイス - ハミルトン喜び尺度 (S H A P S) のスコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

30

【 0 5 8 8 】

S A D に罹患している患者における、少なくともスナイス - ハミルトン喜び尺度 (S H A P S) のスコアにおける改善によって反映されるような社会的 / 情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失の軽減または消失は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約 2 時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。S A D に罹患している患者における、少なくとも S H A P S のスコアにおける改善によって反映されるような社会的 / 情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも 6 日後まで、特に少なくとも 1 4 日後まで、より好ましくは少なくとも 2 8 日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

40

【 0 5 8 9 】

代替的に、または追加的に、S A D に罹患している患者における社会的 / 情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失の軽減または消失は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約 2 時間後、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、少なくとも次元快感消失評価尺度 (D A R S) のスコアにおける改善によって反映される。

【 0 5 9 0 】

50

SADに罹患している患者における、少なくとも次元快感消失評価尺度(DARS)のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じる。SADに罹患している患者における、少なくともDARSのスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0591】

代替的に、または追加的に、SADに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価(PID-5)－成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0592】

SADに罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価(PID-5)－成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。SADに罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価(PID-5)－成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0593】

代替的に、または追加的に、SADに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもり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日目の、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価(PID-5)－成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0594】

SADに罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価(PID-5)－成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもり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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。SADに罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価(PID-5)－成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもりの軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に

少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0595】

上記で示したように、社会的／情動的引きこもりまたは離隔は、SADを有する患者に生じる。したがって、社会的／情動的引きこもりまたは離隔の改善により、SADの改善もまたもたらされよう。社会的／情動的引きこもりまたは離隔はさらに、SADの他の側面にも影響を及ぼすため、本発明者らは、社会的／情動的引きこもりまたは離隔における観察された改善が、SADの全体的な改善にも追加的に寄与するであろうと結論付けている。

10

【0596】

関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるようなSADの改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後、5-MeO-DMTま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日目に認められる。

【0597】

関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるようなSADの改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる。関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるようなSADの改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

20

【0598】

強迫性障害及び関連障害

強迫性障害（OCD）は、望まない考えもしくは感じが繰り返されること（強迫観念）またはある行為を何度も行う衝動（強迫行為）を引き起こす精神疾患である。患者は、強迫観念及び強迫行為の両方に苦しむ場合がある。

【0599】

OCDに罹患している患者は、治療抵抗型の障害に罹患している場合がある。

30

【0600】

快感消失が、青年におけるOCD症状とMDD症状との間の併存関係を媒介する機構であることが示唆される。

【0601】

うつ病から独立したOCD症状と快感消失との間の関係もまた見出されている。

【0602】

社会的／情動的引きこもりもしくは離隔または少なくともその側面は、例えば、スナイプーハミルトン喜び尺度（SHAPS）または次元快感消失評価尺度（DARS）またはDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人を用いることによって、評価され得る。

40

【0603】

OCDに罹患している患者の機能的磁気共鳴画像法を用いた神経画像法の研究により、前頭頭頂ネットワーク、顕著性ネットワーク、及びデフォルトモードネットワーク内及び／またはそれらの間の機能的結合性の変化が示される。

【0604】

OCD（治療抵抗型の障害を含む）に罹患しており、かつ関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔に苦しむ患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩で処置することにより、社会的／情動的引きこもりまたは離隔が軽減または消失すると共に、OCDの改善がもたらされる。

50

【0605】

OCDに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔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日目に認められる。

【0606】

OCDに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔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2時間後までに生じる。OCDに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0607】

OCDに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくともスナイス－ハミルトン喜び尺度（SHAPS）のスコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0608】

OCDに罹患している患者における、少なくともスナイス－ハミルトン喜び尺度（SHAPS）のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。OCDに罹患している患者における、少なくともSHAPSのスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0609】

代替的に、または追加的に、OCDに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくとも次元快感消失評価尺度（DARS）のスコアにおける改善によって反映される。

【0610】

OCDに罹患している患者における、少なくとも次元快感消失評価尺度（DARS）のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じる。OCDに罹患している患者における、少なくともDARSのスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0611】

代替的に、または追加的に、OCDに罹患している患者における社会的／情動的引きこ

10

20

30

40

50

もりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0612】

OCDに罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。OCDに罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0613】

上記で示したように、社会的／情動的引きこもりまたは離隔は、OCDを有する患者によく見られる。したがって、社会的／情動的引きこもりまたは離隔の改善により、OCDの改善もまたもたらされよう。社会的／情動的引きこもりまたは離隔はさらに、OCDの他の側面にも影響を及ぼすため、本発明者らは、社会的／情動的引きこもりまたは離隔における観察された改善が、OCDの全体的な改善にも追加的に寄与するであろうと結論付けている。

【0614】

関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるような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日目に認められる。

【0615】

関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるような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2時間後までに生じる。関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるようなOCDの改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0616】

身体醜形障害（BDD）の患者は、自分の外見の欠点を誤って認識し、不安を引き起こすと考えられ、儀式的行動、及び感情的苦悩により日常生活で機能する能力が妨げられる。

【0617】

BDDに罹患している患者は、治療抵抗型の障害に罹患している場合がある。

【0618】

社会的孤立は、BDDを有する患者に非常によく見られ、社会的機能の高レベルの障害を示す。

【0619】

10

20

30

40

50

社会適応尺度についての総スコアは、公表された米国標準よりも B D D を有する個人で低い。

【 0 6 2 0 】

社会的／情動的引きこもりもしくは離隔または少なくともその側面は、例えば、D S M - 5 のパーソナリティ障害評価 (P I D - 5) - 成人を用いることによって、評価され得る。

【 0 6 2 1 】

B D D に罹患している患者の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、背側注意ネットワーク、及び顕著性ネットワークに位置するある特定の脳領域内及び／またはそれらの間の変化が明らかになっている。

【 0 6 2 2 】

B D D (治療抵抗型の障害を含む) に罹患しており、かつ関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔に苦しむ患者を、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩で処置することにより、社会的／情動的引きこもりまたは離隔が軽減または消失すると共に、B D D の改善がもたらされる。

【 0 6 2 3 】

B D D に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約 2 時間後、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 日目に認められる。

【 0 6 2 4 】

B D D に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約 2 時間後までに生じる。B D D に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも 6 日後まで、特に少なくとも 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 6 2 5 】

B D D に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもりの軽減または消失は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約 2 時間後、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、少なくとも D S M - 5 のパーソナリティ障害評価 (P I D - 5) - 成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【 0 6 2 6 】

B D D に罹患している患者における、少なくとも D S M - 5 のパーソナリティ障害評価 (P I D - 5) - 成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもりの軽減または消失は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約 2 時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。B D D に罹患している患者における、少なくとも D S M - 5 のパーソナリティ障害評価 (P I D - 5) - 成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもりの軽減または消失は、好ましくは、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも 6 日後まで、特に少なくとも 1 4 日後まで、より好ましくは少なくとも 2 8 日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

10

20

30

40

50

【0627】

上記で示したように、社会的／情動的引きこもりまたは離隔は、BDDに罹患している患者において重要な側面である。したがって、社会的／情動的引きこもりまたは離隔の改善により、BDDの改善もまたもたらされよう。社会的／情動的引きこもりまたは離隔はさらに、BDDの他の側面にも影響を及ぼすため、本発明者らは、社会的／情動的引きこもりまたは離隔における観察された改善が、BDDの全体的な改善にも追加的に寄与するであろうと結論付けている。

【0628】

関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるような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日目に認められる。

10

【0629】

関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるような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約2時間後までに生じる。関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるようなBDDの改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

20

【0630】

心的外傷後ストレス障害（PTSD）

心的外傷後ストレス障害（PTSD）は、患者が経験するかまたは目撃するかのいずれにせよ、恐るべき出来事に基づいて発症し得る精神的健康異常である。症状には、フラッシュバック、悪夢及び重度の不安、ならびに出来事についての制御できない思考が含まれ得る。

【0631】

PTSDに罹患している患者は、治療抵抗型の障害に罹患している場合がある。

【0632】

DSM-5は、快感消失が、PTSDに関連する最も重要な症状のうちの1つであることを示す。

30

【0633】

感情麻痺は、PTSDにおける既知の症状である。PTSDを有する退役軍人310例の研究により、快感消失がPTSDにおける感情麻痺と正の関連性を有し、これが大うつ病性障害の併存に対するリスクを増加させることが見出された。

【0634】

社会的引きこもりは、PTSDを有する個人によって用いられる回避型対処戦略として特定されている。社会的引きこもりと将来のPTSD症状との間で正の相関が見出されたことから、社会的引きこもりは可能な治療標的として認識される。

40

【0635】

社会的／情動的引きこもりまたは離隔は、PTSDに罹患している患者において重要な側面である。これは、「かつては楽しんでいた活動への興味の喪失」、「他者から距離を感じるまたは他者から切り離されたと感じる」、及び「肯定的な感情を経験することが難しい（例えば、幸福を感じるができない、または親しい人に愛情を感じるができない）」等の、DSM-5のPTSDチェックリスト（PCL-5）の異なる項目によって支持される。

【0636】

社会的／情動的引きこもりもしくは離隔または少なくともその側面は、例えば、スナイプーハミルトン喜び尺度（SHAPS）または次元快感消失評価尺度（DARS）または

50

D S M - 5 の パーソナリティ障害評価 (P I D - 5) - 成人を用いることによって、評価され得る。

【 0 6 3 7 】

P T S D に罹患してい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顕著性ネットワークに位置する領域内及び／またはそれらの間の変化が明らかになっている。

【 0 6 3 8 】

P T S D (治療抵抗型の障害を含む) に罹患しており、かつ関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔に苦しむ患者を、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩で処置することにより、社会的／情動的引きこもりまたは離隔が軽減または消失すると共に、P T S D の改善がもたらされる。

10

【 0 6 3 9 】

P T S D に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後、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日目に認められる。

【 0 6 4 0 】

P T S D に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる。P T S D に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

20

【 0 6 4 1 】

P T S D に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失の軽減または消失は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後、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、少なくともスナイスーハミルトン喜び尺度 (S H A P S) のスコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

30

【 0 6 4 2 】

P T S D に罹患している患者における、少なくともスナイスーハミルトン喜び尺度 (S H A P S) のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失の軽減または消失は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。P T S D に罹患している患者における、少なくともS H A P S のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

40

【 0 6 4 3 】

代替的に、または追加的に、P T S D に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失の軽減または消失は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後、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、少なくとも次元快感消失評価尺度 (D A R S) のスコ

50

アにおける改善によって反映される。

【0644】

P T S Dに罹患している患者における、少なくとも次元快感消失評価尺度（D A R S）のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じる。P T S Dに罹患している患者における、少なくともD A R Sのスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

10

【0645】

代替的に、または追加的に、P T S Dに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくともD S M-5のパーソナリティ障害評価（P I D-5）-成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

20

【0646】

P T S Dに罹患している患者における、少なくともD S M-5のパーソナリティ障害評価（P I D-5）-成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。P T S Dに罹患している患者における、少なくともD S M-5のパーソナリティ障害評価（P I D-5）-成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

30

【0647】

代替的に、または追加的に、P T S Dに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもり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日目の、少なくともD S M-5のパーソナリティ障害評価（P I D-5）-成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

40

【0648】

P T S Dに罹患している患者における、少なくともD S M-5のパーソナリティ障害評価（P I D-5）-成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもり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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。P T S Dに罹患している患者における、少なくともD S M-5のパーソナリティ障害評価（P I D-5）-成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引き

50

こもりまたは離隔、特に社会的引きこもりの軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0649】

上記で示したように、社会的／情動的引きこもりまたは離隔は、PTSDに罹患している患者において非常に重要な側面である。したがって、社会的／情動的引きこもりまたは離隔の改善により、PTSDの改善もまたもたらされよう。社会的／情動的引きこもりまたは離隔はさらに、PTSDの他の側面にも影響を及ぼすため、本発明者らは、社会的／情動的引きこもりまたは離隔における観察された改善が、PTSDの全体的な改善にも追加的に寄与するであろうと結論付けている。

【0650】

関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるようなPTSDの改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後、5-MeO-DMTま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日目に認められる。

【0651】

関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるようなPTSDの改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる。関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるようなPTSDの改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0652】

疼痛性障害

慢性疼痛（持続性疼痛とも称される）は、例えば傷害または手術後に、薬物治療または処置にもかかわらず通常の回復期間を超えて持続する長期にわたる疼痛である。患者はまた、傷害歴または手術歴等のいずれの明らかな原因も有しない慢性疼痛に苦しんでいる場合もある。

【0653】

慢性疼痛は、生活の質、精神的及び情緒的健康を妨げる。社会的／情動的引きこもりまたは離隔は、疼痛に苦しむ患者に生じ、慢性疼痛と関連付けられている。

【0654】

慢性疼痛に苦しむ患者は、治療抵抗型の障害に罹患している場合がある。

【0655】

慢性疼痛患者の大規模な研究により、慢性疼痛を有する個人が、健常対照よりも高いレベルの快感消失を報告していることが見出された。

【0656】

処方されたオピオイドを誤用する慢性疼痛の個人は、オピオイドを誤用しなかった個人よりも高い快感消失スコアを有した。

【0657】

社会的孤立は、疼痛関連の評価及び対処において重要な要因である。疼痛の影響は、他者からの包含及び他者との関わりのより大きな感覚を認識する個人においては低減される。

【0658】

快感消失を評価するために開発された手段であるスナイスーハミルトン喜び尺度（SHAPS）が、慢性疼痛に苦しむ患者の研究ですでに使用されている。簡易疼痛調査票（B

10

20

30

40

50

P I - s f) もまた、疼痛による人生の楽しみ及び他者との関係の妨げを評価する。これは、社会的／情動的引きこもりまたは離隔が慢性疼痛に関連することを示す。

【0659】

社会的／情動的引きこもりもしくは離隔または少なくともその側面は、例えば、スナイス－ハミルトン喜び尺度 (SHAPS) または次元快感消失評価尺度 (DARS) または DSM-5 のパーソナリティ障害評価 (PID-5) - 成人を用いることによって、評価され得る。

【0660】

慢性疼痛患者は、脳機能及び構造に関して脳内変化を示す。これらの変化は、最初の侵害受容入力消失してからずっと後の、疼痛の持続に関連する。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、及び顕著性ネットワーク内及び／またはそれらの間の特有の領域における変化が明らかになっている。

10

【0661】

慢性疼痛（治療抵抗型の障害を含む）に罹患しており、かつ関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔に苦しむ患者を、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩で処置することにより、社会的／情動的引きこもりまたは離隔が軽減または消失すると共に、慢性疼痛の改善がもたらされる。

【0662】

慢性疼痛に苦しむ患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔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日目に認められる。

20

【0663】

慢性疼痛に苦しむ患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔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2時間後までに生じる。慢性疼痛に苦しむ患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

30

【0664】

慢性疼痛に苦しむ患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくともスナイス－ハミルトン喜び尺度 (SHAPS) のスコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0665】

慢性疼痛に苦しむ患者における、少なくともスナイス－ハミルトン喜び尺度 (SHAPS) のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。慢性疼痛に苦しむ患者における、少なくともSHAPSのスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

40

50

【0666】

代替的に、または追加的に、慢性疼痛に苦しむ患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくとも次元快感消失評価尺度（DARS）のスコアにおける改善によって反映される。

【0667】

慢性疼痛に苦しむ患者における、少なくとも次元快感消失評価尺度（DARS）のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じる。慢性疼痛に苦しむ患者における、少なくともDARSのスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

10

【0668】

代替的に、または追加的に、慢性疼痛に苦しむ患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

20

【0669】

慢性疼痛に苦しむ患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。慢性疼痛に苦しむ患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

30

【0670】

代替的に、または追加的に、慢性疼痛に苦しむ患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもり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日目の、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

40

【0671】

慢性疼痛に苦しむ患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映

50

されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもり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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。慢性疼痛に苦しむ患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価(PID-5)－成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもりの軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

10

【0672】

上記で示したように、社会的／情動的引きこもりまたは離隔は、慢性疼痛を有する患者において重要な側面である。したがって、社会的／情動的引きこもりまたは離隔の改善により、慢性疼痛の改善もまたもたらされよう。社会的／情動的引きこもりまたは離隔はさらに、慢性疼痛の他の側面にも影響を及ぼすため、本発明者らは、社会的／情動的引きこもりまたは離隔における観察された改善が、慢性疼痛の全体的な改善にも追加的に寄与するであろうと結論付けている。

【0673】

関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるような慢性疼痛の改善は、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日目に認められる。

20

【0674】

関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるような慢性疼痛の改善は、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2時間後までに生じる。関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるような慢性疼痛の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

30

【0675】

線維筋痛症は、疲労、睡眠障害、記憶及び気分の問題が伴う、全身にわたるまたは複数の部位での広範囲に及ぶ筋骨格痛によって特徴付けられる慢性障害である。患者はまた、筋肉及び関節のこわばり、触れたときの圧痛、腕及び脚の無感覚または刺痛、集中、明確な思考、及び記憶の問題（「フィブロ・フォッグ（fibro fog）」と呼ばれることもある）、光、雑音、臭気、及び温度への感受性の高まり、または膨満感もしくは便秘等の消化器系の問題に直面する場合もある。

【0676】

研究により、線維筋痛症の患者において疼痛への感受性が高まっており、それにより患者は、他者が疼痛を感じない場合でも疼痛を感じることを示される。

40

【0677】

快感消失は、線維筋痛症においてよく見られる現象である。患者の快感消失もまた標的とした介入は、身体症状（例えば、食欲不振または疲労）のみを標的とする介入よりも優れている可能性がある。

【0678】

線維筋痛症に罹患している患者は、パートナーとの親密さの喪失及び社会的孤立を経験したことがよくある。

【0679】

50

線維筋痛症の以前の処置は、対症療法である。

【0680】

脳画像法の研究及び他の研究は、線維筋痛症を有する人々において疼痛を伝達及び受容する神経経路内の信号伝達が変化しているという証拠を明らかにしている。

【0681】

線維筋痛症を有する患者の安静時機能的磁気共鳴画像法により、DMN及び実行注意ネットワーク内及び／またはそれらの間ならびにDMNと島皮質（誘発された疼痛を処理することが知られる脳領域）との間の機能的結合性の変化が示される。

【0682】

線維筋痛症に罹患しており、かつ関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔に苦しむ患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩で処置することにより、社会的／情動的引きこもりまたは離隔が軽減または消失すると共に、線維筋痛症の改善もたらされる。

【0683】

線維筋痛症に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔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日目に認められる。

【0684】

線維筋痛症に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔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2時間後までに生じる。線維筋痛症に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0685】

線維筋痛症に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくともスナイスーハミルトン喜び尺度（SHAPS）のスコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0686】

線維筋痛症に罹患している患者における、少なくともスナイスーハミルトン喜び尺度（SHAPS）のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。線維筋痛症に罹患している患者における、少なくともSHAPSのスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0687】

代替的に、または追加的に、線維筋痛症に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後、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1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、少なくとも次元快感消失評価尺度（DARS）のスコアにおける改善によって反映される。

【0688】

線維筋痛症に罹患している患者における、少なくとも次元快感消失評価尺度（DARS）のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じる。線維筋痛症に罹患している患者における、少なくともDARSのスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

10

【0689】

代替的に、または追加的に、線維筋痛症に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

20

【0690】

線維筋痛症に罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。線維筋痛症に罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

30

【0691】

代替的に、または追加的に、線維筋痛症に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもり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日目の、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

40

【0692】

線維筋痛症に罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもり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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。線維筋痛症に罹患している患者にお

50

ける、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもりの軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0693】

上記で示したように、社会的／情動的引きこもりまたは離隔は、線維筋痛症を有する患者において重要な側面である。したがって、社会的／情動的引きこもりまたは離隔の改善により、線維筋痛症の改善もまたもたらされよう。社会的／情動的引きこもりまたは離隔はさらに、線維筋痛症の他の側面にも影響を及ぼすため、本発明者らは、社会的／情動的引きこもりまたは離隔における観察された改善が、線維筋痛症の全体的な改善にも追加的に寄与するであろうと結論付けている。

【0694】

関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるような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日目に認められる。

【0695】

関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるような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2時間後までに生じる。関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるような線維筋痛症の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0696】

精神作用物質使用による精神及び行動の障害

物質使用障害（SUD）は、人の行動に影響を及ぼし、合法薬物もしくは違法薬物、アルコール、または薬等の物質の使用を制御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の範囲に及ぶ可能性があり、このうち嗜癖が最も重度の形態のSUDである。

【0697】

SUDに苦しむ患者は、治療抵抗型の障害に罹患している場合がある。

【0698】

社会的孤立は、SUD、特にオピオイド使用障害の発症及び維持において主要な役割を果たす。

【0699】

社会的孤立はまた、保護的な社会的交流の欠如により服薬行動の増加にもつながり得る。一人で薬物を摂取することはアヘン剤過剰摂取のリスクを高め、社会ネットワークからの孤立は引きこもりのリスクを高める。

【0700】

快感消失もまた、SUDの病理発生において重要な役割を果たし、コカイン使用障害を有する患者における処置成績の低下に関連する。

【0701】

スナイス－ハミルトン喜び尺度は、快感消失を測定する14項目の尺度であり、覚醒剤乱用または依存症と診断された患者の研究において使用されている。これは、社会的／情動的引きこもりまたは離隔がSUDに関連することを示す。

【0702】

社会的／情動的引きこもりもしくは離隔または少なくともその側面は、例えば、スナイス－ハミルトン喜び尺度（SHAPS）または次元快感消失評価尺度（DARS）またはDSM－5のパーソナリティ障害評価（PID－5）－成人を用いることによって、評価され得る。

【0703】

SUDに苦しむ患者において、認知制御の欠損は、デフォルトモードネットワーク、顕著性ネットワーク、中央実行ネットワーク、大脳辺縁系ネットワーク、及び報酬ネットワーク等の安静時ネットワーク内及び／またはそれらの間の結合性の変化に関連する。

【0704】

SUD（治療抵抗型の障害を含む）に苦しんでおり、かつ関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔に苦しむ患者を、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩で処置することにより、社会的／情動的引きこもりまたは離隔が軽減または消失すると共に、SUDの改善がもたらされる。

【0705】

SUDに苦しむ患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔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日目に認められる。

【0706】

SUDに苦しむ患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔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2時間後までに生じる。SUDに苦しむ患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0707】

SUDに苦しむ患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくともスナイス－ハミルトン喜び尺度（SHAPS）のスコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0708】

SUDに苦しむ患者における、少なくともスナイス－ハミルトン喜び尺度（SHAPS）のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。SUDに苦しむ患者における、少なくともSHAPSのスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0709】

代替的に、または追加的に、SUDに苦しむ患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後、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1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、少なくとも次元快感消失評価尺度（DARS）のスコアにおける改善によって反映される。

【0710】

SUDに苦しむ患者における、少なくとも次元快感消失評価尺度（DARS）のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じる。SUDに苦しむ患者における、少なくともDARSのスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

10

【0711】

代替的に、または追加的に、SUDに苦しむ患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

20

【0712】

SUDに苦しむ患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。SUDに苦しむ患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

30

【0713】

代替的に、または追加的に、SUDに苦しむ患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもり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日目の、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

40

【0714】

SUDに苦しむ患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもり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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。SUDに苦しむ患者における、少なくともDS

50

M-5のパーソナリティ障害評価(PID-5)－成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもりの軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0715】

上記で示したように、社会的／情動的引きこもりまたは離隔は、SUDに苦しむ患者において重要な側面である。したがって、社会的／情動的引きこもりまたは離隔の改善により、SUDの改善もまたもたらされよう。社会的／情動的引きこもりまたは離隔はさらに、SUDの他の側面にも影響を及ぼすため、本発明者らは、社会的／情動的引きこもりまたは離隔における観察された改善が、SUDの全体的な改善にも追加的に寄与するであろうと結論付けている。

10

【0716】

関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるようなSUDの改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後、5-MeO-DMTま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日目に認められる。

【0717】

20

関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるようなSUDの改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる。関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるようなSUDの改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0718】

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、持続性の妄想、持続性の幻覚、支離滅裂な思考(典型的には支離滅裂な発話として顕在化する)、ひどく支離滅裂な行動、ならびに受動性及び支配の経験等の陽性症状、感情鈍麻または感情平板化及び意欲消失等の陰性症状、ならびに精神運動障害として顕在化する、現実検討の重大な障害及び行動の変化によって特徴付けられる。

30

【0719】

精神病性障害に罹患している患者は、治療抵抗型の障害に罹患している場合がある。

【0720】

DSM-5は、精神病性障害を定義する「陰性症状」の例として快感消失を説明する。

【0721】

社会的快感消失に関連する感情及び認知欠損は、根底にある腹外側前頭前野(VLPFC)の神経欠陥によって引き起こされる場合がある。

40

【0722】

構造化された社交行事及び職場の交流の機会の減少が、精神病を有する患者における社会的及び情動的引きこもりを部分的に説明することが示唆されている。

【0723】

社会的／情動的引きこもりもしくは離隔または少なくともその側面は、例えば、スナイプスハミルトン喜び尺度(SHAPS)または次元快感消失評価尺度(DARS)またはDSM-5のパーソナリティ障害評価(PID-5)－成人を用いることによって、評価され得る。

【0724】

50

精神病に罹患している患者の、脳内安静時ネットワークの機能的磁気共鳴画像法による脳画像法により、中央実行ネットワーク、デフォルトモードネットワーク、及び顕著性ネットワーク内及び／またはそれらの間の特有の領域における重大な変化が明らかになっている。精神病のリスクがある患者集団においてさえ、安静時ネットワークにおける変化が特定され得る。

【0725】

精神病性障害（治療抵抗型の障害を含む）に罹患しており、かつ関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔に苦しむ患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩で処置することにより、社会的／情動的引きこもりまたは離隔が軽減または消失すると共に、精神病性障害の改善がもたらされる。

【0726】

精神病性障害に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔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日目に認められる。

【0727】

精神病性障害に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔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2時間後までに生じる。精神病性障害に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0728】

精神病性障害に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくともスナイスーハミルトン喜び尺度（SHAPS）のスコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0729】

精神病性障害に罹患している患者における、少なくともスナイスーハミルトン喜び尺度（SHAPS）のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。精神病性障害に罹患している患者における、少なくともSHAPSのスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0730】

代替的に、または追加的に、精神病性障害に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくとも次元快感消失評価尺度（DARS）のスコアにおける改善によって反映される。

【0731】

精神病性障害に罹患している患者における、少なくとも次元快感消失評価尺度（DARS）のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じる。精神病性障害に罹患している患者における、少なくともDARSのスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0732】

代替的に、または追加的に、精神病性障害に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0733】

精神病性障害に罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。精神病性障害に罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0734】

代替的に、または追加的に、精神病性障害に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもり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日目の、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0735】

精神病性障害に罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもり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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。精神病性障害に罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情

動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもりの軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0736】

代替的に、または追加的に、精神病性障害に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に情動的引きこもり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日目の、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の親密さの回避の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

10

【0737】

精神病性障害に罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の親密さの回避の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に情動的引きこもり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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。精神病性障害に罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の親密さの回避の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に情動的引きこもりの軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

20

【0738】

代替的に、または追加的に、精神病性障害に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔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日目の、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の離隔の領域の平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

30

【0739】

精神病性障害に罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の離隔の特性領域の平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。精神病性障害に罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の離隔の領域の平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

40

50

【0740】

上記で示したように、社会的／情動的引きこもりまたは離隔の発生は、精神病性障害に罹患している患者において重要な疾患側面である。したがって、社会的／情動的引きこもりまたは離隔の改善により、精神病性障害の改善もまたもたらされよう。社会的／情動的引きこもりまたは離隔はさらに、精神病性障害の他の側面にも影響を及ぼすため、本発明者らは、社会的／情動的引きこもりまたは離隔における観察された改善が、精神病性障害の全体的な改善にも追加的に寄与するであろうと結論付けている。

【0741】

関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるような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日目に認められる。

10

【0742】

関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるような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2時間後までに生じる。関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるような精神病性障害の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

20

【0743】

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またはその薬学的に許容される塩は、好ましくは本明細書に記載される投与スキームを用いて、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、躁病または軽躁病によって特徴付けられ、かつ社会的／情動的引きこもりまたは離隔に関連する精神病性障害に罹患している患者に投与することができる。

【0744】

好ましくは、躁病または軽躁病によって特徴付けられ、かつ社会的／情動的引きこもりまたは離隔に関連する精神病性障害に罹患している患者は、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

【0745】

統合失調症は、思考、知覚、自己経験、認知、意欲、情動、及び行動を含めた複数の精神様相における障害によって特徴付けられる、重度の精神的健康異常である。緊張病を含めた精神運動障害が存在する場合がある。

【0746】

統合失調症に罹患している患者は、治療抵抗型の障害に罹患している場合がある。

【0747】

社会的引きこもり及び快感消失は、疾患の典型的な「陰性」症状として説明される、統合失調症の中核的特徴である。それらは、統合失調症を有する患者において見られる動機及び喜びの減弱である、共通の駆動要因として説明され得る。

40

【0748】

臨床的面接法の研究からの証拠により、統合失調症と診断された患者の大多数が快感消失を示すことが明らかになっている。

【0749】

社会的快感消失に関連する感情及び認知欠損は、根底にある腹外側前頭前野（VLPFC）の神経欠陥によって引き起こされる場合がある。

【0750】

代替的に、構造化された社交行事及び職場の交流の機会の減少が、この患者群における社会的及び情動的引きこもりを部分的に説明することが示唆されている。

50

【0751】

統合失調症の簡易臨床的評価尺度（BCASS）は、「感情鈍麻」に関する別個の項目を含む。加えて、簡易陰性症状尺度（BNSS）もまた、例えば「快感消失」及び「感情鈍麻」等の関連項目を含む。さらに、快感消失の測定に関するスナイスーハミルトン喜び尺度（SHAPS）が、統合失調症の患者における快感消失を測定するためにすでに使用されている。これは、社会的／情動的引きこもりまたは離隔が統合失調症の重要な側面であることを示す。

【0752】

社会的／情動的引きこもりもしくは離隔または少なくともその側面は、例えば、スナイスーハミルトン喜び尺度（SHAPS）または次元快感消失評価尺度（DARS）またはDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人を用いることによって、評価され得る。

10

【0753】

特にデフォルトモードネットワーク、前頭頭頂ネットワーク、及び顕著性ネットワーク内及び／またはそれらの間の、異常な安静時機能的結合性が、統合失調症を有する個人において報告される。精神病のリスクが高い個人及び統合失調症と診断された個人において、いくつかの研究は、睡眠障害と症状の重症度との間に関連を見出している。

【0754】

統合失調症（治療抵抗型の障害を含む）に罹患しており、かつ関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔に苦しむ患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩で処置することにより、社会的／情動的引きこもりまたは離隔が軽減または消失すると共に、統合失調症の改善がもたらされる。

20

【0755】

統合失調症に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔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2時間、1日目（例えば、約24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7日目、14日目、及び／または28日目に認められる。

【0756】

統合失調症に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔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2時間後までに生じる。統合失調症に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

30

【0757】

統合失調症に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくともスナイスーハミルトン喜び尺度（SHAPS）のスコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

40

【0758】

統合失調症に罹患している患者における、少なくともスナイスーハミルトン喜び尺度（SHAPS）のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。統合失調症に罹患している患者における、少なくともSHAPSのスコアにおける改善によっ

50

て反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0759】

代替的に、または追加的に、統合失調症に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくとも次元快感消失評価尺度（DARS）のスコアにおける改善によって反映される。

10

【0760】

統合失調症に罹患している患者における、少なくとも次元快感消失評価尺度（DARS）のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じる。統合失調症に罹患している患者における、少なくともDARSのスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

20

【0761】

代替的に、または追加的に、統合失調症に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

30

【0762】

統合失調症に罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。統合失調症に罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

40

【0763】

代替的に、または追加的に、統合失調症に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもり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日目の、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善に

50

よって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0764】

統合失調症に罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもり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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。統合失調症に罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもりの軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

10

【0765】

代替的に、または追加的に、統合失調症に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に情動的引きこもり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日目の、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の親密さの回避の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

20

【0766】

統合失調症に罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の親密さの回避の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に情動的引きこもり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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。統合失調症に罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の親密さの回避の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に情動的引きこもりの軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

30

【0767】

代替的に、または追加的に、統合失調症に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔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日目の、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の離隔の領域の平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

40

【0768】

統合失調症に罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の離隔の特性領域の平均スコアにおける改善によって反映され

50

るような社会的／情動的引きこもりまたは離隔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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。統合失調症に罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価(PID-5)－成人の離隔の領域の平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

10

【0769】

上記で示したように、社会的／情動的引きこもりまたは離隔は、統合失調症に罹患している患者において不可欠な側面である。したがって、社会的／情動的引きこもりまたは離隔の改善により、統合失調症の改善もまたもたらされよう。社会的／情動的引きこもりまたは離隔はさらに、統合失調症の他の側面にも影響を及ぼすため、本発明者らは、社会的／情動的引きこもりまたは離隔における観察された改善が、統合失調症の全体的な改善にも追加的に寄与するであろうと結論付けている。

【0770】

関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるような統合失調症の改善は、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日目に認められる。

20

【0771】

関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるような統合失調症の改善は、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2時間後までに生じる。関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるような統合失調症の改善は、好ましくは、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日

30

【0772】

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 またはその薬学的に許容される塩は、好ましくは本明細書に記載される投与スキームを用いて、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、社会的／情動的引きこもりまたは離隔に関連する統合失調症に罹患している患者に投与することができる。

【0773】

好ましくは、社会的／情動的引きこもりまたは離隔に関連する統合失調症に罹患している患者は、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。

【0774】

認知症

認知症は一般に、日常生活を妨げるのに十分なほど重度の記憶、言語、問題解決及び他の思考能力の喪失によって特徴付けられる。

【0775】

認知症は、認知能力の低下を誘発すると共に、行動、感情及び人間関係にも影響を及ぼす脳の変化によって引き起こされる。

【0776】

研究により、重度の快感消失が若年性認知症における主要な特徴であることが示唆される。

【0777】

40

50

結果として、社会的／情動的引きこもりまたは離隔が、認知症を有する個人においてよく見られ、患者及び患者の家族の両方の生活の質に悪影響を有する。

【0778】

社会的／情動的引きこもりもしくは離隔または少なくともその側面は、例えば、スナイス－ハミルトン喜び尺度（SHAPS）または次元快感消失評価尺度（DARS）またはDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人を用いることによって、評価され得る。

【0779】

認知症は、磁気共鳴画像法の研究によって示され得るように、脳内の種々の機能的及び構造的結合ネットワークに影響を及ぼす。デフォルトモードネットワーク（DMN）、顕著性ネットワーク、及び中央実行ネットワーク（CEN）内及び／またはそれらの間の変化が観察される。

【0780】

認知症に罹患しており、かつ関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔に苦しむ患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩で処置することにより、社会的／情動的引きこもりまたは離隔が軽減または消失すると共に、認知症の改善がもたらされる。

【0781】

認知症に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔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日目に認められる。

【0782】

認知症に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔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2時間後までに生じる。認知症に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0783】

認知症に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくともスナイス－ハミルトン喜び尺度（SHAPS）のスコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0784】

認知症に罹患している患者における、少なくともスナイス－ハミルトン喜び尺度（SHAPS）のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。認知症に罹患している患者における、少なくともSHAPSのスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0785】

代替的に、または追加的に、認知症に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくとも次元快感消失評価尺度（DARS）のスコアにおける改善によって反映される。

【0786】

認知症に罹患している患者における、少なくとも次元快感消失評価尺度（DARS）のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じる。認知症に罹患している患者における、少なくともDARSのスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0787】

代替的に、または追加的に、認知症に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）—成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0788】

認知症に罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）—成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。認知症に罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）—成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0789】

上記で示したように、社会的／情動的引きこもりまたは離隔は、認知症に罹患している患者に生じる。したがって、社会的／情動的引きこもりまたは離隔の改善により、認知症の改善もまたもたらされよう。社会的／情動的引きこもりまたは離隔はさらに、認知症の他の側面にも影響を及ぼすため、本発明者らは、社会的／情動的引きこもりまたは離隔における観察された改善が、認知症の全体的な改善にも追加的に寄与するであろうと結論付けている。

【0790】

関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるような認知症の改善は、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日目に認められる。

【0791】

関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、C G I－S スコアの低下によって反映されるような認知症の改善は、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2時間後までに生じる。関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、C G I－S スコアの低下によって反映されるような認知症の改善は、好ましくは、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少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0792】

アルツハイマー型認知症（A D）は、潜行性に発現し、認知欠損が徐々に進行する、高度に蔓延している神経変性障害である。無感動は、A D等の神経認知障害において非常によく見られる症状である。推定有病率は、A Dの重症度に基づいて51～72%の範囲であり、疾患重症度が高いほど、より高い無感動のリスクに関連する。

10

【0793】

剖検でA Dが確認された患者100例の研究では、社会的引きこもりが、この障害の最も早期の認識可能な症状であることが見出され、これはA D診断より平均33ヶ月前に生じていた。

【0794】

社会的孤立は、全原因型認知症のリスクの上昇に関連する。認知機能と社会的孤立との関係は、記憶及び学習に関連する領域における灰白質の体積の減少によって媒介され得る。

20

【0795】

快感消失は、A D患者において頻繁に観察される。

【0796】

社会的／情動的引きこもりもしくは離隔または少なくともその側面は、例えば、スナイプス－ハミルトン喜び尺度（S H A P S）または次元快感消失評価尺度（D A R S）またはD S M－5のパーソナリティ障害評価（P I D－5）－成人を用いることによって、評価され得る。

【0797】

A Dは、疾患のトポグラフィー、臨床表現型、及び重症度に関連する脳内の種々の機能的及び構造的結合ネットワークに影響を及ぼす。磁気共鳴画像法の研究により、脳領域間の相次ぐ構造的及び機能的離断が実証されており、A Dが離断症候群であるという見解が支持される。A Dを有する患者及びA Dを発症するリスクが高かった個人の両方において、デフォルトモードネットワーク（D M N）、顕著性ネットワーク、及び中央実行ネットワーク（C E N）内及び／またはそれらの間の変化が観察される。

30

【0798】

したがって、本発明による療法によってこれらのネットワークに影響を及ぼすことにより、社会的／情動的引きこもりまたは離隔の改善がもたらされ、A Dの症状の改善もまたもたらされよう。

【0799】

A Dに罹患しており、かつ関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔に苦しむ患者を、5－Me O－D M Tまたはその薬学的に許容される塩で処置することにより、社会的／情動的引きこもりまたは離隔が軽減または消失すると共に、A Dの改善がもたらされる。

40

【0800】

A Dに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、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2時間後、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日目に認められる。

【0801】

50

A Dに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔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2時間後までに生じる。A Dに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0802】

A Dに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくともスナイス－ハミルトン喜び尺度（SHAPS）のスコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

10

【0803】

A Dに罹患している患者における、少なくともスナイス－ハミルトン喜び尺度（SHAPS）のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。A Dに罹患している患者における、少なくともSHAPSのスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

20

【0804】

代替的に、または追加的に、A Dに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくとも次元快感消失評価尺度（DARS）のスコアにおける改善によって反映される。

30

【0805】

A Dに罹患している患者における、少なくとも次元快感消失評価尺度（DARS）のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じる。A Dに罹患している患者における、少なくともDARSのスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

40

【0806】

代替的に、または追加的に、A Dに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず

50

、評価時点までである。

【0807】

A Dに罹患している患者における、少なくともD S M-5のパーソナリティ障害評価（P I D-5）-成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失の軽減または消失は、5-M e O-D M Tまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。A Dに罹患している患者における、少なくともD S M-5のパーソナリティ障害評価（P I D-5）-成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失の軽減または消失は、好ましくは、5-M e O-D M Tまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

10

【0808】

代替的に、または追加的に、A Dに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもりの軽減または消失は、5-M e O-D M Tまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後、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、少なくともD S M-5のパーソナリティ障害評価（P I D-5）-成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

20

【0809】

A Dに罹患している患者における、少なくともD S M-5のパーソナリティ障害評価（P I D-5）-成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもりの軽減または消失は、5-M e O-D M Tまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。A Dに罹患している患者における、少なくともD S M-5のパーソナリティ障害評価（P I D-5）-成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもりの軽減または消失は、好ましくは、5-M e O-D M Tまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

30

【0810】

上記で示したように、社会的／情動的引きこもりまたは離隔は、A Dに罹患している患者において重要な側面である。したがって、社会的／情動的引きこもりまたは離隔の改善により、A Dの改善もまたもたらされよう。社会的／情動的引きこもりまたは離隔はさらに、A Dの他の側面にも影響を及ぼすため、本発明者らは、社会的／情動的引きこもりまたは離隔における観察された改善が、A Dの全体的な改善にも追加的に寄与するであろうと結論付けている。

40

【0811】

関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、C G I-Sスコアの低下によって反映されるような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2時間後、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日目に認められる。

50

【0812】

関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるような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約2時間後までに生じる。関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるようなADの改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0813】

レビー小体型認知症（DLB）は、睡眠、行動、認知、動作、及び自動的な身体機能の調節の変化によって特徴付けられる認知症の一種である。

10

【0814】

快感消失は、レビー小体型認知症（DLB）においてよく見られる症状である。患者312例の研究では、快感消失は、アルツハイマー病よりもレビー小体型認知症を有する個人においてより頻繁に見られた。

【0815】

社会的孤立は、全原因型認知症のリスクの上昇に関連する。認知機能と社会的孤立との関係は、記憶及び学習に関連する領域における灰白質の体積の減少によって媒介され得る。

【0816】

社会的／情動的引きこもりもしくは離隔または少なくともその側面は、例えば、スナイスーハミルトン喜び尺度（SHAPS）または次元快感消失評価尺度（DARS）またはDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）—成人を用いることによって、評価され得る。

20

【0817】

DLBに罹患している患者において、安静時ネットワーク（RSN）の変化が特定され得る。機能的MRI研究により、デフォルトモードネットワーク、顕著性ネットワーク、実行ネットワーク及び大脳基底核／大脳辺縁系ネットワーク内及び／またはそれらの間の機能的結合性の変化が示される。

【0818】

DLBに罹患しており、かつ関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔に苦しむ患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩で処置することにより、社会的／情動的引きこもりまたは離隔が軽減または消失すると共に、DLBの改善がもたらされる。

30

【0819】

DLBに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔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日目に認められる。

【0820】

DLBに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔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2時間後までに生じる。DLBに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

40

【0821】

DLBに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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

50

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、少なくともスナイスーハミルトン喜び尺度（SHAPS）のスコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0822】

DLBに罹患している患者における、少なくともスナイスーハミルトン喜び尺度（SHAPS）のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。DLBに罹患している患者における、少なくともSHAPSのスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

10

【0823】

代替的に、または追加的に、DLBに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくとも次元快感消失評価尺度（DARS）のスコアにおける改善によって反映される。

20

【0824】

DLBに罹患している患者における、少なくとも次元快感消失評価尺度（DARS）のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じる。DLBに罹患している患者における、少なくともDARSのスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

30

【0825】

代替的に、または追加的に、DLBに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）—成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

40

【0826】

DLBに罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）—成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。DLBに罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）—成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔

50

、特に快感消失の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0827】

代替的に、または追加的に、DLBに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもり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日目の、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

10

【0828】

DLBに罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもり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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。DLBに罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもりの軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

20

【0829】

上記で示したように、社会的／情動的引きこもりまたは離隔は、DLBに罹患している患者において重要な側面である。したがって、社会的／情動的引きこもりまたは離隔の改善により、DLBの改善もまたもたらされよう。社会的／情動的引きこもりまたは離隔はさらに、DLBの他の側面にも影響を及ぼすため、本発明者らは、社会的／情動的引きこもりまたは離隔における観察された改善が、DLBの全体的な改善にも追加的に寄与するであろうと結論付けている。

30

【0830】

関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるようなDLBの改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後、5-MeO-DMTま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日目に認められる。

40

【0831】

関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるようなDLBの改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる。関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるようなDLBの改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0832】

血管性認知症は、論理的思考、計画、判断、記憶及び他の思考過程の問題によって特徴

50

付けられる、一般的な種類の認知症である。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）からもたらされる脳実質損傷に起因する。血管病因論は、微小血管疾患から大きな血管の脳卒中の範囲まで、非常に多様である。

【0833】

社会的引きこもりは、血管性認知症を有する患者において見られる大きな行動変化の1つである。具体的な変化は、血管性認知症において血管損傷によって影響を受ける神経領域に基づいて経時的に変化し得る。

【0834】

アルツハイマー病と比較した場合、情動の減少／引きこもりは、虚血性の血管性認知症を有する患者においてより重度であることが見出された。

【0835】

重度の血管性認知症に罹患している患者は、軽度／中等度の血管性認知症に罹患している患者よりも高いレベルの快感消失を示す。

【0836】

社会的／情動的引きこもりもしくは離隔または少なくともその側面は、例えば、スナイスーハミルトン喜び尺度（SHAPS）または次元快感消失評価尺度（DARS）またはDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人を用いることによって、評価され得る。

【0837】

機能的磁気共鳴画像法により、脳血管損傷後の安静時ネットワークの機能的結合性の変化が明らかになっている。患者は、DMN及び他の安静時ネットワーク内及び／またはそれらの間の異常な機能的結合性を示す。

【0838】

血管性認知症に罹患しており、かつ関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔に苦しむ患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩で処置することにより、社会的／情動的引きこもりまたは離隔が軽減または消失すると共に、血管性認知症の改善がもたらされる。

【0839】

血管性認知症に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔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日目に認められる。

【0840】

血管性認知症に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔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2時間後までに生じる。血管性認知症に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0841】

血管性認知症に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくともスナイスーハミルトン喜び尺度（SHAPS）のスコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0842】

血管性認知症に罹患している患者における、少なくともスナイスーハミルトン喜び尺度

10

20

30

40

50

(SHAPS)のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。血管性認知症に罹患している患者における、少なくともSHAPSのスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

10

【0843】

代替的に、または追加的に、血管性認知症に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくとも次元快感消失評価尺度(DARS)のスコアにおける改善によって反映される。

【0844】

血管性認知症に罹患している患者における、少なくとも次元快感消失評価尺度(DARS)のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じる。血管性認知症に罹患している患者における、少なくともDARSのスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

20

【0845】

代替的に、または追加的に、血管性認知症に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価(PID-5)－成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

30

【0846】

血管性認知症に罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価(PID-5)－成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。血管性認知症に罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価(PID-5)－成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

40

【0847】

50

代替的に、または追加的に、血管性認知症に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもり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日目の、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0848】

血管性認知症に罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもり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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。血管性認知症に罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもりの軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0849】

上記で示したように、社会的／情動的引きこもりまたは離隔は、血管性認知症に罹患している患者において重要な側面である。したがって、社会的／情動的引きこもりまたは離隔の改善により、血管性認知症の改善もまたもたらされよう。社会的／情動的引きこもりまたは離隔はさらに、血管性認知症の他の側面にも影響を及ぼすため、本発明者らは、社会的／情動的引きこもりまたは離隔における観察された改善が、血管性認知症の全体的な改善にも追加的に寄与するであろうと結論付けている。

【0850】

関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるような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日目に認められる。

【0851】

関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるような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2時間後までに生じる。関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるような血管性認知症の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0852】

前頭側頭型認知症（FTD）は、より若年で発症する認知症の主因を占める、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障害である。

【0853】

患者は、異種性の一連の行動・心理症状を呈し、これらの中でも社会的行為の進行性的変化、共感の欠如、無感動、脱抑制行動、及び認知機能障害が頻繁に観察される。

【0854】

行動障害型は、社会的認知及び／または実行能力の顕著な衰退に関連する、脱抑制；無感動または無気力（これは不活動及び努力の欠如につながる）；同情または共感の喪失；固執性の、強迫的、儀式的な行動または常同；ならびに口唇傾向及び食生活の変化等の少なくとも3つの症状によって特徴付けられる。

【0855】

F T Dを健常な高齢対照と比較すると、快感消失はF T Dの独立の初発症状である。快感消失は、疾患過程の早期から存在する。

【0856】

社会的引きこもりは、F T Dにおいてよく見られる。

10

【0857】

快感消失は、F T Dに罹患している患者において、スナイス－ハミルトン喜び尺度（S H A P S）により測定されており、これらの患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔の関連性が示される。

【0858】

社会的／情動的引きこもりもしくは離隔または少なくともその側面は、例えば、スナイス－ハミルトン喜び尺度（S H A P S）または次元快感消失評価尺度（D A R S）またはD S M－5のパーソナリティ障害評価（P I D－5）－成人を用いることによって、評価され得る。

【0859】

20

F T Dに罹患している個人の安静時－機能的磁気共鳴画像法（R s－f M R I）の分析により、全体的な機能低下及びネットワーク統合の喪失が明らかになっている。機能的結合性の変化は、主として注意ネットワーク、デフォルトモードネットワーク、及び特に顕著性ネットワーク内及び／またはそれらの間で特定された。

【0860】

F T Dに罹患しており、かつ関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔に苦しむ患者を、5－M e O－D M Tまたはその薬学的に許容される塩で処置することにより、社会的／情動的引きこもりまたは離隔が軽減または消失すると共に、F T Dの改善がもたらされる。

【0861】

30

F T Dに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、5－M e O－D M Tまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後、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日目に認められる。

【0862】

F T Dに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、5－M e O－D M Tまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる。F T Dに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5－M e O－D M Tまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

40

【0863】

F T Dに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失の軽減または消失は、5－M e O－D M Tまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後、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、少なくともスナイス－ハミルトン喜び尺度（S H A P S）のスコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0864】

50

F T Dに罹患している患者における、少なくともスナイスーハミルトン喜び尺度（S H A P S）のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失の軽減または消失は、5－M e O－D M Tまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。F T Dに罹患している患者における、少なくともS H A P Sのスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5－M e O－D M Tまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

10

【0865】

代替的に、または追加的に、F T Dに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失の軽減または消失は、5－M e O－D M Tまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後、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、少なくとも次元快感消失評価尺度（D A R S）のスコアにおける改善によって反映される。

【0866】

F T Dに罹患している患者における、少なくとも次元快感消失評価尺度（D A R S）のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失の軽減または消失は、5－M e O－D M Tまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる。F T Dに罹患している患者における、少なくともD A R Sのスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5－M e O－D M Tまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

20

【0867】

代替的に、または追加的に、F T Dに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失の軽減または消失は、5－M e O－D M Tまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後、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、少なくともD S M－5のパーソナリティ障害評価（P I D－5）－成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

30

【0868】

F T Dに罹患している患者における、少なくともD S M－5のパーソナリティ障害評価（P I D－5）－成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失の軽減または消失は、5－M e O－D M Tまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。F T Dに罹患している患者における、少なくともD S M－5のパーソナリティ障害評価（P I D－5）－成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失の軽減または消失は、好ましくは、5－M e O－D M Tまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

40

【0869】

50

代替的に、または追加的に、F T Dに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもり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日目の、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0870】

F T Dに罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもり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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。F T Dに罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもりの軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0871】

上記で示したように、社会的／情動的引きこもりまたは離隔は、F T Dに罹患している患者において重要な側面である。したがって、社会的／情動的引きこもりまたは離隔の改善により、F T Dの改善もまたもたらされよう。社会的／情動的引きこもりまたは離隔はさらに、F T Dの他の側面にも影響を及ぼすため、本発明者らは、社会的／情動的引きこもりまたは離隔における観察された改善が、F T Dの全体的な改善にも追加的に寄与するであろうと結論付けている。

【0872】

関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるようなF T 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日目に認められる。

【0873】

関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるようなF T 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2時間後までに生じる。関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるようなF T Dの改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0874】

パーキンソン病（PD）

パーキンソン病（PD）は、最も一般的には動きの緩慢化、安静時に存在する振戦、及び転倒を引き起こし得る歩行不安定性を伴う、徐々に進行する動作の問題によって特徴付けられる疾病である。

【0875】

快感消失は、PDにおいて最も頻繁な精神症状のうちの1つである。全体的な快感消失

10

20

30

40

50

スコアは、健常対照よりもPDにおいて有意に高い。

【0876】

PDは、個人の社会的機能を妨げ、社会的引きこもりにつながり得る。社会的引きこもりは、PDを有する人々にとって、生活の質の低下等の否定的な結果をもたらし得る。

【0877】

社会的／情動的引きこもりもしくは離隔または少なくともその側面は、例えば、スナイス－ハミルトン喜び尺度（SHAPS）または次元快感消失評価尺度（DARS）またはDSM－5のパーソナリティ障害評価（PID－5）－成人を用いることによって、評価され得る。

【0878】

PD患者においては、効率的な行動及び認知パフォーマンスの発生及び維持に必要な安静時ネットワークの機能的再組織化が観察される。

【0879】

パーキンソン患者の臨床的状态を改善するレボドパは、パーキンソン患者において安静時ネットワークの機能的結合性に影響を及ぼす可能性を有する。

【0880】

PDに罹患しており、かつ関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔に苦しむ患者を、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩で処置することにより、社会的／情動的引きこもりまたは離隔が軽減または消失すると共に、PDの改善がもたらされる。

【0881】

PDに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔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日目に認められる。

【0882】

PDに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔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2時間後までに生じる。PDに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0883】

PDに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくともスナイス－ハミルトン喜び尺度（SHAPS）のスコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0884】

PDに罹患している患者における、少なくともスナイス－ハミルトン喜び尺度（SHAPS）のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。PDに罹患している患者における、少なくともSHAPSのスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで

10

20

30

40

50

、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0885】

代替的に、または追加的に、PDに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくとも次元快感消失評価尺度（DARS）のスコアにおける改善によって反映される。

【0886】

PDに罹患している患者における、少なくとも次元快感消失評価尺度（DARS）のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じる。PDに罹患している患者における、少なくともDARSのスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0887】

代替的に、または追加的に、PDに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）—成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0888】

PDに罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）—成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。PDに罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）—成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0889】

代替的に、または追加的に、PDに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもり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日目の、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）—成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0890】

10

20

30

40

50

P Dに罹患している患者における、少なくともD S M - 5のパーソナリティ障害評価（P I D - 5）－成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもりの軽減または消失は、5 - M e O - D M Tまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。P Dに罹患している患者における、少なくともD S M - 5のパーソナリティ障害評価（P I D - 5）－成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもりの軽減または消失は、好ましくは、5 - M e O - D M Tまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

10

【0891】

上記で示したように、社会的／情動的引きこもりまたは離隔は、P Dに罹患している患者において重要な側面である。したがって、社会的／情動的引きこもりまたは離隔の改善により、P Dの改善もまたもたらされよう。社会的／情動的引きこもりまたは離隔はさらに、P Dの他の側面にも影響を及ぼすため、本発明者らは、社会的／情動的引きこもりまたは離隔における観察された改善が、P Dの全体的な改善にも追加的に寄与するであろうと結論付けている。

20

【0892】

関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、C G I - Sスコアの低下によって反映されるような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約2時間後、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日目に認められる。

【0893】

関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、C G I - Sスコアの低下によって反映されるような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約2時間後までに生じる。関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、C G I - Sスコアの低下によって反映されるようなP Dの改善は、好ましくは、5 - M e O - D M Tまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

30

【0894】

摂食障害

摂食障害は、人の身体的または精神的健康に悪影響を及ぼす異常な摂食行動によって特徴付けられる精神障害である。

【0895】

摂食障害に苦しむ患者は、治療抵抗型の障害に罹患している場合がある。

40

【0896】

10件の研究のメタ分析により、快感消失が、健常な対照群よりも摂食障害を有する群において有意に高いことが見出された。また、快感消失が症状の重症度の増加と相関があり得るという提言も存在する。

【0897】

社会的引きこもりは、摂食障害を有する個人において特に広く見られ、他の精神障害と比較してより高いレベルの自己批判が見られる。

【0898】

摂食障害に苦しむ患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔の関連性は、例えば、摂食障害の機能障害を全体的に及び3つの特定の領域（個人、認知、社会）において

50

測定するように設計された16項目の自己申告式手段である、臨床的機能障害評価質問票（CIA3.0）において反映される。この質問票の例示的な項目は、患者がかつては楽しんでいた物事を行うことの妨げ、または他者との関係の妨げに関する。

【0899】

社会的／情動的引きこもりもしくは離隔または少なくともその側面は、例えば、スナイス－ハミルトン喜び尺度（SHAPS）または次元快感消失評価尺度（DARS）またはDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人を用いることによって、評価され得る。

【0900】

摂食障害に苦しむ患者においては、機能的ネットワーク結合性研究の結果により、実行ネットワーク、デフォルトモードネットワーク、及び顕著性ネットワーク内及び／またはそれらの間の安静時結合性の妨害が示される。

【0901】

摂食障害（治療抵抗型の障害を含む）に罹患しており、かつ関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔に苦しむ患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩で処置することにより、社会的／情動的引きこもりまたは離隔が軽減または消失すると共に、摂食障害の改善がもたらされる。

【0902】

摂食障害に苦しむ患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔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日目に認められる。

【0903】

摂食障害に苦しむ患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔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2時間後までに生じる。摂食障害に苦しむ患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0904】

摂食障害に苦しむ患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくともスナイス－ハミルトン喜び尺度（SHAPS）のスコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0905】

摂食障害に苦しむ患者における、少なくともスナイス－ハミルトン喜び尺度（SHAPS）のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。摂食障害に苦しむ患者における、少なくともSHAPSのスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0906】

代替的に、または追加的に、摂食障害に苦しむ患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくとも次元快感消失評価尺度（DARS）のスコアにおける改善によって反映される。

【0907】

摂食障害に苦しむ患者における、少なくとも次元快感消失評価尺度（DARS）のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じる。摂食障害に苦しむ患者における、少なくともDARSのスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0908】

代替的に、または追加的に、摂食障害に苦しむ患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0909】

摂食障害に苦しむ患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。摂食障害に苦しむ患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0910】

代替的に、または追加的に、摂食障害に苦しむ患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもり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日目の、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0911】

摂食障害に苦しむ患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもりの軽減または

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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。摂食障害に苦しむ患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価(PID-5)－成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもりの軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

10

【0912】

上記で示したように、社会的／情動的引きこもりまたは離隔は、摂食障害に苦しむ患者において重要な側面である。したがって、社会的／情動的引きこもりまたは離隔の改善により、摂食障害の改善もまたもたらされよう。社会的／情動的引きこもりまたは離隔はさらに、摂食障害の他の側面にも影響を及ぼすため、本発明者らは、社会的／情動的引きこもりまたは離隔における観察された改善が、摂食障害の全体的な改善にも追加的に寄与するであろうと結論付けている。

【0913】

関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるような摂食障害の改善は、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日目に認められる。

20

【0914】

関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるような摂食障害の改善は、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約2時間後までに生じる。関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるような摂食障害の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

30

【0915】

自閉症スペクトラム障害(ASD)

自閉症、アスペルガー症候群、及び非定型自閉症を含む自閉症スペクトラム障害(ASD)に罹患している患者は、互恵的な社会的交流及び社会的コミュニケーションを起こす能力及び維持する能力が持続的に欠損している。この病態は、個人の年齢及び社会文化的背景に対して明らかに非定型または過剰である、様々な制限された反復的で柔軟性のない行動、興味または活動パターンによってさらに特徴付けられる。

【0916】

快感消失は、ASDの重症度を予測する、根底にある共通の診断横断的な(transdiagnostic)精神病理特徴としての役目を果たす場合がある。ASDと診断された個人においては、快感消失の重症度についてスクリーニングすることが医師に推奨され得る。

40

【0917】

ASD及びうつ病は、とりわけ社会的引きこもりを含む、いくつかの主要な領域において重複する特徴を有する。

【0918】

社会的／情動的引きこもりもしくは離隔または少なくともその側面は、例えば、スナイプス－ハミルトン喜び尺度(SHAPS)または次元快感消失評価尺度(DARS)またはDSM-5のパーソナリティ障害評価(PID-5)－成人を用いることによって、評価

50

され得る。

【0919】

A S D は、脳内ネットワーク結合性の障害である。神経画像法の研究により、A S D が、ある特定の脳領域内の異常な反応、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／またはそれらの間の機能的結合性の変化を含めた脳内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障害に関連することが示される。

【0920】

A S D（治療抵抗型の障害を含む）に罹患しており、かつ関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔に苦しむ患者を、5-MeO-D M T またはその薬学的に許容される塩で処置することにより、社会的／情動的引きこもりまたは離隔が軽減または消失すると共に、A S D の改善がもたらされる。

【0921】

A S D に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、5-MeO-D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後、5-MeO-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日目に認められる。

【0922】

A S D に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、5-MeO-D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる。A S D に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-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少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0923】

A S D に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失の軽減または消失は、5-MeO-D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後、5-MeO-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、少なくともスナイスーハミルトン喜び尺度（S H A P S）のスコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0924】

A S D に罹患している患者における、少なくともスナイスーハミルトン喜び尺度（S H A P S）のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失の軽減または消失は、5-MeO-D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。A S D に罹患している患者における、少なくともS H A P S のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-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少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0925】

代替的に、または追加的に、A S D に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失の軽減または消失は、5-MeO-D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後、5-MeO-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、少なくとも次元快感消失評価尺度（D A R S）のスコアにおける改善によって反映される。

【0926】

ASDに罹患している患者における、少なくとも次元快感消失評価尺度（DARS）のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じる。ASDに罹患している患者における、少なくともDARSのスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0927】

代替的に、または追加的に、ASDに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0928】

ASDに罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。ASDに罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0929】

代替的に、または追加的に、ASDに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもり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日目の、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0930】

ASDに罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもり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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。ASDに罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもりの軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-D

10

20

30

40

50

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少なくとも 6 日後まで、特に少なくとも 14 日後まで、より好ましくは少なくとも 28 日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0931】

上記で示したように、社会的／情動的引きこもりまたは離隔は、A S D に罹患している患者において重要な側面である。したがって、社会的／情動的引きこもりまたは離隔の改善により、A S D の改善もまたもたらされよう。社会的／情動的引きこもりまたは離隔はさらに、A S D の他の側面にも影響を及ぼすため、本発明者らは、社会的／情動的引きこもりまたは離隔における観察された改善が、A S D の全体的な改善にも追加的に寄与するであろうと結論付けている。

10

【0932】

関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、C G I - S スコアの低下によって反映されるような A 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 2 時間後、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 日目に認められる。

【0933】

関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、C G I - S スコアの低下によって反映されるような A 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 2 時間後までに生じる。関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、C G I - S スコアの低下によって反映されるような A S D の改善は、好ましくは、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも 6 日後まで、特に少なくとも 14 日後まで、より好ましくは少なくとも 28 日後まで持続する。

20

【0934】

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及ぼす病態である。A D H D に罹患している患者は、落ち着きがないように見える場合があり、集中することが難しい場合があり、衝動的に行動する場合がある。

30

【0935】

A D H D を有する患者はまた、睡眠障害及び不安障害等の追加の問題を有する場合もある。

【0936】

A D H D に罹患している患者は、治療抵抗型の障害に罹患している場合がある。

【0937】

社会的孤立は、A D H D を有する学童期の男児の間で蔓延することが見出された。社会的孤立は、仲間からの拒絶の結果として生じ、しばしば仲間のグループによるいじめ及びいやがらせをもたらし得る。幼少期における A D H D の症状は、学童期における社会的孤立のリスクを増加させる。

40

【0938】

成人においては、快感消失もまた A D H D に関連する。

【0939】

社会的／情動的引きこもりもしくは離隔または少なくともその側面は、例えば、スナイプーハミルトン喜び尺度（S H A P S）または次元快感消失評価尺度（D A R S）または D S M - 5 のパーソナリティ障害評価（P I D - 5）- 成人を用いることによって、評価され得る。

【0940】

A D H D に罹患している患者における安静時ネットワーク分析により、複数の脳内安静時ネットワークにわたる機能不全の結合性、特にデフォルトモードネットワーク、背側注

50

意ネットワーク、及び顕著性ネットワークの特有の領域内及び／またはそれらの間の機能不全の結合性が明らかになっている。

【0941】

A D H D（治療抵抗型の障害を含む）に罹患しており、かつ関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔に苦しむ患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩で処置することにより、社会的／情動的引きこもりまたは離隔が軽減または消失すると共に、A D H Dの改善がもたらされる。

【0942】

A D H Dに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔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日目に認められる。

10

【0943】

A D H Dに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔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2時間後までに生じる。A D H Dに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

20

【0944】

A D H Dに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくともスナイスーハミルトン喜び尺度（SHAPS）のスコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0945】

A D H Dに罹患している患者における、少なくともスナイスーハミルトン喜び尺度（SHAPS）のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。A D H Dに罹患している患者における、少なくともSHAPSのスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

30

40

【0946】

代替的に、または追加的に、A D H Dに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくとも次元快感消失評価尺度（DARS）のスコアにおける改善によって反映される。

【0947】

A D H Dに罹患している患者における、少なくとも次元快感消失評価尺度（DARS）のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、

50

特に快感消失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2時間後までに生じる。ADHDに罹患している患者における、少なくともDARSのスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0948】

代替的に、または追加的に、ADHDに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

10

【0949】

ADHDに罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。ADHDに罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

20

【0950】

代替的に、または追加的に、ADHDに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもり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日目の、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

30

【0951】

ADHDに罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもり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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。ADHDに罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもりの軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時

40

50

点までである。

【0952】

上記で示したように、社会的／情動的引きこもりまたは離隔は、ADHDに罹患している患者に生じる。したがって、社会的／情動的引きこもりまたは離隔の改善により、ADHDの改善もまたもたらされよう。社会的／情動的引きこもりまたは離隔はさらに、ADHDの他の側面にも影響を及ぼすため、本発明者らは、社会的／情動的引きこもりまたは離隔における観察された改善が、ADHDの全体的な改善にも追加的に寄与するであろうと結論付けている。

【0953】

関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるようなADHDの改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後、5-MeO-DMTま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日目に認められる。

10

【0954】

関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるようなADHDの改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる。関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるようなADHDの改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

20

【0955】

パーソナリティ障害

統合失調型パーソナリティ障害は、人間関係及び社会的交流に対する強い不快感の一貫したパターンを特徴とする精神的健康異常である。統合失調型パーソナリティ障害に罹患している患者は、人間関係を形成し、維持する能力を妨げる、普通でない思考、発話及び行動を有する。

【0956】

統合失調型パーソナリティ障害に罹患している患者は、治療抵抗型の障害に罹患している場合がある。

30

【0957】

社会的快感消失は、統合失調型パーソナリティ障害の主要なファセットである。

【0958】

統合失調型パーソナリティ障害にも適用され得る、簡易陰性症状尺度（BNSS）は、例えば「快感消失」及び「感情鈍麻」等の関連項目を含む。これは、社会的／情動的引きこもりまたは離隔が統合失調型パーソナリティ障害の重要な側面であることを示す。

【0959】

社会的／情動的引きこもりもしくは離隔または少なくともその側面は、例えば、次元快感消失評価尺度（DARS）またはDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）—成人を用いることによって、評価され得る。

40

【0960】

統合失調型パーソナリティ障害を有する患者においては、特に認知または感情調節を伴う、DMNの機能的結合性が変化している。fMRIによる神経画像分析により、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／またはそれらの間の変化がさらに明らかになっている。

【0961】

統合失調型パーソナリティ障害（治療抵抗型の障害を含む）に罹患しており、かつ関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔に苦しむ患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩で処置することにより、社会的／情動的引きこもりまたは離隔が

50

軽減または消失すると共に、統合失調型パーソナリティ障害の改善がもたらされる。

【0962】

統合失調型パーソナリティ障害に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔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日目に認められる。

【0963】

統合失調型パーソナリティ障害に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔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2時間後までに生じる。統合失調型パーソナリティ障害に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

10

【0964】

統合失調型パーソナリティ障害に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的快感消失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日目の、少なくとも次元快感消失評価尺度（DARS）のスコアにおける、特に社会的快感消失に関する項目のスコアにおける改善によって反映される。

20

【0965】

統合失調型パーソナリティ障害に罹患している患者における、少なくとも次元快感消失評価尺度（DARS）のスコアにおける、特に社会的快感消失に関する項目のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的快感消失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2時間後までに生じる。GADに罹患している患者における、少なくともDARSのスコアにおける、特に社会的快感消失に関する項目のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

30

【0966】

代替的に、または追加的に、統合失調型パーソナリティ障害に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

40

【0967】

統合失調型パーソナリティ障害に罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。統合失調型パーソナリティ

50

障害に罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0968】

代替的に、または追加的に、統合失調型パーソナリティ障害に罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもり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日目の、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

10

【0969】

統合失調型パーソナリティ障害に罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもり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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。統合失調型パーソナリティ障害に罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもりの軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

20

30

【0970】

上記で示したように、社会的／情動的引きこもりまたは離隔は、統合失調型パーソナリティ障害に罹患している患者において重要な側面である。したがって、社会的／情動的引きこもりまたは離隔の改善により、統合失調型パーソナリティ障害の改善もまたもたらされよう。社会的／情動的引きこもりまたは離隔はさらに、統合失調型パーソナリティ障害の他の側面にも影響を及ぼすため、本発明者らは、社会的／情動的引きこもりまたは離隔における観察された改善が、統合失調型パーソナリティ障害の全体的な改善にも追加的に寄与するであろうと結論付けている。

【0971】

関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるような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日目に認められる。

40

【0972】

関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるような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2時間後までに生じる。関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるような統合失調型パーソナリティ障害の改善は、好まし

50

くは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0973】

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またはその薬学的に許容される塩は、好ましくは本明細書に記載される投与スキームを用いて、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、社会的／情動的引きこもりまたは離隔に関連する統合失調型パーソナリティ障害に罹患している患者に投与することができる。

【0974】

好ましくは、社会的／情動的引きこもりまたは離隔に関連する統合失調型パーソナリティ障害に罹患している患者は、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。

【0975】

境界性パーソナリティ障害（BPD）

気分の持続的な不安定性、衝動性、自己同一性の混乱及び対人関係の機能障害は、境界性パーソナリティ障害（BPD）に特徴的な特性である。

【0976】

BPDに罹患している患者は、治療抵抗型の障害に罹患している場合がある。

【0977】

快感消失は、BPDの重要な特徴であり、症状の重症度に寄与する。BPDを有する患者は、社会的引きこもりに苦しんでいる場合がある。

【0978】

社会的／情動的引きこもりもしくは離隔または少なくともその側面は、例えば、スナイプスハミルトン喜び尺度（SHAPS）または次元快感消失評価尺度（DARS）またはDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）-成人を用いることによって、評価され得る。

【0979】

BPDを有する患者は、安静時ネットワークにおける異常な結合性パターンを示す。機能的磁気共鳴画像法を用いた脳内安静時ネットワークの機能的結合性の分析により、例えば、デフォルトモードネットワーク及び顕著性ネットワーク等の、種々のネットワーク内及び／またはそれらの間の変化が明らかになっている。

【0980】

BPD（治療抵抗型の障害を含む）に罹患しており、かつ関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔に苦しむ患者を、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩で処置することにより、社会的／情動的引きこもりまたは離隔が軽減または消失すると共に、BPDの改善がもたらされる。

【0981】

BPDに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔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日目に認められる。

【0982】

BPDに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔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2時間後までに生じる。BPDに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0983】

10

20

30

40

50

BPDに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくともスナイス－ハミルトン喜び尺度（SHAPS）のスコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0984】

BPDに罹患している患者における、少なくともスナイス－ハミルトン喜び尺度（SHAPS）のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。BPDに罹患している患者における、少なくともSHAPSのスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0985】

代替的に、または追加的に、BPDに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくとも次元快感消失評価尺度（DARS）のスコアにおける改善によって反映される。

【0986】

BPDに罹患している患者における、少なくとも次元快感消失評価尺度（DARS）のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じる。BPDに罹患している患者における、少なくともDARSのスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0987】

代替的に、または追加的に、BPDに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0988】

BPDに罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早く

10

20

30

40

50

には開始せず、評価時点までである。BPDに罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0989】

代替的に、または追加的に、BPDに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもり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日目の、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0990】

BPDに罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもり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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。BPDに罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）－成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもりの軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【0991】

上記で示したように、社会的／情動的引きこもりまたは離隔は、BPDに罹患している患者において重要な側面である。したがって、社会的／情動的引きこもりまたは離隔の改善により、BPDの改善もまたもたらされよう。社会的／情動的引きこもりまたは離隔はさらに、BPDの他の側面にも影響を及ぼすため、本発明者らは、社会的／情動的引きこもりまたは離隔における観察された改善が、BPDの全体的な改善にも追加的に寄与するであろうと結論付けている。

【0992】

関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるようなBPDの改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後、5-MeO-DMTま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日目に認められる。

【0993】

関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるようなBPDの改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる。関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、CGI-Sスコアの低下によって反映されるようなBPDの改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、

より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0994】

関連する精神異常または神経系異常につながる医学的健康異常

社会的／情動的引きこもりまたは離隔は、関連する精神異常または神経系異常につながる医学的健康異常に罹患している患者に生じる場合がある。

【0995】

外傷性脳損傷（TBI）に起因する社会的／情動的引きこもりまたは離隔

外傷性脳損傷（TBI）は、外力によって引き起こされる脳への損傷である。

【0996】

外傷性脳損傷は、一次性脳損傷または二次性脳損傷として特徴付けられる。一次性脳損傷は、接触、加速・減速、及び／または回転力による衝撃時の間に生み出された構造的損傷を指す。二次性脳損傷は、一次損傷から生じる後続の細胞プロセス（すなわち、低酸素症及び／または頭蓋内圧亢進）から被る損傷を指す。

10

【0997】

快感消失は、外傷性脳損傷後によく見られる症状である。

【0998】

TBIは、広範囲にわたる身体的及び心理的影響を有し得、これらは外傷事象の直後に現れる場合がある一方で、他の影響は数日または数週間後に現れる場合がある。TBIからもたらされる認知、行動、及び感覚運動障害は、しばしば生活の質を劇的に低下させる。TBIは、易怒性、不安、不眠症、及びうつ病を引き起こし得る。TBI後のうつ病は、社会的接触の減少によって特徴付けられる。

20

【0999】

社会的／情動的引きこもりもしくは離隔または少なくともその側面は、例えば、スナイプス－ハミルトン喜び尺度（SHAPS）または次元快感消失評価尺度（DARS）またはDSM－5のパーソナリティ障害評価（PID－5）－成人を用いることによって、評価され得る。

【1000】

安静時機能的結合性分析により、DMN、前頭頭頂ネットワーク、実行ネットワーク、及び感覚運動ネットワーク等の安静時ネットワーク内及び／またはそれらの間の全体的な機能的結合性の変化が明らかになっている。例えば、DMN内に見出され得る高度に結合した領域は、外傷性脳損傷後の機能的結合性の変化の影響を特に受けやすい。

30

【1001】

TBIに罹患しており、かつ関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔に苦しむ患者を、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩で処置することにより、社会的／情動的引きこもりまたは離隔が軽減または消失すると共に、TBIの改善がもたらされる。

【1002】

TBIに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔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日目に認められる。

40

【1003】

TBIに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔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2時間後までに生じる。TBIに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【1004】

TBIに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消

50

失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日目の、少なくともスナイスーハミルトン喜び尺度（SHAPS）のスコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【1005】

TBIに罹患している患者における、少なくともスナイスーハミルトン喜び尺度（SHAPS）のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。TBIに罹患している患者における、少なくともSHAPSのスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

10

【1006】

代替的に、または追加的に、TBIに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくとも次元快感消失評価尺度（DARS）のスコアにおける改善によって反映される。

20

【1007】

TBIに罹患している患者における、少なくとも次元快感消失評価尺度（DARS）のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じる。TBIに罹患している患者における、少なくともDARSのスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

30

【1008】

代替的に、または追加的に、TBIに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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日目の、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）—成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

40

【1009】

TBIに罹患している患者における、少なくともDSM-5のパーソナリティ障害評価（PID-5）—成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失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2時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。TBIに罹患している患者における、少なくともD

50

ＳＭ－５のパーソナリティ障害評価（ＰＩＤ－５）－成人の快感消失の特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に快感消失の軽減または消失は、好ましくは、５－ＭｅＯ－ＤＭＴまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも６日後まで、特に少なくとも１４日後まで、より好ましくは少なくとも２８日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

【１０１０】

代替的に、または追加的に、ＴＢＩに罹患している患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもり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日目の、少なくともＤＳＭ－５のパーソナリティ障害評価（ＰＩＤ－５）－成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映され、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

10

【１０１１】

ＴＢＩに罹患している患者における、少なくともＤＳＭ－５のパーソナリティ障害評価（ＰＩＤ－５）－成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもり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２時間後までに生じ、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。ＴＢＩに罹患している患者における、少なくともＤＳＭ－５のパーソナリティ障害評価（ＰＩＤ－５）－成人の引きこもりの特性ファセットの平均スコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔、特に社会的引きこもりの軽減または消失は、好ましくは、５－ＭｅＯ－ＤＭＴまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも６日後まで、特に少なくとも１４日後まで、より好ましくは少なくとも２８日後まで持続し、ここで、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点より早くには開始せず、評価時点までである。

20

【１０１２】

ＴＢＩに起因する社会的／情動的引きこもりまたは離隔は、ＴＢＩの結果として発症する他の症状に関連する。社会的／情動的引きこもりまたは離隔の改善により、このような他の症状の改善もまたもたらされよう。

30

【１０１３】

関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、ＣＧＩ－Ｓスコアの低下によって反映されるようなＴＢＩの改善は、５－ＭｅＯ－ＤＭＴまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約２時間後、５－ＭｅＯ－ＤＭＴま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日目に認められる。

【１０１４】

関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、ＣＧＩ－Ｓスコアの低下によって反映されるようなＴＢＩの改善は、５－ＭｅＯ－ＤＭＴまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約２時間後までに生じる。関連する社会的／情動的引きこもりまたは離隔にも苦しむ患者における、ＣＧＩ－Ｓスコアの低下によって反映されるようなＴＢＩの改善は、好ましくは、５－ＭｅＯ－ＤＭＴまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも６日後まで、特に少なくとも１４日後まで、より好ましくは少なくとも２８日後まで持続する。

40

【実施例】

【１０１５】

以下の実施例は、本発明の理解を助けるために列举されたものであり、いかなる形であ

50

れ、後続の特許請求の範囲に示される本発明を限定すること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。

【1016】

実施例1-5-MeO-DMTエアロゾルの生成及び投与

ステップ1：吸入によってボランティアまたは患者に投与されることになる5-MeO-DMT遊離塩基の目標投与量が溶液量200 μ l中に含有されるように、100%エタノール中の5-MeO-DMT遊離塩基の原液をメスフラスコ中で調製する。5-MeO-DMTの典型的な目標投与量は、1mg~25mgである。例えば、5-MeO-DMTの目標投与量を18mgとすると、最終溶液量1mlに対して90mgの5-MeO-DMTを100%エタノール中に溶解させることになる。次いで、原液のアリコートをし、さらなる使用時までバイアル中で保管することができる。

10

【1017】

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（Storz & Bickel, Germany）に移し、次いで、その投与カプセルの蓋を閉じる。

【1018】

ステップ3：5-MeO-DMT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Volcano Medic Vaporizer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12l/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、目標投与量の5-MeO-DMT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-MeO-DMTの目標投与量にほぼ等しいことを実証することにより、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。

20

【1019】

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Volcano Medic Vaporizerの充填チャンバーに移すが、第2のVolcano Medic Vaporizer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（Storz & Bickel, Germany）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12l/分の流量で正確に15秒間オンにし、次いでオフにする。これにより、全用量の5-MeO-DMTがエアロゾル化され、吸入バルーン内の約3リットルの空気中に分散される。カプセルの重量がその初期重量にほぼ戻っていることを実証することにより、5-MeO-DMTが正確にエアロゾル化されたことを確認することができる。

30

【1020】

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、ボランティアまたは患者にエアロゾルを直ちに投与する準備が整う。

【1021】

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（ $\pm$ 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。

40

【1022】

吸入による5-MeO-DMTの投与に関するさらなる詳細は、WO2020/169850A1の実施例1に開示されており、その内容は参照により本明細書に組み込まれる。

【1023】

50

実施例 2 - 高純度 5-MeO-DMT の調製

5-MeO-DMT (2.0 g) を 35 ~ 40 °C 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 °C まで下げた。7 ~ 12 °C で 10 分間攪拌した後、結晶化が生じた。7 ~ 12 °C 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 °C 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、WO2020/169850A1 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。

【1024】

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 であることが示された。

【1025】

実施例 3 - 5-MeO-DMT 臭化水素酸塩の調製

5-MeO-DMT HBr は、100 mg 規模で調製した。

【1026】

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

【1027】

1 時間後、懸濁液が形成した。懸濁液を最終的に室温まで冷却し、18 時間平衡させた。濾過により固体を単離し、40 °C で 18 時間真空乾燥させた。

【1028】

オフホワイトの結晶性物質を得た。

【1029】

当該塩は、17.4 °C の融点を有し、Cu K α 線を用いて測定した 14.5 ° 2 θ $\pm$ 0.2 ° 2 θ 、16.7 ° 2 θ $\pm$ 0.2 ° 2 θ 、17.0 ° 2 θ $\pm$ 0.2 ° 2 θ 、20.6 ° 2 θ $\pm$ 0.2 ° 2 θ 、20.7 ° 2 θ $\pm$ 0.2 ° 2 θ 、21.4 ° 2 θ $\pm$ 0.2 ° 2 θ 、24.2 ° 2 θ $\pm$ 0.2 ° 2 θ 、24.8 ° 2 θ $\pm$ 0.2 ° 2 θ 、25.3 ° 2 θ $\pm$ 0.2 ° 2 θ 、27.4 ° 2 θ $\pm$ 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。

【1030】

実施例 4 - 死後のヒト脳膜調製物における中枢 5-HT_{1A} 受容体及び 5-HT_{2A} 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_{1A} 受容体及び 5-HT_{2A} 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法を用いて決定した。

【1031】

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、死後経過時間は 72 時間以内であった。

【1032】

死後のヒト海馬の 5-HT_{1A} 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、氷冷した膜調製バッファー (1:100 w/v) で希釈し、隙間の狭いガラス/テフロン製ホモジナイザー (12 ス

10

20

30

40

50

トローク、800rpm)を用い、そして20,500gで10分間遠心分離した。氷冷した膜調製バッファー中にペレットを再懸濁させ、37℃で10分間インキュベートした後、20,500g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ー中に得られたペレットを再懸濁させ、3.125mg湿重量の組織/mlに相当する組織濃度とした。遠心分離は全て4℃で行った。膜調製バッファーは、50mM トリス-HCl (pH 7.7)、4mM CaCl₂及び0.1%アスコルビン酸からなるものであった。アッセイバッファーは、50mM トリス (pH 7.7)、4mM CaCl₂、0.1%アスコルビン酸及び10μM パルギリンからなるものであった。

【1033】

飽和結合分析のために、海馬膜(400μl、1.25mg湿重量の組織/チューブに相当)を、50μlの0.075~9.6nM [³H] 8-OH-DPATと、50μlのアッセイバッファー(全結合)または50μlの1μM 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。洗浄バッファーは、50mM トリス (pH 7.7)からなるものであった。

【1034】

置換アッセイでは、海馬膜(400μl、1.25mg湿重量の組織/チューブに相当)を、50μlの0.6nM [³H] 8-OH-DPATと、50μlのアッセイバッファー(全結合)または50μlの1μM WAY 100635(非特異的結合)のいずれか、あるいは1~10000nMからなる10種の濃度のうちの1つにおける50μl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。

【1035】

膜に結合した放射能は、Skatronセルハーベスターを用いて、0.5%ポリエチレンイミン(PEI)にあらかじめ浸したSkatron 11731フィルターを通して真空下で濾過することにより回収した。氷冷した洗浄バッファー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(1ml Packard MV Goldシンチレータ)により測定した。

【1036】

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。

【1037】

死後のヒト前頭皮質の5-HT_{2A}受容体に対する結合

氷冷した0.25Mスクロース(1:30w/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(120rpmで12ストローク)。1,000g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、0.25Mスクロース(1:15w/v)中でペレットを再度ホモジナイズし、750gで10分間遠心分離した。上清を合わせ、氷冷した50mM トリス-HClアッセイバッファー(pH 7.4、1:100w/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、800rpm)を用いてホモジナイズし、そして20,500g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50mM 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、10mg湿重量の組織/mlに相当する組織濃度とした。遠心分離は全て4℃で行った。

【1038】

飽和結合分析のために、前頭皮質膜(400μl、4mg湿重量の組織/チューブに相当)を、50μlの0.00625~0.8nM [³H] MDL-100,907と、50μlのアッセイバッファーまたは50μlの10μM 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、50mM トリス-HClバッファー(pH 7.4)からなるものであった。

【1039】

置換アッセイでは、前頭皮質膜（400 μ l、4mg 湿重量の組織／チューブに相当）を、50 μ l の 0.1 nM [^{3} H] MDL-100,907 と、50 μ l のアッセイバッファー（全結合）または 50 μ l の 10 μ M ケタンセリン（非特異的結合）のいずれか、あるいは 1～10000 nM からなる 10 種の濃度のうちの 1 つにおける 50 μ l 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。

【1040】

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。

【1041】

10

結果

死後のヒト脳組織に由来する海馬膜における、[^{3} H] 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。

【1042】

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。全ての化合物で Hill Slope が 1 に近かったことから、1 サイト結合モデルが示唆される。

【1043】

死後のヒト脳組織に由来する前頭皮質膜における、[^{3} H] 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。

20

【1044】

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

【1045】

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 68 であった。

30

【1046】

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 μ g / プレート（現行の規制ガイドラインによる最大推奨濃度）での処理が含まれた。

【1047】

実施例 6-5-MeO-DMT 及び ブホテニンの薬物動態の評価

40

5-MeO-DMT の薬物動態特性を調査するために、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。

【1048】

5-MeO-DMT 濃度は、LC-MS / MS を用いて測定した。PK パラメータは、各個人について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。

【1049】

3 群で得られた C_{max} の中央値は、11.85 ng / ml（6mg 群）、22.90

50

ng/ml (12mg 群)、及び 38.45 ng/ml (18mg 群) であった。

【1050】

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。

【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

10

【1051】

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。

【1052】

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。

20

【1053】

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。

【1054】

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 相臨床試験を完了した。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～最大 3 つの用量 (6mg、12mg、及び 18mg) で 5-MeO-DMT を投与し、前に投与した用量で至高体験に達しなかった場合にのみ、用量を多くして投与した。パート A の主要エンドポイントは、TRD 患者における 5-MeO-DMT の単回投与に関する安全性及び忍容性を評価することであった。パート B の主要エンドポイントは、抑うつの重症度に対する効果を評価することであり、投与後 7 日目に寛解状態 (MADRS 総スコア 10 以下として定義される) にある患者の割合で評価した。

30

40

【1055】

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

【1056】

12mg 群における患者 4 例のうち 2 例 (50%)、18mg 群における患者 4 例のうち 1 例 (25%) が、投与後 7 日目に MADRS 寛解を示し、18mg 群におけるさらなる患者 1 例 (25%) が、投与後 7 日目に MADRS 臨床反応を示した。7 日目のベースラインからの平均 MADRS 変化率は、12mg 群で -21.0 (-65%)、18mg 群で -12.8 (-41%) であった。

50

【1057】

パートBでは、患者8例のうち7例（87.5%）が少なくとも1つのADRを経験した。全てのADRが自然に解消した。SAEは報告されなかった。

【1058】

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

【1059】

パートAまたはパートBのいずれにおいても、安全性臨床検査分析、バイタルサイン、精神医学的安全性評価または認知機能測定のうちいずれかにおいて、臨床的に重要な変化は認められなかった。

【1060】

結果を以下の表にまとめる。

【表2】

尺度項目	尺度	ベース ライン IDR	2/3 時間	2/3 時間で 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%
感情鈍麻	BPRS	15	11	4	26.67%

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

10

20

30

40

50

【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%
感情を持ってないこと	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%
感情鈍麻	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。

【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%
感情を持ってないこと	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%
感情鈍麻	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。

【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%
感情を持ってないこと	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%
感情鈍麻	BPRS	11	8	3	27.27%

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

【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%
感情を持ってないこと	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%
感情鈍麻	BPRS	11	6	5	45.45%

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

【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%
感情を持ってないこと	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%
感情鈍麻	BPRS	11	5	6	54.55%

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

【1061】

実施例 8 - 産後うつ病患者に 5-MeO-DMT を吸入投与した臨床試験

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

【1062】

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。

【1063】

より詳細には、患者は 0 日目に、5-MeO-DMT の最大 3 つの用量：6mg、12mg、及び 18mg を受けることになる。

1. 全患者が初回用量 6mg の 5-MeO-DMT を受けることになる。

2. 第 2 の用量（12mg）は、以下の場合にのみ投与する：

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

b. 治験責任医師により、6mg 用量が安全かつ忍容性が良好であるとされた場合、

c. 前用量によるあらゆる精神活性作用（PSE）が弱まっている場合、及び

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

3. 同様に、第 3 の用量（18mg）は、以下の場合にのみ投与する：

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

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

c. 前用量によるあらゆる PSE が弱まっている場合、及び

d. 投与前のバイタルパラメータ及び 1 秒努力呼気肺活量（FEV1）が正常範囲内であるか、または正常範囲外であっても、治験責任医師により臨床的に重要でないとされ

た場合。

【1064】

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

【1065】

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

1. 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。
2. スクリーニング時の肥満度指数（BMI）が18.5～35 kg/m²の範囲（両端を含む）にある。

3. 試験の精神科医または公認心理士による評価で、PPDの試験基準を満たす：

a. 精神疾患簡易構造化面接法（MINI）により確認された、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かつ分娩後の最初の4週間までに生じたものである。

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

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

5. 投与前30日間及び5-MeO-DMT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。

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

【1066】

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、双極性障害、躁病または軽躁病エピソード、精神病性障害、大うつ病性障害（MDD）または精神病性の特徴を伴う他の気分障害、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害（PTSD）、自閉症スペクトラム障害、境界性パーソナリティ障害、統合失調症、妄想性障害、妄想性パーソナリティ障害、統合失調感情障害、臨床的に重要な知的障害、または患者が試験に不適当であると治験責任医師が判断するものとなる任意の他の併存精神疾患と診断されている。

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

3. 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。

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、抗うつ薬による治療を受けている（例外：フルオキセチンの場合は過去5週間以内）。

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治療を受けている。

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

10

20

30

40

50

な有害反応を経験していると治験責任医師に判断されている。

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

8. 現在または過去に、患者が試験に不適当であると治験責任医師が判断するものになる任意の臨床的に重要な病態（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））を有している。

9. 患者が試験に不適当であると治験責任医師が判断するものになる任意の薬物治療または他の物質を受けている。

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

11. スクリーニング時もしくは試験前日（-1日目）に妊娠反応が陽性である、妊娠している、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患者。

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。

【1067】

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。

【1068】

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。

【1069】

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

【1070】

本試験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。

【1071】

副次的エンドポイントには、以下によって評価した5-MeO-DMTの抗うつ効果を含めている：

● 以下によって評価した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日目での臨床全般印象度—重症度（CGI-S）におけるベースラインからの変化率、

● Barkin母性機能指数（BIMF）総スコア及び下位尺度スコアにおける、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、

10

20

30

40

50

●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-MeO-DMT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-MeO-DMT及びブホテニン曝露量、

●以下によって評価した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、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重要な変化率、

○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]）、

○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、

○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-SRS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、YMR Sにおけるベースラインからの変化率、

●各投与の30～60分後、PSEが弱まった時点で報告された、患者が体験したPSE、

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

○困難な経験質問票（Challenging Experience Questionnaire）（CEQ）、

○神秘的体験質問票（MEQ-30）、

●試験薬の投与からPSEが弱まった（治験責任医師及び患者により採点される）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）。

【1072】

これまでのところ、精神科医によって診断された産後うつ病を有する患者1例が、臨床試験に組み入れられている。診断は、精神疾患簡易構造化面接法（MINI）（v7.0.2）により確認された、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。患者は予定された全ての日の来院を終えた。吸入手順は患者により適切に行われ、吸入に関連した有害事象はなく、忍容性が良好であった。

【1073】

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分析（7日目）、CADSS（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。

【1074】

幻覚体験の強度に関して、名目用量6mgへの曝露に応じて達成されたPES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、後続のより高い用量12mgの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PES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。

【1075】

重要なことに、本患者では薬物投与2時間後の最も早い評価時点において、MADRSで評価した抑うつ症状の大幅な改善が報告され、その効果は経時的に維持された（表4）。本患者はMADRS反応（ベースラインから少なくとも50%の改善）及びMADRS寛解（MADRS総スコア10以下）の標準的基準も満たした。

【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
奇癖と不自然な姿勢	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
普通でない思考内容	1	1	1	1	0	0	0
感情鈍麻	1	1	1	1	0	0	0
興奮	2	1	1	1	1	1	1
失見当識	1	1	1	1	0	0	0

【1076】

特に、いくつかのMADRS項目で有意な改善が示された。これらの項目は表4に概要が示される。患者のベースラインスコアは、いくつかの項目（食欲減退、集中困難、自殺思考）に関して症状がないことを反映したが、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。

【1077】

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。

【1078】

追加的に、母性機能における改善は、表5に概要が示されるように、総スコアが92から105（可能な総計120のうち）へと14%改善して、7日目に記録したBIMFスコアにおける改善から明らかであった。

【1079】

母性機能のいくつかの機能的領域もまたBarkinらによって定義されるように評価した。各機能的領域における改善は、表6に概要がより詳細に示される。

【1080】

これらの機能的領域においては、セルフケア、心理的ウェルビーイング、及び管理において顕著な改善が達成され、改善パーセンテージは18%（管理）から（44%）%（セルフケア）の範囲であった。これらの改善は、MADRSによって評価されるような抑うつ項目における改善と、母性機能における改善との間の関係を補強する。

【1081】

患者のスコアは処置前にすでに比較的高かったことに留意されたい。いくつかの機能的領域においては、スコアは最大値であったか、またはそれに近かったため（表6を参照されたい）、療法による改善の範囲は限定された。

10

20

30

40

50

【表 9】

表 5－B I M F スコア表

番号	BIMF 項目	0 日目	7 日目	Δ(7 日目)
1	私は良い母親である	6	6	0
2	休息が取れたと感じる	0	2	2
3	私の子供に授乳するために私が選んだ方法(哺乳瓶もしくは母乳のいずれか、または両方)に満足している	6	6	0
4	私の子供と私は意思の疎通ができています	5	5	0
5	私はリラックスして、私の子供との時間を楽しむことができる	5	6	1
6	休憩が必要なときに私の子供の世話を任せられる人々が周りにいる	6	6	0
7	私は信頼する友人または親戚に私の子供の世話を任せることに抵抗がない(子供の父親またはパートナーを含み得る)	6	6	0
8	私は大人との交流が十分に得られている	6	6	0
9	私は他者からの励ましが十分に得られている	5	6	1
10	私の子供の世話に関して私は自分自身の感覚(本能)を信頼している	5	6	1
11	私は自分のために何かをする時間を毎週少し取っている	5	6	1
12	私は私の子供の身体的ニーズ(感情、おむつ交換、医師の診察)に十分配慮している	6	6	0
13	私は自分の身体的ニーズ(食事、シャワー等)に十分配慮している	4	5	1
14	私は私の子供の健康とウェルビーイングについて良い決断を下している	6	6	0
15	私の子供と私は日常生活に慣れつつある	5	6	1
16	私は他の人々が私を(母親として)どう判断するか心配している	3	5	2
17	私は私の子供の世話や私の他の責任を果たすことができる	5	5	0
18	不安または心配が私の母親としての能力を妨げることがよくある	2	5	3
19	時間が経つにつれ、私は私の子供の世話が上手になっている	0	1	1
20	私は新米の母親として私が行っている仕事に満足している	6	5	-1
	合計	92	105	13

10

20

30

40

50

【表 10】

表 6－BIMF 機能的領域スコア表

機能的領域	関連する BIMF 項目	スコア				
		可能な 最大値	0 日目	7 日目	Δ(7 日目)	改善%
セルフケア	2、11、13	18	9	13	4	44.44%
乳児ケア	12、14	12	12	12	0	0.00%
母子間の交流	4、5、15	18	15	17	2	13.33%
心理的ウェルビーイング	1、2、3、5、7、 10、11、16、 18、20	60	44	53	9	20.45%
社会的支援	6、8、9	18	17	18	1	5.88%
管理	7、11、13、14、 17、18	36	28	33	5	17.86%
適応	17、19	12	5	6	1	20.00%

【1082】

要約及び結論

A. 5-MeO-DMT を 6 mg、続いて 5-MeO-DMT を 12 mg 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。

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）等を含む）では見られたことがない。

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。このことは、産後うつ病に対して承認されているいずれの療法よりも、また、これまでに試験された全ての幻覚剤よりも非常に優れている。

D. 有意な臨床反応が 7 日間の追跡調査期間にわたって持続した。しかし、5-MeO-DMT は 1 回投与しただけであり、この時間枠において、もはや体内には有効に存在しない（上記の実施例 6 における薬物動態データを参照されたい）。この観察により、5-MeO-DMT の優れた臨床プロファイルが支持され、好都合な投与間隔が可能となる。

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

F. 抗うつ効果に加えて、セルフケア、心理的ウェルビーイング、及び管理等の、BIMF を用いて評価されるような母性機能を評価するエンドポイントが肯定的な影響を受けた。これにより、うつ病の中核症状における改善を超えた、PPD に罹患している患者に対する 5-MeO-DMT の追加の利益が支持される。

【1083】

これらの強調された側面から、5-MeO-DMT は、本発明に従って使用された場合、産後うつ病に対して承認されている薬物療法及びこれまでに試験された全ての幻覚剤と

比較して、有意に改善された有効性プロファイルを示すことが示される。

【1084】

急性幻覚効果の持続期間の短さ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、産後うつ病を有する患者において改善された精神活性療法を提供することの技術的問題が本発明によって解決されることを示す。

【1085】

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
この単一群、非盲検臨床試験には、双極II型障害及び現在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。

【1086】

現在抗うつ薬による治療を受けている患者は、かかる薬物治療を中止するか、または経時的に漸減する必要がある。

【1087】

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。

【1088】

より詳細には、患者は投与日（0日目）に、5-MeO-DMTの最大3つの用量：6mg、12mg、及び18mgを受けることになる。

1. 全患者が初回用量6mgの5-MeO-DMTを受けることになる。

2. 第2の用量（12mg）は、以下の場合にのみ投与する：

a. 6mg投与後に至高体験（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。

【1089】

患者は、患者により採点される上記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日目、及び7日目に予定している。

【1090】

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手順の実施前に、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。

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。

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型障害に対する精神疾患の診断・統計マニュアル（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、現在の大うつ病性障害エピソー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、モントゴメリー・アスベルグうつ病評価尺度（MADRS）の総スコアが24以上である。

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。

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も開始しないことに同意している。

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

10

20

30

40

50

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）を保つか、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）を用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。

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。

【1091】

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、臨床的に重要な知的障害、または患者が試験に不適当であると治験責任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。

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。

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、もしくはベースライン時に、C-SSRSの項目4もしくは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年以内の非自殺性自傷行為。

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、抗うつ薬による治療を受けている（例外：フルオキセチンの場合は過去5週間以内）。

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。

6. 投与前14日以内（リチウムでは28日以内）もしくは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、あるいは本試験中に気分安定薬療法が必要と予想される（治験責任医師の判断による）。

7. 以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治験責任医師に判断されている。

8. 5-MeO-DMTに対する既知のアレルギーもしくは過敏症、または任意の他の禁忌を有する。

9. 現在または過去に、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、またはさもないければ、患者が試験に不適当であると治験責任医師が判断するもとなる、任意の臨床的に重要な病態（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））を有している。

10. 患者が試験に不適当であると治験責任医師が判断するもとなる任意の薬物治療または他の物質を受けている。

11. 患者が試験に不適当であると治験責任医師が判断するもとなる、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要な異常がある。

12. スクリーニング時もしくは試験前日（-1日目）に妊娠反応が陽性である、妊娠しているかもしくは授乳中である、または試験期間中及び5-MeO-DMT投与後30日までに妊娠する予定である女性患者。

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

10

20

30

40

50

バコまたはカフェイン使用障害を除く)がある患者。

【1092】

試験の主要目的は、双極ⅠⅡ型障害及び現在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ⅠⅡ型障害及び現在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。

【1093】

本試験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。

【1094】

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 $\leq$ 10)にある患者の割合、

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

○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 $\geq$ 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CGI-S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。

●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重要な変化率、

○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、YMRIS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退院準備度臨床評価(CADR)を用いた患者の退院準備度の評価、

○0日目の退院時評価の一環として、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。

●各投与の30～60分後、PsEが弱まった時点で報告された、患者が体験したPsE、

○至高体験(PE)の達成(PEスケール(PES)総スコア $\geq$ 75)を評価するためのPESを用いたPsE評価、

○困難な経験質問票(CEQ)、

○神秘的体験質問票(MEQ-30)。

10

20

30

40

50

●試験薬の投与からP s Eが弱まった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）。

●ピッツバーグ睡眠質問票（P S Q I）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。

●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：

- 短時間視覚情報処理（R V P）検査、
- 言語認識記憶（V R M）検査、
- 空間ワーキングメモリー（S W M）検査、
- 数文字符号置換検査（D S S T）。

10

【1095】

実施例10－双極II型障害を有する患者に5－MeO－DMTを静脈内注射を介して投与した臨床試験－データの裏付けのない実施例（p r o p h e t i c e x a m p l e）

この臨床試験には、双極II型障害及び現在の大うつ病エピソードを有する成人患者が参加する。

【1096】

現在抗うつ薬による治療を受けている患者は、かかる薬物治療を中止するか、または経時的に漸減する必要がある。

【1097】

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

20

【1098】

より詳細には、患者は投与日（0日目）に、5－MeO－DMTの最大3つの用量：2mg、5mg、及び8mgを受けることになる。

1．全患者に初回用量2mgの5－MeO－DMTを投与する。

2．第2の用量（5mg）は、以下の場合にのみ投与する：

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

30

b．2mg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（8mg）は、以下の場合にのみ投与する：

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

30

b．5mg用量が安全かつ忍容性が良好であった場合。

【1099】

患者は、患者により採点される上記P E S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日目、及び7日目に予定している。

40

【1100】

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手順の実施前に、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。

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。

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型障害に対する精神疾患の診断・統計マニュアル（D S M－5）の診断基準を満たし、精神疾患簡易構造化面接法（M I N I）により、現在の大うつ病性障害エ

50

ピソー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、モントゴメリー・アスベルグうつ病評価尺度(MADRS)の総スコアが24以上である。

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。

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も開始しないことに同意している。

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)を保つか、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)を含む)を用いなければならず、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。

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ず、5-MeO-DMT投与後30日間は精子を提供してはならない。

【1101】

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、臨床的に重要な知的障害、または患者が試験に不適当であると治験責任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。

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。

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、もしくはベースライン時に、C-SSRSの項目4もしくは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年以内の非自殺性自傷行為。

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、抗うつ薬による治療を受けている(例外:フルオキセチンの場合は過去5週間以内)。

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。

6. 投与前14日以内(リチウムでは28日以内)もしくは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、あるいは本試験中に気分安定薬療法が必要と予想される(治験責任医師の判断による)。

7. 以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治験責任医師に判断されている。

8. 5-MeO-DMTに対する既知のアレルギーもしくは過敏症、または任意の他の禁忌を有する。

9. 現在または過去に、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、またはさもないければ、患者が試験に不適当であると治験責任医師が判断するものになる、任意の臨床的に重要な病態(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))を有している。

10

20

30

40

50

10. 患者が試験に不適当であると治験責任医師が判断するものになる任意の薬物治療または他の物質を受けている。

11. 患者が試験に不適当であると治験責任医師が判断するものになる、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要な異常がある。

12. スクリーニング時もしくは試験前日（-1日目）に妊娠反応が陽性である、妊娠しているかもしくは授乳中である、または試験期間中及び5-MeO-DMT投与後30日までに妊娠する予定である女性患者。

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。

10

【1102】

試験の主要目的は、双極II型障害及び現在の大うつ病エピソードを有する患者における、2mg、5mg、及び8mg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型障害及び現在の大うつ病エピソードを有する患者における、2mg、5mg、及び8mg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。

【1103】

本試験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。

20

【1104】

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、静脈内注射を介して投与した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、

30

○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CGI-S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。

●以下によって評価した、静脈内注射を介して投与した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重要な変化率、

○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]）、

40

○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退院準備度臨床評価（CADR）を用いた患者の退院準備

50

度の評価、

○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。

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

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

○困難な経験質問票（C E Q）、

○神秘的体験質問票（M E Q-30）。

●試験薬の投与からP s Eが弱まった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）。

●ピッツバーグ睡眠質問票（P S Q I）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。

●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：

○短時間視覚情報処理（R V P）検査、

○言語認識記憶（V R M）検査、

○空間ワーキングメモリー（S W M）検査、

○数文字符号置換検査（D S S T）。

【1105】

実施例11-双極II型障害を有する患者に5-MeO-DMTを静脈内注射を介して投与した臨床試験-データの裏付けのない実施例

この臨床試験には、双極II型障害及び現在の大うつ病エピソードを有する成人患者が参加する。

【1106】

現在抗うつ薬による治療を受けている患者は、かかる薬物治療を中止するか、または経時的に漸減する必要がある。

【1107】

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

【1108】

より詳細には、患者は投与日（0日目）に、5-MeO-DMTの最大3つの用量：1mg、2mg、及び3mgを受けることになる。

1. 全患者に初回用量1mgの5-MeO-DMTを投与する。

2. 第2の用量（2mg）は、以下の場合にのみ投与する：

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

b. 1mg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（3mg）は、以下の場合にのみ投与する：

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

b. 2mg用量が安全かつ忍容性が良好であった場合。

【1109】

患者は、患者により採点される上記P E S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

10

20

30

40

50

目、及び 7 日目に予定している。

【1110】

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手順の実施前に、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。

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。

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 型障害に対する精神疾患の診断・統計マニュアル（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、現在の大うつ病性障害エピソー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、モントゴメリー・アスベルグうつ病評価尺度（MADRS）の総スコアが 24 以上である。

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。

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も開始しないことに同意している。

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ない、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）を保つか、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）を含む）を用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。

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。

【1111】

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 II 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、臨床的に重要な知的障害、または患者が試験に不適当であると治験責任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。

2. 現在または過去に精神病性障害、双極 II 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。

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、もしくはベースライン時に、C-SSRS の項目 4 もしくは 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 年以内の非自殺性自傷行為。

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、抗うつ薬による治療を受けている（例外：フルオキセチンの場合は過去 5 週間以内）。

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。

6. 投与前 14 日以内（リチウムでは 28 日以内）もしくは 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

10

20

30

40

50

は本試験中に気分安定薬療法が必要と予想される（治験責任医師の判断による）。

7. 以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治験責任医師に判断されている。

8. 5-MeO-DMTに対する既知のアレルギーもしくは過敏症、または任意の他の禁忌を有する。

9. 現在または過去に、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、またはさもないければ、患者が試験に不适当であると治験責任医師が判断するものとなる、任意の臨床的に重要な病態（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））を有している。

10

10. 患者が試験に不适当であると治験責任医師が判断するものとなる任意の薬物治療または他の物質を受けている。

11. 患者が試験に不适当であると治験責任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要な異常がある。

12. スクリーニング時もしくは試験前日（-1日目）に妊娠反応が陽性である、妊娠しているかもしくは授乳中である、または試験期間中及び5-MeO-DMT投与後30日までに妊娠する予定である女性患者。

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。

20

【1112】

試験の主要目的は、双極II型障害及び現在の大うつ病エピソードを有する患者における、1mg、2mg、及び3mg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型障害及び現在の大うつ病エピソードを有する患者における、1mg、2mg、及び3mg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。

【1113】

30

本試験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。

【1114】

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、静脈内注射を介して投与した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 $\leq$ 10）にある患者の割合、

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

40

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

○0日目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CGI-S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。

●以下によって評価した、静脈内注射を介して投与した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重要な変化率、

50

○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（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退院準備度臨床評価（CADR）を用いた患者の退院準備度の評価、

○0日目の退院時評価の一環として、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。

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

○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P s E評価、

○困難な経験質問票（CEQ）、

○神秘的体験質問票（MEQ-30）。

●試験薬の投与からP s Eが弱まった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）。

●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。

●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：

○短時間視覚情報処理（RVP）検査、

○言語認識記憶（VRM）検査、

○空間ワーキングメモリー（SWM）検査、

○数符号置換検査（DSST）。

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/057879

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	A61K31/4045 A61K9/00 A61P25/24 A61P25/00	
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	BARSUGLIA J P ET AL: "A case report SPECT study and theoretical rationale for the sequential administration of ibogaine and 5-MeO-DMT in the treatment of alcohol use disorder", EVENT-RELATED DYNAMICS OF BRAIN OSCILLATIONS; [PROGRESS IN BRAIN RESEARCH. ISSN 0079-6123], ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 242, 2018, pages 121-158, XP009520576, ISSN: 0079-6123, DOI: 10.1016/BS.PBR.2018.08.002 ISBN: 978-0-444-52183-5 paragraph bridging pages 127-128 page 129, paragraph 2 page 130, paragraph 2 page 136, paragraph 2 ----- ---/---	1-96
☒ 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 6 July 2023		Date of mailing of the international search report 17/07/2023
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 Rodriguez-Palmero, M

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/057879

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	VOLLENWEIDER FRANZ X ET AL: "Psychedelic drugs: neurobiology and potential for treatment of psychiatric disorders", NATURE REVIEWS. NEUROSCIENCE, NATURE PUBLISHING GROUP, GB, vol. 21, no. 11, 14 September 2020 (2020-09-14), pages 611-624, XP037271177, ISSN: 1471-003X, DOI: 10.1038/s41583-020-0367-2 [retrieved on 2020-09-14] page 611, column 2, last paragraph page 619, column 2, paragraph 2 - page 620, column 1, paragraph 1 -----	1-96
Y	BALAEY MARIA: "Psychedelic Cognition-The Unreached Frontier of Psychedelic Science", FRONTIERS IN NEUROSCIENCE, vol. 16, 15 March 2022 (2022-03-15), page 832375, XP093055425, DOI: 10.3389/fnins.2022.832375 page 5, column 2, paragraph 2 - page 6, column 1, paragraph 2 -----	1-96
Y	WO 2020/169851 A1 (GH RES LIMITED [IE]) 27 August 2020 (2020-08-27) page 1, last two paragraphs - page 2, paragraph 6 page 13, paragraph 3 example 2 claims -----	1-96
Y	UTHAUG MALIN V. ET AL: "A comparison of reactivation experiences following vaporization and intramuscular injection (IM) of synthetic 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine (5-MeO-DMT) in a naturalistic setting", JOURNAL OF PSYCHEDELIC STUDIES, vol. 4, no. 2, 26 March 2020 (2020-03-26), pages 104-113, XP093055117, DOI: 10.1556/2054.2020.00123 abstract page 105, column 1, paragraph 1 -----	1-96

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2023/057879

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

フロントページの続き

(32)優先日 令和5年1月30日(2023.1.30)

(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)

(31)優先権主張番号 23154014.7

(32)優先日 令和5年1月30日(2023.1.30)

(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)

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

(72)発明者 コナー・バーク

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

(72)発明者 ニーシャ・ガフニー

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

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 BC13 GA13 MA01 MA04 MA56 MA66 NA05 NA06
ZA12 ZC14