

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-509432
(P2025-509432A)

(43)公表日 令和7年4月11日(2025.4.11)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	45/06 (2006.01)	A 6 1 K	45/06	4 C 0 8 4	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	4 C 0 8 6	
A 6 1 P	25/24 (2006.01)	A 6 1 P	25/24	4 C 2 0 6	
A 6 1 P	25/22 (2006.01)	A 6 1 P	25/22		
A 6 1 P	25/32 (2006.01)	A 6 1 P	25/32		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全361頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-553843(P2024-553843)			(71)出願人	524337309
(86)(22)出願日	令和5年3月9日(2023.3.9)				マインドステイト デザイン ラボズ、イ
(85)翻訳文提出日	令和6年11月8日(2024.11.8)				ンコーポレイテッド
(86)国際出願番号	PCT/US2023/014926				アメリカ合衆国 1 5 3 1 7 ペンシルベ
(87)国際公開番号	WO2023/172701				ニア、キャノンズバーグ、メイン スト
(87)国際公開日	令和5年9月14日(2023.9.14)				リート 1 9 0 0、スイート 2 4 1
(31)優先権主張番号	63/318,369			(74)代理人	110000855
(32)優先日	令和4年3月9日(2022.3.9)				弁理士法人浅村特許事務所
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)			(72)発明者	レイ、トーマス
(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			F ターム (参考)	4C084 AA20 MA02 MA52 MA55 MA57 MA58 MA59 MA63 MA65 MA66 NA05 ZA02 ZA08 ZA12 ZA16 ZC75
			最終頁に続く	最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 エンタクトゲン心理状態を設計および生成するための治療的組み合わせ、組成物、および方法

(57)【要約】

イミダゾリン受容体剤、カンナビノイド受容体剤、および／またはセロトニン受容体剤を含む組成物の使用などを通してエンタクトゲン心理状態を誘発するための治療的組み合わせが開示される。ある特定の選択的受容体剤、その医薬組成物、ならびに精神衛生状態を処置する、精神衛生および精神機能を改善する、およびエンタクトゲン精神状態または心理状態を設計および創出するためのそれらの使用方法も開示される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

イミダゾリン-1 (I₁) 剤と 5-HT₇ 剤とを含む、エンタクトゲン心理状態を誘発するための治療的組み合わせ。

【請求項 2】

前記 I₁ 剤が I₁ アゴニストである、請求項 1 に記載の治療的組み合わせ。

【請求項 3】

前記 I₁ 剤が、少なくとも約 30 : 1 の、アルファ-2 (α₂) アドレナリン受容体と比較した I₁ 受容体に対する選択性を有する、請求項 1 に記載の治療的組み合わせ。

【請求項 4】

前記 I₁ 剤が、アグマチン、BDBM 50091347、クロニジン、グアンファシン、mCPP、メマンチン、モキソニジン、ナファゾリン、オキシメタゾリン、リルメニジン、テトリゾリン、チザニジン、もしくはトロニジン、またはそれらの薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の治療的組み合わせ。

【請求項 5】

前記 I₁ 剤が、クロニジン、モキソニジン、もしくはリルメニジン、またはそれらの薬学的に許容される塩である、請求項 4 に記載の治療的組み合わせ。

【請求項 6】

前記 I₁ 剤がクロニジンまたはその薬学的に許容される塩である、請求項 5 に記載の治療的組み合わせ。

【請求項 7】

前記 I₁ 剤がモキソニジンまたはその薬学的に許容される塩である、請求項 5 に記載の治療的組み合わせ。

【請求項 8】

前記 I₁ 剤がリルメニジンまたはその薬学的に許容される塩である、請求項 5 に記載の治療的組み合わせ。

【請求項 9】

前記 5-HT₇ 剤が 5-HT₇ アゴニストである、請求項 1 に記載の治療的組み合わせ。

【請求項 10】

前記 5-HT₇ 剤が、10 nM 未満の 5-HT₇ 受容体 K_i を有する、請求項 1 に記載の治療的組み合わせ。

【請求項 11】

前記 5-HT₇ 剤がトリプタミンである、請求項 1 に記載の治療的組み合わせ。

【請求項 12】

前記 5-HT₇ 剤が、5-MeO-DMT もしくは 5-MeO-MiPT、またはそれらの薬学的に許容される塩である、請求項 11 に記載の治療的組み合わせ。

【請求項 13】

前記 5-HT₇ 剤が 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩である、請求項 12 に記載の治療的組み合わせ。

【請求項 14】

前記 5-HT₇ 剤が 5-MeO-MiPT またはその薬学的に許容される塩である、請求項 12 に記載の治療的組み合わせ。

【請求項 15】

クロニジンまたはその薬学的に許容される塩と、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩とを含む、請求項 1 に記載の治療的組み合わせ。

【請求項 16】

モキソニジンまたはその薬学的に許容される塩と、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩とを含む、請求項 1 に記載の治療的組み合わせ。

【請求項 17】

10

20

30

40

50

リルメニジンまたはその薬学的に許容される塩と、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩とを含む、請求項1に記載の治療的組み合わせ。

【請求項18】

クロニジンまたはその薬学的に許容される塩と、5-MeO-MiPTまたはその薬学的に許容される塩とを含む、請求項1に記載の治療的組み合わせ。

【請求項19】

モキシソニジンまたはその薬学的に許容される塩と、5-MeO-MiPTまたはその薬学的に許容される塩とを含む、請求項1に記載の治療的組み合わせ。

【請求項20】

リルメニジンまたはその薬学的に許容される塩と、5-MeO-MiPTまたはその薬学的に許容される塩とを含む、請求項1に記載の治療的組み合わせ。

【請求項21】

5-HT₂ 剤、CB₁ 剤、追加のI₁ 剤、または追加の5-HT₇ 剤をさらに含む、請求項1から20のいずれか一項に記載の治療的組み合わせ。

【請求項22】

5-HT₂ 剤をさらに含む、請求項1から20のいずれか一項に記載の治療的組み合わせ。

【請求項23】

前記5-HT₂ 剤が5-HT₂ アゴニストである、請求項22に記載の治療的組み合わせ。

【請求項24】

前記5-HT₂ アゴニストが、1-メチルサイロシン、2C-B-FLY、5-MeO-AMT、AL-37350A、CP 809101、DALT、DOB、DOET、DOHx、MEM、CPP、NBOH-2C-CN、TCB-2、もしくはWAY 161503、またはそれらの薬学的に許容される塩である、請求項23に記載の治療的組み合わせ。

【請求項25】

CB₁ 剤をさらに含む、請求項1から20のいずれか一項に記載の治療的組み合わせ。

【請求項26】

前記CB₁ 剤がカンナビノイドである、請求項25に記載の治療的組み合わせ。

【請求項27】

前記CB₁ 剤が、2-AGE、A-834, 735、ACEA、AZ-11713908、AZD-1940、CBN、CP-47497、CP55940、HU-210、JWH-007、JWH-051、JWH-146、JWH-176、JWH-200、JWH-398、Org 28611、リモナバン、THC、WIN 55, 212-2、XLR11、またはそれらの薬学的に許容される塩である、請求項25に記載の治療的組み合わせ。

【請求項28】

追加のI₁ 剤をさらに含む、請求項1から20のいずれか一項に記載の治療的組み合わせ。

【請求項29】

前記追加のI₁ 剤がI₁ アゴニストである、請求項28に記載の治療的組み合わせ。

【請求項30】

前記追加のI₁ 剤が、少なくとも約30:1の、アルファ-2 (α2) アドレナリン受容体と比較したI₁ 受容体に対する選択性を有する、請求項28に記載の治療的組み合わせ。

【請求項31】

前記追加のI₁ 剤が、アグマチン、BDBM50091347、クロニジン、グアンファシン、mCPP、MDMA、メマンチン、モキシソニジン、ナファゾリン、オキシメタゾリン、リルメニジン、テトリゾリン、チザニジン、もしくはトロニジン、またはそれらの

10

20

30

40

50

薬学的に許容される塩である、請求項 28 に記載の治療的組み合わせ。

【請求項 32】

前記追加の I₁ 剤が、クロニジン、モキシニジン、もしくはリルメニジン、またはそれらの薬学的に許容される塩である、請求項 31 に記載の治療的組み合わせ。

【請求項 33】

追加の 5-HT₇ 剤をさらに含む、請求項 1 から 20 のいずれか一項に記載の治療的組み合わせ。

【請求項 34】

前記追加の 5-HT₇ 剤が 5-HT₇ アゴニストである、請求項 33 に記載の治療的組み合わせ。

10

【請求項 35】

前記追加の 5-HT₇ 剤が、10 nM 未満の 5-HT₇ 受容体 K_i を有する、請求項 33 に記載の治療的組み合わせ。

【請求項 36】

前記追加の 5-HT₇ 剤が、DMT、6-F-DMT、5-MeO-MiPT、LSD、5-MeO-DMT、5-MeO-TMT、シス-2a、DPT、5-MeO-DiPT、サイロシン、RR-2b、EMDT、リスリド、DiPT、SS-2c、TMA、2C-B、2C-E、もしくはMDA、またはそれらの薬学的に許容される塩である、請求項 33 に記載の治療的組み合わせ。

【請求項 37】

前記追加の 5-HT₇ 剤が、5-MeO-DMT もしくは 5-MeO-MiPT、またはそれらの薬学的に許容される塩である、請求項 36 に記載の治療的組み合わせ。

20

【請求項 38】

- a. 5-HT₂ 剤および CB₁ 剤；
- b. 5-HT₂ 剤および追加の I₁ 剤；
- c. 5-HT₂ 剤および追加の 5-HT₇ 剤；
- d. 5-HT₂ 剤および追加の 5-HT₂ 剤；
- e. CB₁ 剤および追加の I₁ 剤；
- f. CB₁ 剤および追加の 5-HT₇ 剤；または
- g. CB₁ 剤および追加の CB₁ 剤

30

をさらに含む、請求項 1 から 20 のいずれか一項に記載の治療的組み合わせ。

【請求項 39】

前記 5-HT₂ 剤が 5-HT₂ アゴニストである、請求項 38 に記載の治療的組み合わせ。

【請求項 40】

前記 5-HT₂ アゴニストが、1-メチルサイロシン、2C-B-FLY、5-MeO-AMT、AL-37350A、CP 809101、DALT、DOB、DOET、DOHx、MEM、CPP、NBOH-2C-CN、TCB-2、もしくはWAY 161503、またはそれらの薬学的に許容される塩である、請求項 40 に記載の治療的組み合わせ。

40

【請求項 41】

前記追加の 5-HT₂ 剤が 5-HT₂ アゴニストである、請求項 38 に記載の治療的組み合わせ。

【請求項 42】

前記追加の 5-HT₂ アゴニストが、1-メチルサイロシン、2C-B-FLY、5-MeO-AMT、AL-37350A、CP 809101、DALT、DOB、DOET、DOHx、MEM、CPP、NBOH-2C-CN、TCB-2、もしくはWAY 161503、またはそれらの薬学的に許容される塩である、請求項 41 に記載の治療的組み合わせ。

【請求項 43】

50

前記 C B₁ 剤がカンナビノイドである、請求項 38 に記載の治療的組み合わせ。

【請求項 44】

前記 C B₁ 剤が、2-AGE、A-834, 735、ACEA、AZ-11713908、AZD-1940、CBN、CP-47497、CP55940、HU-210、JWH-007、JWH-051、JWH-146、JWH-176、JWH-200、JWH-398、Org 28611、リモナバン、THC、WIN 55, 212-2、XLR11、またはそれらの薬学的に許容される塩である、請求項 38 に記載の治療的組み合わせ。

【請求項 45】

前記追加の C B₁ 剤がカンナビノイドである、請求項 38 に記載の治療的組み合わせ。

【請求項 46】

前記追加の C B₁ 剤が、2-AGE、A-834, 735、ACEA、AZ-11713908、AZD-1940、CBN、CP-47497、CP55940、HU-210、JWH-007、JWH-051、JWH-146、JWH-176、JWH-200、JWH-398、Org 28611、リモナバン、THC、WIN 55, 212-2、XLR11、またはそれらの薬学的に許容される塩である、請求項 38 に記載の治療的組み合わせ。

【請求項 47】

前記追加の I₁ 剤が I₁ アゴニストである、請求項 38 に記載の治療的組み合わせ。

【請求項 48】

前記追加の I₁ 剤が、少なくとも約 30 : 1 の、アルファ-2 (α2) アドレナリン受容体と比較した I₁ 受容体に対する選択性を有する、請求項 38 に記載の治療的組み合わせ。

【請求項 49】

前記追加の I₁ 剤が、アグマチン、BDBM50091347、クロニジン、グアンファシン、mCPP、MDMA、メマンチン、モキシニジン、ナファゾリン、オキシメタゾリン、リルメニジン、テトリゾリン、チザニジン、もしくはトロニジン、またはそれらの薬学的に許容される塩である、請求項 38 に記載の治療的組み合わせ。

【請求項 50】

前記追加の I₁ 剤が、クロニジン、モキシニジン、もしくはリルメニジン、またはそれらの薬学的に許容される塩である、請求項 79 に記載の治療的組み合わせ。

【請求項 51】

前記追加の 5-HT₇ 剤が、10 nM 未満の 5-HT₇ 受容体 K_i を有する、請求項 38 に記載の治療的組み合わせ。

【請求項 52】

前記追加の 5-HT₇ 剤が、DMT、6-F-DMT、5-MeO-MiPT、LSD、5-MeO-DMT、5-MeO-TMT、シス-2a、DPT、5-MeO-DiPT、サイロシン、RR-2b、EMDT、リスリド、DiPT、SS-2c、TMA、2C-B、2C-E、もしくはMDA、またはそれらの薬学的に許容される塩である、請求項 38 に記載の治療的組み合わせ。

【請求項 53】

前記追加の 5-HT₇ 剤が、5-MeO-DMT もしくは 5-MeO-MiPT、またはそれらの薬学的に許容される塩である、請求項 52 に記載の治療的組み合わせ。

【請求項 54】

請求項 1 から 20 のいずれか一項に記載の治療的組み合わせと、薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項 55】

経口投与、頬側投与、舌下投与、鼻腔内投与、眼投与、注射投与、皮下投与、静脈内投与、または経皮投与に適している、請求項 54 に記載の医薬組成物。

【請求項 56】

10

20

30

40

50

単位剤形で提供される、請求項 5 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 7】

前記単位剤形が、即時放出製剤、制御放出製剤、持続放出製剤、延長放出製剤、または修飾放出製剤である、請求項 5 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 8】

対象においてエンタクトゲン心理状態を誘発する方法であって、請求項 1 から 2 0 のいずれか一項に記載の治療的組み合わせまたは請求項 5 4 に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む方法。

【請求項 5 9】

請求項 1 から 2 0 のいずれか一項に記載の治療的組み合わせまたは請求項 5 4 に記載の医薬組成物の前記剤が、同時に、別々に、または順次に投与される、請求項 5 8 に記載の方法。

10

【請求項 6 0】

前記剤が同時に投与される、請求項 5 9 に記載の方法。

【請求項 6 1】

前記剤が別々に投与される、請求項 5 8 に記載の方法。

【請求項 6 2】

前記剤が順次に投与される、請求項 5 8 に記載の方法。

【請求項 6 3】

前記 I₁ 剤が前記 5-H T₇ 剤の前に投与される、請求項 6 2 に記載の方法。

20

【請求項 6 4】

前記治療的組み合わせまたは組成物が C B₁ 剤を含む場合、前記 C B₁ 剤が前記 5-H T₇ 剤の前に投与される、請求項 6 2 に記載の方法。

【請求項 6 5】

前記治療的組み合わせまたは組成物が C B₁ 剤を含む場合、前記 C B₁ 剤が前記 I₁ 剤の後に投与される、請求項 6 2 に記載の方法。

【請求項 6 6】

前記 I₁ 剤が経口投与される、請求項 5 8 に記載の方法。

【請求項 6 7】

前記 5-H T₇ 剤が、経口、舌下、鼻腔内、または吸入により投与される、請求項 5 8 に記載の方法。

30

【請求項 6 8】

前記治療的組み合わせまたは組成物が C B₁ 剤を含む場合、前記 C B₁ 剤が、経口、舌下、または吸入により投与される、請求項 5 8 に記載の方法。

【請求項 6 9】

前記 I₁ 剤が約 0.1 mg ~ 1.0 mg の用量で投与される、請求項 5 8 に記載の方法。

【請求項 7 0】

前記 5-H T₇ 剤が約 2 mg ~ 20 mg の用量で投与される、請求項 5 8 に記載の方法。

40

【請求項 7 1】

治療有効量の追加の活性剤を投与することをさらに含む、請求項 5 8 に記載の方法。

【請求項 7 2】

前記追加の治療剤が、アミノ酸、抗酸化剤、抗炎症剤、鎮痛剤、抗神経障害剤もしくは抗侵害受容剤、抗偏頭痛薬、抗不安薬、抗うつ薬、抗精神病薬、抗 P T S D 薬、カンナビノイド、解離性薬、免疫賦活薬、抗がん剤、制吐薬、食欲促進剤、抗潰瘍薬、抗ヒスタミン薬、降圧薬、抗痙攣薬、抗てんかん薬、気管支拡張薬、神経保護薬、エンタクトゲンもしくはエンパソーゲン、エンテオゲン、サイケデリック薬、モノアミン酸化酵素阻害剤、トリプタミン、テルペン、フェネチルアミン、鎮静薬、セロトニン作動性薬、刺激薬、ビタミン、SSRI、SNRI、NDRI、TCA、またはベンゾジアゼピンである、請求

50

項 7 1 に記載の方法。

【請求項 7 3】

前記エンタクトゲン心理状態が、MDMA または別の既知のエンタクトゲンと類似のエンタクトゲン心理状態であり、前記エンタクトゲン心理状態が、脳イメージングによって、または前記対象における 1 種もしくは複数の神経伝達物質のレベルを測定することによって決定される、請求項 5 8 に記載の方法。

【請求項 7 4】

前記エンタクトゲン心理状態が、MDMA または別の既知のエンタクトゲンより大きなエンタクトゲン心理状態であり、前記エンタクトゲン心理状態が、脳イメージングによって、または前記対象における 1 種もしくは複数の神経伝達物質のレベルを測定することによって決定される、請求項 5 8 に記載の方法。

10

【請求項 7 5】

前記大きなエンタクトゲン心理状態が、MDMA または別の既知のエンタクトゲンと比較して、拡大したエンタクトゲン心理状態または増強したエンタクトゲン心理状態であり、前記エンタクトゲン心理状態が、脳イメージングによって、または前記対象における 1 種もしくは複数の神経伝達物質のレベルを測定することによって決定される、請求項 5 8 に記載の方法。

【請求項 7 6】

前記神経伝達物質が、セロトニン、ドーパミン、ノルエピネフリン、オキシトシン、またはコルチゾールのうちの 1 つまたは複数である、請求項 7 2 から 7 5 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 7 7】

MDMA もしくは別の既知のエンタクトゲンの有害効果をもたらさないか、または MDMA もしくは別の既知のエンタクトゲンの有害効果を減少させる、請求項 5 8 に記載の方法。

【請求項 7 8】

前記有害効果が神経毒性効果である、請求項 7 7 に記載の方法。

【請求項 7 9】

神経毒性効果の非存在または減少が、インシリコ、インビトロ、またはインビボでの試験および手順によって決定される、請求項 7 8 に記載の方法。

30

【請求項 8 0】

神経毒性効果の前記非存在または減少が、a) MDMA の少なくとも 1 種の毒性代謝産物または別のエンタクトゲンの少なくとも 1 種の毒性代謝産物；b) 酸化ストレスおよびドーパミン系キノン；c) ミトコンドリア機能障害；ならびに d) グリア細胞の活性化のうちの 1 つまたは複数測定することによって決定される、請求項 7 9 に記載の方法。

【請求項 8 1】

神経毒性効果の前記減少が、1 つまたは複数の比較対照と比較して、少なくとも 5 %、10 %、25 %、50 %、75 %、100 %、150 %、または 200 % である、請求項 8 0 に記載の方法。

【請求項 8 2】

哺乳動物において神経伝達を調節する方法であって、請求項 1 から 2 0 のいずれか一項に記載の治療的組み合わせまたは請求項 5 4 に記載の医薬組成物を前記哺乳動物に投与することを含む方法。

40

【請求項 8 3】

前記神経伝達が、 1α 受容体、 $5-HT_2$ 受容体、 $5-HT_7$ 受容体、または CB_1 受容体によって媒介される、請求項 8 2 に記載の方法。

【請求項 8 4】

前記哺乳動物がヒトである、請求項 8 3 に記載の方法。

【請求項 8 5】

医学的状態の処置を必要とするヒトにおいて医学的状態を処置する方法であって、請求

50

項 1 から 20 のいずれか一項に記載の治療的組み合わせまたは請求項 54 に記載の医薬組成物を前記ヒトに投与することを含む方法。

【請求項 86】

前記医学的状态が、神経伝達の調節不全または不十分な機能に関連する障害である、請求項 85 に記載の方法。

【請求項 87】

前記障害が、 I_1 受容体、 $5-HT_2$ 受容体、 $5-HT_7$ 受容体、または CB_1 受容体によって媒介される神経伝達の調節不全または不十分な機能に関連する、請求項 86 に記載の方法。

【請求項 88】

前記医学的状态が CNS 障害である、請求項 85 に記載の方法。

【請求項 89】

前記 CNS 障害が、心的外傷後ストレス障害 (PTSD)、適応障害、感情障害、うつ病、非定型うつ病、産後うつ病、緊張病性うつ病、医学的状态によるうつ病性障害、月経前不快気分障害、季節性感情障害、気分変調症、不安、恐怖症性障害、むちゃ食い障害、身体醜形障害、アルコールまたは薬物の乱用または依存障害、物質関連障害、物質誘発性気分障害、別の健康状態に関連する気分障害、破壊的行動障害、摂食障害、衝動制御障害、強迫性障害 (OCD)、注意欠陥多動性障害 (ADHD)、パーソナリティ障害、愛着障害、解離性障害、アルツハイマー病、運動失調症、ハンチントン病、パーキンソン病、運動ニューロン疾患、多系統萎縮症、進行性核上性麻痺、偏頭痛、群発頭痛、短時間持続性片側神経痛様頭痛、線維筋痛症、外傷性脳損傷、および軽度外傷性脳損傷 (mTBI) のいずれかである、請求項 88 に記載の方法。

【請求項 90】

前記 CNS 障害が柔軟性のない思考様式に関連する障害である、請求項 88 に記載の方法。

【請求項 91】

前記柔軟性のない思考様式に関連する障害が、不安、うつ病、嗜癖、摂食障害、アルコールもしくは薬物の乱用もしくは依存障害、OCD、または PTSD である、請求項 90 に記載の方法。

【請求項 92】

うつ病が MDD または TRD である、請求項 89 または 91 に記載の方法。

【請求項 93】

不安が GAD である、請求項 89 または 91 に記載の方法。

【請求項 94】

ヒトにおける精神衛生または精神機能を改善する方法であって、前記改善を必要とするヒトを特定することと、請求項 1 から 20 のいずれか一項に記載の治療的組み合わせまたは請求項 54 に記載の医薬組成物を前記ヒトに投与することを含む方法。

【請求項 95】

精神衛生または精神機能の前記改善が、神経症傾向もしくは心理的防衛性の減少、創造性もしくは経験への開放性の増加、意思決定能力の増加、眠りにつくもしくは眠り続ける能力の増加、ウェルネスもしくは満足感の増加、自分もしくは他人を許す能力の増加、精神的疼痛を含む疼痛を経験もしくは熟慮をする能力の増加、または日常生活および活動の中および間を含む「内面に触れる」能力の増加である、請求項 94 に記載の方法。

【請求項 96】

前記創造性の増加が、意図的な認知的創造性、意図的な情動的創造性、自発的な認知的創造性、または自発的な情動的創造性の増加である、請求項 95 に記載の方法。

【請求項 97】

ヒトにおける CNS 障害の症状を低減する方法であって、前記低減を必要とするヒトを特定することと、請求項 1 から 20 のいずれか一項に記載の治療的組み合わせまたは請求項 54 に記載の医薬組成物を前記ヒトに投与することを含む方法。

10

20

30

40

50

【請求項 98】

エンタクトゲン心理状態を誘発するための治療的組み合わせであって、

a. 請求項 1 から 53 のいずれか一項に記載の治療的組み合わせ；または

b. I_1 剤、ならびに 5-HT₂ 剤、5-HT₇ 剤、および CB₁ 剤のうちの 1 つまたは複数

を含む治療的組み合わせ。

【請求項 99】

請求項 1 から 53 および 98 のいずれか一項に記載の治療的組み合わせと、薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項 100】

経口投与、頬側投与、舌下投与、鼻腔内投与、眼投与、注射投与、皮下投与、静脈内投与、または経皮投与に適している、請求項 99 に記載の医薬組成物。

【請求項 101】

単位剤形で提供される、請求項 99 または 100 に記載の医薬組成物。

【請求項 102】

前記単位剤形が、即時放出製剤、制御放出製剤、持続放出製剤、延長放出製剤、または修飾放出製剤である、請求項 101 に記載の医薬組成物。

【請求項 103】

対象においてエンタクトゲン心理状態を誘発する方法であって、請求項 1 から 57 および 98 から 102 のいずれか一項に記載の治療的組み合わせまたは医薬組成物を前記対象に投与することを含む方法。

【請求項 104】

哺乳動物において神経伝達を調節する方法であって、請求項 1 から 57 および 98 から 102 のいずれか一項に記載の治療的組み合わせまたは医薬組成物を前記哺乳動物に投与することを含む方法。

【請求項 105】

医学的状态の処置を必要とするヒトにおいて医学的状态を処置する方法であって、請求項 1 から 57 および 98 から 102 のいずれか一項に記載の治療的組み合わせまたは医薬組成物を前記ヒトに投与することを含む方法。

【請求項 106】

ヒトにおける精神衛生または精神機能を改善する方法であって、前記改善を必要とするヒトを特定することと、請求項 1 から 57 および 98 から 102 のいずれか一項に記載の治療的組み合わせまたは医薬組成物を前記ヒトに投与することを含む方法。

【請求項 107】

ヒトにおける CNS 障害の症状を低減する方法であって、前記低減を必要とするヒトを特定することと、請求項 1 から 57 および 98 から 102 のいずれか一項に記載の治療的組み合わせまたは医薬組成物を前記ヒトに投与することを含む方法。

【請求項 108】

前記医薬組成物または治療的組み合わせが心理療法と合わせて投与される、請求項 58 から 97 および 103 から 107 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 109】

前記医薬組成物または治療的組み合わせが心理的支援と合わせて投与される、請求項 58 から 97 および 103 から 108 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 110】

前記医薬組成物または治療的組み合わせが患者モニタリングと合わせて投与される、請求項 58 から 97 および 103 から 109 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 111】

前記医薬組成物または治療的組み合わせが、前記患者による治療上有益な活動の実施と合わせて投与される、請求項 58 から 97 および 103 から 110 のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 1 1 2】

前記医薬組成物または治療的組み合わせが心理療法も心理的支援もなしに投与される、請求項 5 8 から 9 7 および 1 0 3 から 1 1 1 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

Thomas S. Ray、Mindstate Design Labs

相互参照

2 0 2 2 年 3 月 9 日に出願され、本明細書に完全に示されているかのようにあらゆる目的のために参照により組み込まれる、米国仮特許出願第 6 3 / 3 1 8 , 3 6 9 号に基づく優先権が、P C T 第 8 条 (1) および規則 4 . 1 0 に基づいて請求される。

10

【0 0 0 2】

発明の分野

本開示は、イミダゾリン受容体剤、カンナビノイド受容体剤、および／またはセロトニン受容体剤の組成物などの治療的組み合わせの使用を通じたエンタクトゲン精神状態 (e n t a c t o g e n i c m e n t a l s t a t e) の創出に関する。

【背景技術】

【0 0 0 3】

3 , 4 -メチレンジオキシメタンフェタミン (M D M A) は、P T S D などの精神衛生障害の有望な治療選択肢である、エンパソーゲンまたはエンタクトゲンと呼ばれる薬物クラスのメンバーである (M i t c h e l l , 2 0 2 1) 。臨床研究により、M D M A は、心理療法と組み合わせて摂取されると、迅速かつ長期的な治療効果を有することが実証されている。

20

【0 0 0 4】

M D M A はまた、多数の有害な生理学的効果を有することも知られており、その使用はある特定の集団では禁忌となる (O e r i , 2 0 2 0) 。M D M A およびその代謝産物はまた、毒性に関連する安全性リスクをもたらし得る (K a l a n t , 2 0 0 1) 。さらに、M D M A は、多くの人にエンタクトゲン効果の部分的または完全な喪失 (「魔法の喪失」) を被らせ、反復使用を妨げる寛容誘導効果を有する。

【0 0 0 5】

したがって、M D M A および他のエンタクトゲンに関連する有害効果および健康リスクなしに、投与時の M D M A のエンタクトゲン効果、ならびに永続的な治療上の利益を提供する処置選択肢が必要とされている。精神衛生状態のための、一般的に健康および機能の改善のための、より広義には人類の繁栄のためのそのような処置選択肢が必要とされている。以下の開示から明らかになるような他の利点を有する、これらの必要性を満たすための治療的組み合わせ、医薬組成物、およびそれらの使用方法が本明細書に開示される。

30

【0 0 0 6】

参照による組み込み

「参考文献」節に引用または列挙された各特許、刊行物、および非特許文献は、あたかも個別的に参照により組み込まれ、本明細書に完全に示されているかのように、その全体が参照により組み込まれる。しかしながら、そのような参照がなされる場合、特許、刊行物、非特許文献、または他の情報源のいずれに対するものであろうと、それは開示された発明の特徴を議論するための文脈を提供する一般的な目的のためのものである。したがって、それは、文書または情報が、任意の管轄権において、先行技術であるか、または当技術分野の一般常識の一部を形成することを自認するものとして解釈されるべきではない。

40

【発明の概要】

【0 0 0 7】

以下は、本発明の基本的な理解を提供するために、本発明の一部の実施形態の簡略化された概要を提示する。これは、本開示の包括的な概要ではなく、本開示の重要なまたは決定的な要素を特定することも、その範囲を描写することも意図していない。その唯一の目

50

的は、後に提示されるより詳細な説明の前置きとして、一部の実施形態を簡略化された形態で提示することである。

【0008】

第1の態様では、イミダゾリン-1 (I_1) 剤と5-HT₇ 剤とを含む、エンタクトゲン心理状態を誘発するための治療的組み合わせが提供される。

【0009】

一部の実施形態では、 I_1 剤は I_1 アゴニストである。一部の実施形態では、 I_1 剤は、少なくとも約30:1の、アルファ-2 (α_2) アドレナリン受容体と比較した(を超える) I_1 受容体に対する選択性を有する。一部の実施形態では、 I_1 剤は、アグマチン、BDBM50091347、クロニジン、グアンファシン、mCPP、メマンチン、モキシソニジン、ナファゾリン、オキシメタゾリン、リルメニジン、テトリゾリン、チザニジン、もしくはトロニジン、またはそれらの薬学的に許容される塩である。一部の実施形態では、 I_1 剤は、クロニジン、モキシソニジン、もしくはリルメニジン、またはそれらの薬学的に許容される塩である。一部の実施形態では、 I_1 剤はクロニジンまたはその薬学的に許容される塩である。一部の実施形態では、 I_1 剤はモキシソニジンまたはその薬学的に許容される塩である。一部の実施形態では、 I_1 剤はリルメニジンまたはその薬学的に許容される塩である。

【0010】

一部の実施形態では、5-HT₇ 剤は5-HT₇ アゴニストである。一部の実施形態では、5-HT₇ 剤は、10nM未満の5-HT₇ 受容体K_iを有する。一部の実施形態では、5-HT₇ 剤はトリプタミンである。一部の実施形態では、5-HT₇ 剤は、5-MeO-DMTもしくは5-MeO-MiPT、またはそれらの薬学的に許容される塩である。一部の実施形態では、5-HT₇ 剤は5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩である。実施形態では、5-HT₇ 剤は5-MeO-MiPTまたはその薬学的に許容される塩である。

【0011】

一部の実施形態では、治療的組み合わせは、クロニジンまたはその薬学的に許容される塩と、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩とを含む。一部の実施形態では、治療的組み合わせは、モキシソニジンまたはその薬学的に許容される塩と、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩とを含む。一部の実施形態では、治療的組み合わせは、リルメニジンまたはその薬学的に許容される塩と、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩とを含む。

【0012】

一部の実施形態では、治療的組み合わせは、クロニジンまたはその薬学的に許容される塩と、5-MeO-MiPTまたはその薬学的に許容される塩とを含む。一部の実施形態では、治療的組み合わせは、モキシソニジンまたはその薬学的に許容される塩と、5-MeO-MiPTまたはその薬学的に許容される塩とを含む。一部の実施形態では、治療的組み合わせは、リルメニジンまたはその薬学的に許容される塩と、5-MeO-MiPTまたはその薬学的に許容される塩とを含む。

【0013】

一部の実施形態では、治療的組み合わせは、5-HT₂ 剤、CB₁ 剤、追加の I_1 剤、または追加の5-HT₇ 剤をさらに含む。

【0014】

一部の実施形態では、治療的組み合わせは5-HT₂ 剤をさらに含む。一部の実施形態では、5-HT₂ 剤は5-HT₂ アゴニストである。一部の実施形態では、5-HT₂ アゴニストは、1-メチルサイロシン、2C-B-FLY、5-MeO-AMT、AL-37350A、CP 809101、DALT、DOB、DOET、DOHx、MEM、CPP、NBOH-2C-CN、TCB-2、もしくはWAY 161503、またはそれらの薬学的に許容される塩である。

【0015】

一部の実施形態では、治療的組み合わせはCB₁剤をさらに含む。一部の実施形態では、CB₁剤はカンナビノイドである。一部の実施形態では、CB₁剤は、2-AGE、A-834、735、ACEA、AZ-11713908、AZD-1940、CBN、CP-47497、CP55940、HU-210、JWH-007、JWH-051、JWH-146、JWH-176、JWH-200、JWH-398、Org 28611、リモナバン、THC、WIN 55, 212-2、XLR11、またはそれらの薬学的に許容される塩である。

【0016】

一部の実施形態では、治療的組み合わせは追加のI₁剤をさらに含む。一部の実施形態では、追加のI₁剤はI₁アゴニストである。一部の実施形態では、追加のI₁剤は、少なくとも約30:1の、アルファ-2 (α2) アドレナリン受容体と比較した(を超える) I₁受容体に対する選択性を有する。一部の実施形態では、追加のI₁剤は、アグマチン、BDBM50091347、クロニジン、グアンファシン、mCPP、MDMA、メマンチン、モキソニジン、ナファゾリン、オキシメタゾリン、リルメニジン、テトリゾリン、チザニジン、もしくはトロニジン、またはそれらの薬学的に許容される塩である。一部の実施形態では、追加のI₁剤は、クロニジン、モキソニジン、もしくはリルメニジン、またはそれらの薬学的に許容される塩である。

【0017】

一部の実施形態では、治療的組み合わせは追加の5-HT₇剤をさらに含む。実施形態では、追加の5-HT₇剤は5-HT₇アゴニストである。実施形態では、追加の5-HT₇剤は、10 nM未満の5-HT₇受容体K_iを有する。実施形態では、追加の5-HT₇剤は、DMT、6-F-DMT、5-MeO-MIPT、LSD、5-MeO-DMT、5-MeO-TMT、シス-2a、DPT、5-MeO-DIPT、サイロシン、RR-2b、EMDT、リスリド、DIPT、SS-2c、TMA、2C-B、2C-E、もしくはMDA、またはそれらの薬学的に許容される塩である。実施形態では、追加の5-HT₇剤は、5-MeO-DMTもしくは5-MeO-MIPT、またはそれらの薬学的に許容される塩である。

【0018】

一部の実施形態では、治療的組み合わせは、(a) 5-HT₂剤およびCB₁剤；(b) 5-HT₂剤および追加のI₁剤；(c) 5-HT₂剤および追加の5-HT₇剤；(d) 5-HT₂剤および追加の5-HT₂剤；(e) CB₁剤および追加のI₁剤；(f) CB₁剤および追加の5-HT₇剤；または(g) CB₁剤および追加のCB₁剤をさらに含む。

【0019】

治療的組み合わせが(a) 5-HT₂剤およびCB₁剤；(b) 5-HT₂剤および追加のI₁剤；(c) 5-HT₂剤および追加の5-HT₇剤；または(d) 5-HT₂剤および追加の5-HT₂剤をさらに含む一部の実施形態では、5-HT₂剤は5-HT₂アゴニストである。実施形態では、5-HT₂アゴニストは、1-メチルサイロシン、2C-B-FLY、5-MeO-AMT、AL-37350A、CP 809101、DALT、DOB、DOET、DOHx、MEM、CPP、NBOH-2C-CN、TCB-2、もしくはWAY 161503、またはそれらの薬学的に許容される塩である。

【0020】

治療的組み合わせが(e) CB₁剤および追加のI₁剤；(f) CB₁剤および追加の5-HT₇剤；または(g) CB₁剤および追加のCB₁剤をさらに含む一部の実施形態では、CB₁剤はカンナビノイドである。一部の実施形態では、CB₁剤は、2-AGE、A-834、735、ACEA、AZ-11713908、AZD-1940、CBN、CP-47497、CP55940、HU-210、JWH-007、JWH-051、JWH-146、JWH-176、JWH-200、JWH-398、Org 28611、リモナバン、THC、WIN 55, 212-2、XLR11、またはそれらの薬学的に許容される塩である。一部の実施形態では、追加のCB₁剤はカンナビノイドであ

10

20

30

40

50

る。一部の実施形態では、追加のCB₁剤は、2-AGE、A-834, 735、ACEA、AZ-11713908、AZD-1940、CBN、CP-47497、CP55940、HU-210、JWH-007、JWH-051、JWH-146、JWH-176、JWH-200、JWH-398、Org 28611、リモナバン、THC、WIN 55, 212-2、XLR11、またはそれらの薬学的に許容される塩である。

【0021】

治療的組み合わせが(b)5-HT₂剤および追加のI₁剤または(e)CB₁剤および追加のI₁剤をさらに含む一部の実施形態では、追加のI₁剤はI₁アゴニストである。実施形態では、追加のI₁剤は、少なくとも約30:1の、アルファ-2(α2)アドレナリン受容体と比較した(を超える)I₁受容体に対する選択性を有する。実施形態では、追加のI₁剤は、アグマチン、BDBM50091347、クロニジン、グアンファシン、mCPP、メマンチン、モキソニジン、ナファゾリン、オキシメタゾリン、リルメニジン、テトリゾリン、チザニジン、もしくはトロニジン、またはそれらの薬学的に許容される塩である。実施形態では、追加のI₁剤は、クロニジン、モキソニジン、もしくはリルメニジン、またはそれらの薬学的に許容される塩である。実施形態では、追加のI₁剤はクロニジンまたはその薬学的に許容される塩である。実施形態では、追加のI₁剤はモキソニジンまたはその薬学的に許容される塩である。実施形態では、追加のI₁剤はリルメニジンまたはその薬学的に許容される塩である。

【0022】

治療的組み合わせが(c)5-HT₂剤および追加の5-HT₇剤または(f)CB₁剤および追加の5-HT₇剤をさらに含む一部の実施形態では、追加の5-HT₇剤は、10nM未満の5-HT₇受容体K_iを有する。一部の実施形態では、追加の5-HT₇剤は、DMT、6-F-DMT、5-MeO-MiPT、LSD、5-MeO-DMT、5-MeO-TMT、シス-2a、DPT、5-MeO-DiPT、サイロシン、RR-2b、EMDT、リスリド、DiPT、SS-2c、TMA、2C-B、2C-E、もしくはMDA、またはそれらの薬学的に許容される塩である。実施形態では、追加の5-HT₇剤は、5-MeO-DMTもしくは5-MeO-MiPT、またはそれらの薬学的に許容される塩である。

【0023】

別の態様では、本開示の治療的組み合わせと、薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤とを含む医薬組成物が提供される。一部の実施形態では、組成物は、経口投与、頬側投与、舌下投与、鼻腔内投与、眼投与、注射投与、皮下投与、静脈内投与、または経皮投与に適している。一部の実施形態では、組成物は単位剤形で提供される。一部の実施形態では、前記単位剤形は、即時放出製剤、制御放出製剤、持続放出製剤、延長放出製剤、または修飾放出製剤である。

【0024】

別の態様では、対象においてエンタクトゲン心理状態を誘発する方法であって、前記実施形態のいずれかの治療的組み合わせまたは医薬組成物を対象に投与することを含む方法が提供される。

【0025】

一部の実施形態では、治療的組み合わせまたは医薬組成物の剤は、同時に、別々に、または順次に投与される。一部の実施形態では、剤は同時に投与される。一部の実施形態では、剤は別々に投与される。一部の実施形態では、剤は順次に投与される。一部の実施形態では、I₁剤は5-HT₇剤の前に投与される。治療的組み合わせまたは組成物がCB₁剤を含む実施形態では、CB₁剤は5-HT₇剤の前に投与される。治療的組み合わせまたは組成物がCB₁剤を含む実施形態では、CB₁剤はI₁剤の後に投与される。

【0026】

一部の実施形態では、I₁剤は経口投与される。一部の実施形態では、5-HT₇剤は、経口、舌下、鼻腔内、または吸入により投与される。治療的組み合わせまたは組成物がCB₁剤を含む一部の実施形態では、CB₁剤は、経口、舌下、または吸入により投与さ

れる。

【0027】

一部の実施形態では、 I_1 剤は約 $0.1\text{ mg} \sim 1.0\text{ mg}$ の用量で投与される。

【0028】

実施形態では、 5-HT_7 剤は約 $2\text{ mg} \sim 20\text{ mg}$ の用量で投与される。

【0029】

一部の実施形態では、方法は、治療有効量の追加の活性剤を投与することをさらに含む。一部の実施形態では、追加の治療剤は、アミノ酸、抗酸化剤、抗炎症剤、鎮痛剤、抗神経障害剤もしくは抗侵害受容剤、抗偏頭痛薬、抗不安薬、抗うつ薬、抗精神病薬、抗PTSD薬、カンナビノイド、解離性薬、免疫賦活薬、抗がん剤、制吐薬、食欲促進剤、抗潰瘍薬、抗ヒスタミン薬、降圧薬、抗痙攣薬、抗てんかん薬、気管支拡張薬、神経保護薬、エンタクトゲンもしくはエンパソーゲン、エンテオゲン、サイケデリック薬、モノアミン酸化酵素阻害剤、トリプタミン、テルペン、フェネチルアミン、鎮静薬、セロトニン作動性薬、刺激薬、ビタミン、SSRI、SNRI、NDRI、TCA、またはベンゾジアゼピンである。

【0030】

一部の実施形態では、エンタクトゲン心理状態は、MDMAまたは別の既知のエンタクトゲンと類似のエンタクトゲン心理状態であり、エンタクトゲン心理状態は、脳イメージングによって、または対象における1種もしくは複数の神経伝達物質のレベルを測定することによって決定される。一部の実施形態では、エンタクトゲン心理状態は、MDMAまたは別の既知のエンタクトゲンより大きなエンタクトゲン心理状態であり、エンタクトゲン心理状態は、脳イメージングによって、または対象における1種もしくは複数の神経伝達物質のレベルを測定することによって決定される。一部の実施形態では、大きなエンタクトゲン心理状態は、MDMAまたは別の既知のエンタクトゲンと比較して、拡大したエンタクトゲン心理状態または増強したエンタクトゲン心理状態であり、エンタクトゲン心理状態は、脳イメージングによって、または対象における1種もしくは複数の神経伝達物質のレベルを測定することによって決定される。一部の実施形態では、神経伝達物質は、セロトニン、ドーパミン、ノルエピネフリン、オキシトシン、またはコルチゾールのうちの1つまたは複数である。

【0031】

一部の実施形態では、方法は、MDMAもしくは別の既知のエンタクトゲンの有害効果をもたらさないか、またはMDMAもしくは別の既知のエンタクトゲンの有害効果を減少させる。一部の実施形態では、有害効果は神経毒性効果である。一部の実施形態では、神経毒性効果の非存在または減少は、インシリコ、インビトロ、またはインビボでの試験および手順によって決定される。一部の実施形態では、神経毒性効果の非存在または減少は、a) MDMAの少なくとも1種の毒性代謝産物または別のエンタクトゲンの少なくとも1種の毒性代謝産物；b) 酸化ストレスおよびドーパミン系キノン；c) ミトコンドリア機能障害；ならびにd) グリア細胞の活性化のうちの1つまたは複数測定することによって決定される。一部の実施形態では、神経毒性効果の減少は、1つまたは複数の比較対照と比較して、少なくとも5%、10%、25%、50%、75%、100%、150%、または200%である。

【0032】

哺乳動物において神経伝達を調節する方法であって、前記実施形態のいずれかの治療的組み合わせまたは医薬組成物を哺乳動物に投与することを含む方法も提供される。一部の実施形態では、神経伝達は、 I_1 受容体、 5-HT_2 受容体、 5-HT_7 受容体、または CB_1 受容体によって媒介される。一部の実施形態では、哺乳動物はヒトである。

【0033】

別の態様では、医学的状態の処置を必要とするヒトにおいて医学的状態を処置する方法であって、前記実施形態のいずれかの治療的組み合わせまたは医薬組成物をヒトに投与することを含む方法が提供される。

10

20

30

40

50

【0034】

一部の実施形態では、医学的状態は、神経伝達の調節不全または不十分な機能に関連する障害である。一部の実施形態では、障害は、 I_1 受容体、 $5-HT_2$ 受容体、 $5-HT_7$ 受容体、または CB_1 受容体によって媒介される神経伝達の調節不全または不十分な機能に関連する。

【0035】

一部の実施形態では、医学的状態は CNS 障害である。一部の実施形態では、CNS 障害は、心的外傷後ストレス障害 (PTSD)、適応障害、感情障害、うつ病、非定型うつ病、産後うつ病、緊張病性うつ病、医学的状態によるうつ病性障害、月経前不快気分障害、季節性感情障害、気分変調症、不安、恐怖症性障害、むちゃ食い障害、身体醜形障害、アルコールまたは薬物の乱用または依存障害、物質関連障害、物質誘発性気分障害、別の健康状態に関連する気分障害、破壊的行動障害、摂食障害、衝動制御障害、強迫性障害 (OCD)、注意欠陥多動性障害 (ADHD)、パーソナリティ障害、愛着障害、解離性障害、アルツハイマー病、運動失調症、ハンチントン病、パーキンソン病、運動ニューロン疾患、多系統萎縮症、進行性核上性麻痺、偏頭痛、群発頭痛、短時間持続性片側神経痛様頭痛、線維筋痛症、外傷性脳損傷、および軽度外傷性脳損傷 (mTBI) のいずれかである。一部の実施形態では、CNS 障害は柔軟性のない思考様式に関連する障害である。一部の実施形態では、柔軟性のない思考様式に関連する障害は、不安、うつ病、嗜癖、摂食障害、アルコールもしくは薬物の乱用もしくは依存障害、OCD、または PTSD である。一部の実施形態では、うつ病は MDD または TRD である。一部の実施形態では、不安は GAD である。

【0036】

別の態様では、ヒトにおける精神衛生または精神機能を改善する方法であって、前記改善を必要とするヒトを特定することと、前記実施形態のいずれかの治療的組み合わせまたは医薬組成物をヒトに投与することを含む方法。一部の実施形態では、精神衛生または精神機能の改善は、神経症傾向もしくは心理的防衛性の減少、創造性もしくは経験への開放性の増加、意思決定能力の増加、眠りにつくもしくは眠り続ける能力の増加、ウェルネスもしくは満足感の増加、自分もしくは他人を許す能力の増加、精神的疼痛を含む疼痛を経験もしくは熟慮をする能力の増加、または日常生活および活動の中および間を含む「内面に触れる (touch within)」能力の増加である。一部の実施形態では、創造性の増加は、意図的な認知的創造性、意図的な情動的創造性、自発的な認知的創造性、または自発的な情動的創造性の増加である。

【0037】

別の態様では、ヒトにおける CNS 障害の症状を低減する方法であって、前記低減を必要とするヒトを特定することと、本開示の治療的組み合わせまたは医薬組成物をヒトに投与することを含む方法が提供される。

【0038】

別の態様では、前記実施形態のいずれか 1 つの治療的組み合わせと、薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤とを含む医薬組成物が提供される。一部の実施形態では、組成物は、経口投与、頬側投与、舌下投与、鼻腔内投与、眼投与、注射投与、皮下投与、静脈内投与、または経皮投与に適している。一部の実施形態では、組成物は単位剤形で提供される。実施形態では、前記単位剤形は、即時放出製剤、制御放出製剤、持続放出製剤、延長放出製剤、または修飾放出製剤である。

【0039】

別の態様では、対象においてエンタクトゲン心理状態を誘発する方法であって、本開示の治療的組み合わせまたは医薬組成物を対象に投与することを含む方法が提供される。

【0040】

別の態様では、哺乳動物において神経伝達を調節する方法であって、本開示の治療的組み合わせまたは医薬組成物を哺乳動物に投与することを含む方法が提供される。

【0041】

10

20

30

40

50

別の態様では、医学的状態の処置を必要とするヒトにおいて医学的状態を処置する方法であって、本開示の治療的組み合わせまたは医薬組成物をヒトに投与することを含む方法が提供される。

【0042】

別の態様では、ヒトにおける精神衛生または精神機能を改善する方法であって、前記改善を必要とするヒトを特定することと、本開示の治療的組み合わせまたは医薬組成物をヒトに投与することを含む方法が提供される。

【0043】

別の態様では、ヒトにおけるCNS障害の症状を低減する方法であって、前記低減を必要とするヒトを特定することと、本開示の治療的組み合わせまたは医薬組成物をヒトに投与することを含む方法が提供される。

【0044】

別の態様では、エンタクトゲン心理状態を誘発するための治療的組み合わせであって、(a)請求項1から53のいずれか一項に記載の治療的組み合わせ；または(b)I₁剤、ならびに5-HT₂剤、5-HT₇剤、およびCB₁剤のうちの1つまたは複数を含む治療的組み合わせが提供される。

【0045】

医薬組成物または治療的組み合わせが心理療法と合わせて投与される、前記実施形態のいずれかの方法もさらなる態様で提供される。医薬組成物または治療的組み合わせが心理的支援と合わせて投与される、前記実施形態のいずれかの方法も提供される。医薬組成物または治療的組み合わせが患者モニタリングと合わせて投与される、前記実施形態のいずれかの方法も提供される。医薬組成物または治療的組み合わせが、患者による治療上有益な活動の実施と合わせて投与される、前記実施形態のいずれかの方法も提供される。医薬組成物または治療的組み合わせが心理療法も心理的支援もなしに投与される、前記実施形態のいずれかの方法も提供される。

【0046】

前記は、以下の本発明の詳細な説明がよりよく理解され、したがって、当技術分野への貢献がより完全に理解され得る得るように、本開示のある特定の関連する特徴を広く要約して概説している。前記は、開示された態様および実施形態の一部のみの簡単に一般的な概要と見なされるべきであり、単に読者の利益および利便性のためのものであり、特許請求の範囲が権利を与えられる範囲または等価物の範囲をいかなる様式でも限定することを意図するものではない。本発明のさらなる特徴を以下に記載する。全ての開示された具体的な組成物および方法は例示にすぎず、同じ目的を実行するための他の組成物および方法を修正または設計するための基礎として容易に利用され得ることが当業者によって理解されよう。そのような等価な組成物および方法もまた、特許請求の範囲に列挙される本開示の範囲および精神の範囲内であると理解されよう。本文書内の見出しは、レビューを促進するためにのみ利用されていることが理解されよう。それらは、決して本発明を限定するものとして解釈されるべきではない。

【発明を実施するための形態】

【0047】

ある特定の態様および実施形態が上記に要約されているが、以下の説明は、当業者がこのような実施形態を実施し、特許請求される本発明の全範囲を作成および使用することを可能にするために、いくつかの例示的な実施形態をさらに詳細に示す。記載された例は、例示目的のために提供されており、本発明またはその用途の範囲を限定することを意図するものではない。本明細書に示される本発明の記載された例、実施形態、用途、および詳細における多くの修正、置換、変更、および変形は、本発明の精神、または添付の特許請求の範囲に記載される本発明の範囲から逸脱することなく、当業者によって行われ得ることが理解されよう。本文書内の見出しは、読者によるレビューを促進するためにのみ利用されていることも理解されよう。それらは、決して本発明を限定するものとして解釈されるべきではない。

【0048】

MDMAおよび他の既知のエンタクトゲンは、広範囲の別個の独立した機序を有する、薬理的観点から「厄介な」薬物であることが知られている（Ray、2016；Sessa、2017）。

【0049】

例えば、MDMAは、セロトニン（5-HT）、ドーパミン（DA）、およびノルエピネフリン（NE）のレベル上昇を促進し、5-HT_{1A}および5-HT_{1B}受容体における活性を増加させ（Graeffら、1996）、「古典的」サイケデリック薬と共通して5-HT₂受容体で作用し（LiechtiおよびVollenweider、2001）、アルファ-2受容体で作用し（BexisおよびDocherty、2005；Gioiannittiら、2015）、オキシトシンの放出を促進する（Thompsonら、2007；Kirschら、2005；Domesら、2007）ことによってその効果を発揮すると考えられている。本発明者による以前の研究により、MDMAが少なくともイミダゾリン-1受容体；セロトニン-2B受容体；アルファ-2A、アルファ-2B、およびアルファ-2Cアドレナリン受容体；ムスカリン-3、ムスカリン-4、およびムスカリン-5アセチルコリン受容体；ならびにCa²⁺チャネルに作用することが実証されている（Ray、2010）。直近の研究では、レセプトローム（receptome）の大部分にわたるMDMAの結合親和性プロファイルが報告された（Dunlap、2018の表5および付随するテキスト参照）。

【0050】

より広いクラスのフェニルアルキルアミンおよびトリプタミンエンタクトゲンには、一般に、その作用が神経伝達物質の再取り込みおよび小胞貯蔵系に関与する膜輸送体（例えば、SERT、DAT、NET、VMAT）との相互作用から生じる、シナプス前5-HT、DA、およびNEの強力な遊離剤および／または再取り込み阻害剤であり（de la Torre 2004）；（とりわけ）5-HT_{1A}、5-HT_{1D}、5-HT_{1E}、5-HT_{2A}、5-HT_{5A}、5-HT₆、5-HT₇、D₁、D₂、D₃、D₄、D₅、NMDA、およびイミダゾリン-1を含む様々な受容体に対する直接的な効果を有し（Ray 2010；Vegting 2016）；Ca²⁺非依存性機序による5-HT遊離剤であることが知られている化合物が含まれる。これらはまた、5-HT再取り込みを阻害し、モノアミン酸化酵素（MAO）を阻害することができ、これらは共に、増加した量の細胞外5-HTをもたらし得る（Leonardi 1994；Simpler 2018）。

【0051】

この「厄介な」薬理学が、エンタクトゲンの有害効果の原因であると考えられている。しかし、より選択的な活性を有し、結果として、1つまたは複数の有害効果を欠く剤はまた、エンタクトゲン心理状態を提供するために必要なエンタクトゲン効果の完全な補完を提供せず、結果として永続的な治療上の利益も提供し得ない。エンタクトゲンの多くの有害効果をそれらの「エンタクトゲン」効果から切り離すことは不可能であった。すなわち、本発明者の研究までは。

【0052】

本開示の態様では、別個の受容体系が独立して標的化され、特定の効果プロファイルを有する組み合わせまたは組成物の創出が可能になり、このような効果プロファイルは所望の心理状態、特にエンタクトゲン心理状態である。一例では、MDMAのエンタクトゲン効果が、MDMAの固有の欠点なしに、MDMAと同じ（または一部の好ましい実施形態では、より大きな）治療上の利点を提供する、開示された組み合わせまたは組成物によって再現される。

【0053】

一部の実施形態では、開示された組み合わせおよび組成物は、MDMAのような先行技術のエンタクトゲンで見られる1つまたは複数の有害効果も合併症もなしに、個人、カップル、および集団でのエンタクトゲン支援療法（EAP）を含むEAPで使用され得る。

【0054】

一部の実施形態では、MDMA自体が開示された組み合わせまたは組成物で使用される場合、その組み合わせは、エンタクトゲン心理状態を誘発するのに必要なMDMAの用量を実質的に減少させ、したがって、MDMA単独の投与と比較して有害副作用のリスクを低下させる。

【0055】

一部の態様では、MDMAまたは別のエンタクトゲンのエンタクトゲン効果は、「プライマー」および「プローブ」の共投与（同時投与、別個投与、または逐次投与を含む）による特異的受容体系の選択的かつ同時の、別個の、または逐次的な活性化を通して得られる。一部の実施形態では、プライマーは、セロトニン（5-HT）受容体に対して選択的である。一部の実施形態では、プライマーは、5-HT受容体を選択的に活性化する。一部の実施形態では、プライマーは、選択的5-HT受容体アゴニスト、例えば5-HT₂アゴニストまたは5-HT₇アゴニストである。一部の実施形態では、プローブは、イミダゾリン受容体に対して選択的である。一部の実施形態では、プローブは、イミダゾリン受容体を選択的に活性化する。一部の実施形態では、プローブは、イミダゾリン受容体アゴニスト、例えばイミダゾリン-1アゴニストである。一部の実施形態では、イミダゾリン-1（I₁）受容体をセロトニン-2（5-HT₂）受容体、セロトニン-7（5-HT₇）受容体、および／またはカンナビノイド-1（CB₁）受容体と合わせて選択的に活性化することができるエンタクトゲン組成物が開示される。治療有効量のこのような組成物、例えば5-HT₂剤、5-HT₇剤、および／またはCB₁剤のいずれかと合わせたI₁剤を投与することによって、悪影響なしにMDMAなどの剤のエンタクトゲン効果を創出することができる。

【0056】

したがって、一部の態様では、MDMAおよび他の既知のエンタクトゲンのエンタクトゲン効果の1つまたは複数を提供される。また、一部の態様では、MDMAおよび他の既知のエンタクトゲンの有害効果の1つまたは複数が減少または排除される。さらに、一部の態様では、MDMAおよび他の既知のエンタクトゲンと比較して、拡大および増強したエンタクトゲン効果が提供される。さらに他の態様の中には、CNS障害を処置するため、精神衛生状態および精神障害、例えば精神障害および精神神経障害のため、ならびに神経発達障害および神経変性障害を含む神経学的状態のための組み合わせ、組成物および方法がある。他の態様の中には、精神衛生および精神機能を改善するための組み合わせ、組成物および方法がある。

【0057】

一部の開示された態様には、5-HT₂剤、5-HT₇剤、および／またはCB₁剤のいずれかと合わせたI₁剤の治療的使用がある。一部の態様には、5-HT₂剤、5-HT₇剤、および／またはCB₁剤のいずれかと合わせたI₁剤と、薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤を含む医薬組成物がある。「5-HT₂剤、5-HT₇剤、および／またはCB₁剤のいずれかと合わせたI₁剤」および同様の組み合わせの用語により、全ての可能な組み合わせ、例えば、CB₁剤と合わせたI₁剤；5-HT₂剤と合わせたI₁剤；5-HT₇剤と合わせたI₁剤；CB₁剤および5-HT₂剤と合わせたI₁剤；CB₁剤および5-HT₇剤と合わせたI₁剤；5-HT₂剤および5-HT₇剤と合わせたI₁剤；5-HT₂剤、CB₁剤、および5-HT₇剤と合わせたI₁剤のいずれかが網羅されることが意図され、本明細書で論じられる任意の同様の組み合わせについて以下同様である。

【0058】

A. 一般的な定義および用語

本開示および添付の特許請求の範囲で使用される場合、単数形「a」、「an」、および「the」は、文脈が明らかにそうでないことを示さない限り、複数の指示対象を含む。したがって、例えば、「活性剤（an active agent）」への言及は、1つまたは複数の活性剤の組み合わせへの言及を含み、「賦形剤（an excipien

t)」への言及は、1つまたは複数の賦形剤の組み合わせへの言及を含む。「1つまたは複数」という用語が使用され得るが、その非存在（または単数によるその置換）は、単数のみを意味するのではなく、特定の実施形態における複数の剤または成分の可能性を簡単に強調する。

【0059】

「含む (comprising)」、「含む (including)」、「などの (such as)」、および「有する (having)」という用語は、包括的であり、排他的ではない（すなわち、列举された要素に加えて他の要素が存在してもよい）ことが意図されている。したがって、「含む (including)」は、「それだけに限らないが～を含む (including but not limited to)」という語句を意味し、これと互換的に使用される。「または (or)」という用語は、本明細書においては、文脈が明らかにそうでないことを示さない限り、「および／または (and/or)」という用語を意味するために使用され、これと互換的に使用される。

10

【0060】

本明細書において範囲が与えられる場合、本発明は、終点が含まれる実施形態、両方の終点が除外される実施形態、および一方の終点が含まれ、他方が除外される実施形態を含む。特に指示しない限り、両方の終点が含まれると仮定すべきである。さらに、特に指示しない限り、または文脈および当業者の理解から明らかでない限り、範囲として表される値は、文脈が明らかにそうでないことを指示しない限り、異なる実施形態において記載された範囲内の任意の特定の値または部分範囲を、その範囲の下限の単位の10分の1まで想定し得ることを理解すべきである。一連の数値が本明細書に記載されている場合、本発明は、一連の任意の2つの値によって定義される任意の介在する値または範囲に同様に関連する実施形態を含み、最低値を最小とし、最大値を最大とすることができるとも理解される。本明細書で使用される数値は、パーセンテージとして表される値を含む。数値の前に「約」または「およそ」が付されている任意の実施形態について、本発明は、正確な値が列举されている実施形態を含む。数値の前に「約」または「およそ」が付されていない本発明の任意の実施形態について、本発明は、値の前に「約」または「およそ」が付されている実施形態を含む。「およそ」または「約」は、特に明記しない限り、または文脈から明らかでない限り、数の $\pm 10\%$ の範囲内、一部の実施形態では数の $\pm 5\%$ の範囲内、一部の実施形態では数の $\pm 1\%$ の範囲内、一部の実施形態では数の $\pm 0.5\%$ の範囲内、一部の実施形態では数の $\pm 0.1\%$ の範囲内に入る数を包含することを意図している（このような数が可能な値の100%を許されないほど超える場合を除く）。一部の実施形態では、明細書および添付の特許請求の範囲に示される数値パラメータは、特定の実施形態によって得られることが求められる所望の特性に応じて変化し得る（および当業者に理解される）近似値である。

20

30

【0061】

一部の実施形態では、数値パラメータは、報告された有効数字の数に照らして、通常の丸め技術を適用することによって解釈されるべきである。一部の実施形態の広い範囲を示す数値範囲およびパラメータは近似値であるにもかかわらず、特定の例に示される数値は実行可能な限り正確に報告される。一部の実施形態で提示される数値は、それぞれの試験測定値に見られる標準偏差から必然的に生じる特定の誤差を含み得る。

40

【0062】

本開示を通して、様々な態様が範囲として提示される。範囲形式での説明は、単に便宜および簡潔さのためのものであり、特許請求される主題の範囲に対する柔軟性のない限定として解釈されるべきではないことが理解されるべきである。したがって、範囲の説明は、その範囲内の全ての可能な部分範囲ならびに個々の数値を具体的に開示していると見なされるべきである。例えば、値の範囲が提供される場合、その範囲の上限と下限との間の各介在値、およびその記載された範囲内の任意の他の記載値または介在値は、特許請求される主題内に包含されることが理解される。これらのより小さな範囲の上限および下限は、独立により小さな範囲に含まれてもよく、また明言される範囲内の任意の具体的に除外

50

された限度を条件として、特許請求される主題内に包含される。記載された範囲が限界の一方または両方を含む場合、それらの含まれる限界の一方または両方を除外した範囲も特許請求される主題に含まれる。これは、範囲の幅に関係なく適用される。

【0063】

当業者である有機化学者によって利用される略語のリストは、Journal of Organic Chemistryの各巻の第1号に示されている。このリストは、典型的には、Standard List of Abbreviationsと題された表に提示される。本出願の日付におけるリストは、あたかも本明細書に完全に示されているかのように参照により組み込まれる。

【0064】

特に定義されない限り、本明細書における全ての技術用語および科学用語は、略記として単に「当業者 (one of skill)」と呼ばれ得る、本発明が属する技術分野の当業者によって一般的に理解される意味を有する。読者が開示された実施形態を理解するのを助けることができるさらなる定義は以下の通りである。しかし、このような定義は、本発明の範囲を限定することを意図するものではなく、添付の特許請求の範囲で使用される文言を考慮して、完全な明細書（ならびに関連する技術分野の当業者に知られている任意の明白な意味）を参照することによって適切に解釈および理解されるべきであることが理解されよう。本明細書で使用される用語は、特定の実施形態を説明するためのものにすぎず、限定することを意図するものではない。

【0065】

一般に、本明細書で使用される命名法および用語法ならびに実施される手順は、生物学、薬理学、神経科学、有機化学、合成化学、医薬品化学、および／または製薬科学のものなど、1つまたは複数の開示された態様のものに関連する分野で知られているものであり、このような分野の1つまたは複数で周知であり、一般的に使用されるものである。標準的な技術および手順は、当技術分野における従来の方法に従って一般に実施されるものである。

【0066】

本明細書では、「実施形態では (in embodiments)」は、「一部の実施形態では (in some embodiments)」の省略表現として使用され、これと等価であり得る。

【0067】

本明細書では、「エンタクトゲン心理状態 (entactogenic mind state)」は、自己とのつながりの特徴とする意識状態を指し得る。一部の実施形態では、エンタクトゲン心理状態は、エクスタシー、共感、開放性、コンパッション、平穩、受容、治癒、寛大な優しさ、愛、同一性、および思いやりの感情を促進または増強する。一部の実施形態では、エンタクトゲン心理状態は、他者（心の中の怒りおよび恨みを真に手放すこと）と自己（心の中の罪悪感および羞恥心を真に手放すこと）の両方の寛容を促進または増強する。一部の実施形態では、エンタクトゲン心理状態は、精神的疼痛などの疼痛を安全に経験および熟慮する能力を促進する。一部の実施形態では、エンタクトゲン心理状態は、Brown 2021に（非薬物の文脈で）記載されているような「内面に触れる」プロセスまたは感情を指し得る：「多くの場合、我々が人生で途方に暮れ、漂流したら、我々の最初の本能は、最も近い海岸を見つけるために遠くを眺めることである。しかし、その海岸、その確固たる基盤は、我々の内部にある。我々が探しているアンカーはつながりであり、それは内面的である。他者と意味のあるつながりを形成するためには、まず自分自身とつながっていなければならないが、どちらもするためには、まず情動の言語と人間の経験の共通の理解を確立しなければならない」。パデュー大学の薬理学および医薬化学の教授であるDavid Nicholsは、1986年にこの意味—「内面に触れる」を提供するために、「エンタクトゲン」という用語を造り出した（182 n. 2のHolland 2001）。エンタクトゲンという用語は、David Nicholsならびに心理学者および精神薬理学者であるRalph Metzner (id.

10

20

30

40

50

）によって1983～1984年に独立して示唆された、「エンパソーゲン」（「共感状態の生成」を意味する）という元の用語に続いて採用された。本明細書でさらに詳細に説明する。

【0068】

本明細書では、「剤 (agent)」は、受容体などの標的の活性を調節する化合物を指し得る。一部の実施形態では、剤は、受容体に対するリガンドであり、受容体の活性を調節する。一部の実施形態では、剤は、所与の受容体系に結合するか、これを遮断するか、これを活性化するか、これを阻害するか、または所与の受容体系における活性に影響を及ぼす（例えば、アロステリック反応を介して）。本発明の様々な態様の中には、5-HT₂ 剤、5-HT₇ 剤、および／またはCB₁ 剤のいずれかと合わせたI₁ 剤の治療的使

10

【0069】

本明細書では、「調節する (modulate)」は、標的の活性を変化させるための直接的または間接的な標的との相互作用を指し得る。一部の実施形態では、標的は受容体である。受容体などの標的の活性を変化させる非限定的な例を本明細書で提供する。

【0070】

本明細書では、「モジュレーター (modulator)」および「受容体モジュレーター (receptor modulator)」は、受容体の機能を調節または修正する受容体リガンドを指し得る。一部の実施形態では、修飾は、受容体との相互作用によって直接的または間接的に媒介される。単なる例として、受容体の活性を調節することにより、受容体の活性が増強され得るか、受容体の活性が阻害され得るか、受容体の活性が制限され得るか、または受容体の活性が延長され得る。一部の実施形態では、活性の変化は用量依存性である。一部の実施形態では、受容体の活性の活性化または阻害は、それだけに限らないが、シグナル伝達経路の活性化を含み得る。一部の実施形態では、I₁ 剤、5-HT₂ 剤、5-HT₇ 剤、および／またはCB₁ 剤のいずれかは、受容体モジュレーター、すなわちそれぞれI₁ 受容体モジュレーター、5-HT₂ 受容体モジュレーター、5-HT₇ 受容体モジュレーター、および／またはCB₁ 受容体モジュレーターであり得る。

20

30

【0071】

本明細書では、「活性化 (activation)」は、受容体モジュレーター、剤、またはアゴニストのいずれかと受容体との結合を指し得、結合により、受容体に特徴的な生理学的応答または薬理的応答が行われるようになる。

【0072】

本明細書では、「阻害 (inhibition)」は、受容体モジュレーター、剤、またはアンタゴニストのいずれかと受容体との結合を指し得、結合により、その受容体に特徴的な生理学的応答または薬理的応答が完全にまたは部分的に遮断、減衰、減少、防止、または遅延させられる。

40

【0073】

本明細書では、「アゴニスト (agonist)」は、それが結合する受容体から観察可能な正の応答を誘発するかまたは引き出す化合物を指し得る。一部の実施形態では、アゴニストは、受容体と相互作用し、受容体を活性化するか、または受容体、例えば受容体の5-HT₂、5-HT₇、CB₁、もしくはI₁ファミリーの受容体のうちの1つもしくは複数の活性を増加もしくは増強し、その受容体に特徴的な生理学的応答または薬理的応答を開始する化学種を指し得る。一部の実施形態では、アゴニストは、複数の受容体を活性化し得、その非限定的な例としては、5-HT₂、5-HT₇、CB₁、I₁、またはそれらの組み合わせのいずれかにおける活性化が挙げられる。一部の実施形態では、I₁ 剤、5-HT₂ 剤、5-HT₇ 剤、および／またはCB₁ 剤のいずれかは、アゴニス

50

ト、すなわち E_1 アゴニスト、 $5-HT_2$ アゴニスト、 $5-HT_7$ アゴニスト、および／または CB_1 アゴニストであり得る。

【0074】

本明細書では、「部分アゴニスト (partial agonist)」は、それが結合する受容体の活性を増加させるが、100%より低い最大有効性で増加させる任意の化合物を指し得る。一部の実施形態では、「部分アゴニスト (partial agonist)」は、100%の有効性に達することができるアゴニストよりも低い固有活性を有する任意の化合物を指し得る。実際には、「部分アゴニスト (partial agonist)」は、所与の機能アッセイにおいて部分的または不完全な機能的効果をもたらす。これらの性質のために、部分アゴニストは、所与の受容体において100%の有効性に達する能力を有するアゴニストと競合する場合、競合的アンタゴニストとしても機能し得る。部分アゴニストは、生物学的効果を低下させ得、その結果、処置において部分アゴニストを利用する場合、副作用および受容体脱感作の可能性が有意に低下し得る。一部の実施形態では、部分アゴニストは、より長期間投与され得、より長期的な応答を達成し得る。

10

【0075】

本明細書では、「逆アゴニスト (inverse agonist)」は、それが結合する受容体においてコンフォメーション変化をもたらし、受容体を「不活性 (inactive)」にする化合物を指し得る。機能的には、「不活性な (inactive)」または「不活性 (inactivity)」は、受容体に関連するシグナル伝達が基底状態で生成されるものよりも少ない状態、すなわちアゴニストが存在しない場合（「構成的活性 (constitutive activity)」）、またはアンタゴニストが受容体に結合している場合を指し得る。したがって、逆アゴニストの存在下では、受容体に関連するシグナル伝達経路は有効に遮断される (Stahl, 2013)。すなわち、アゴニストは「固有の有効性 (intrinsic efficacy)」を有するが、逆アゴニストは「負の (negative)」固有の有効性を有する。

20

【0076】

開示された実施形態において有用なアゴニストの非限定的な例は、とりわけ、本明細書のイミダゾリン-1 (1_1)、カンナビノイド-1 (CB_1)、セロトニン-2 ($5-HT_2$)、およびセロトニン-7 ($5-HT_7$) の節で論じられる。

30

【0077】

本明細書では、「アンタゴニスト (antagonist)」は、所与の受容体に結合し、その受容体の特徴的な生物学的応答を部分的または完全に遮断する、減衰する、すなわち「阻害する (inhibits)」もしくは「減弱する (attenuates)」、防止する、または遅延させる化合物を指し得る。アンタゴニストは、アゴニストが受容体に結合し、受容体の活性を増加させるのを妨げ得る。理論に拘束されるものではないが、アンタゴニストは、受容体活性化を直接調節する活性部位；アロステリック部位もしくは活性部位以外の部位；または受容体の活性の生物学的調節に通常関与しない部位のいずれかに結合することによってこれを達成し得る (Hopkins および Groom, 2002)。

40

【0078】

一部の実施形態では、アンタゴニストは、本明細書で互換的に使用される「間接アンタゴニスト (indirect antagonist)」または「生理学的アンタゴニスト (physiological antagonist)」であり得、アンタゴニストは、受容体に結合することなく、受容体の生物学的応答を部分的または完全に遮断する、減衰する、すなわち「阻害する (inhibits)」もしくは「減弱する (attenuates)」、防止する、または遅延させる。

【0079】

本明細書では、「選択的 (selective)」および「選択的に結合する (selectively binds)」は、剤が非標的受容体に結合するよりも高い親和性で

50

標的受容体に結合する能力を指し得る。一部の実施形態では、標的受容体は、 I_1 受容体、 $5-HT_2$ 受容体、 $5-HT_7$ 受容体、および CB_1 受容体のうちのいずれか1つである。一部の実施形態では、本明細書で提供されるアゴニストおよびアンタゴニストのいずれかは、選択的であると記載され得る。

【0080】

本明細書に記載されたものと類似または同等の任意の材料および方法を本開示の実施形態で 사용할 ことができるが、ある特定の例示的な材料および方法をここで説明する。

【0081】

B. イミダゾリン1 (I_1) 剤

実施形態では、治療的組み合わせはイミダゾリン-1 剤を含むであろう。本明細書では、「治療的組み合わせ (therapeutic combination)」は、治療効果を達成するように組み合わせで投与される2種以上の活性剤を指し得る。「組み合わせで (in combination)」は、それらの用語が本明細書で使用され、当技術分野で理解されるように、「組み合わせ薬物 (combination drugs)」または「併用療法 (combination therapy)」の一部として投与される活性剤、ならびに本開示および当技術分野の一般知識を考慮して明らかになるような他の実施形態を含む。

【0082】

一部の実施形態では、「イミダゾリン-1 剤 (imidazoline-1 agent)」(または「 I_1 剤 (I_1 agent)」) は、イミダゾリン-1 (I_1) 受容体における活性を調節する化合物を指し得る。実施形態では、 I_1 剤は、 I_1 受容体に結合するか、これを遮断するか、これを活性化するか、これを阻害するか、または I_1 受容体における活性に影響を及ぼす (例えば、アロステリック反応を介して)。実施形態では、 I_1 剤は受容体モジュレーターとして作用し、 I_1 剤は、それが結合する受容体の機能を変化させ、変化は、投与される用量に応じて、受容体の活性を活性化すること、受容体の活性を阻害すること、および受容体の活性を活性化または阻害することのうちのいずれかを含む。一部の実施形態では、 I_1 剤は「選択剤 (selective agent)」であり、これは I_1 受容体系の一部ではない受容体よりも選択的に I_1 受容体系に結合する剤を指し得る。一部の実施形態では、このような選択性 (本明細書では「特異性 (specificity)」とも呼ばれ得る) は、1.0を超える比として表される。一部の実施形態では、 I_1 受容体系に対する (K_i を介して測定される) 選択性は、 I_1 受容体系の一部ではない受容体と比較して、少なくとも1.1:1、1.5:1、2:1、5:1、10:1、15:1、25:1、30:1、50:1、100:1 等である。

【0083】

一部の実施形態では、 I_1 受容体系に対する (K_i を介して測定される) 選択性は、 I_1 受容体系の一部ではない受容体と比較して、約1.1:1である。一部の実施形態では、 I_1 受容体系に対する (K_i を介して測定される) 選択性は、 I_1 受容体系の一部ではない受容体と比較して、約1.5:1である。一部の実施形態では、 I_1 受容体系に対する (K_i を介して測定される) 選択性は、 I_1 受容体系の一部ではない受容体と比較して、約2:1である。一部の実施形態では、 I_1 受容体系に対する (K_i を介して測定される) 選択性は、 I_1 受容体系の一部ではない受容体と比較して、約5:1である。一部の実施形態では、 I_1 受容体系に対する (K_i を介して測定される) 選択性は、 I_1 受容体系の一部ではない受容体と比較して、少なくとも約10:1である。例えば、一部の実施形態では、 I_1 受容体系に対する (K_i を介して測定される) 選択性は、 I_1 受容体系の一部ではない受容体と比較して、約10:1である。一部の好ましい実施形態では、 I_1 受容体系に対する (K_i を介して測定される) 選択性は、 I_1 受容体系の一部ではない受容体と比較して、約25:1である。他の好ましい実施形態では、 I_1 受容体系に対する (K_i を介して測定される) 選択性は、 I_1 受容体系の一部ではない受容体と比較して、約30:1である。他の好ましい実施形態では、 I_1 受容体系に対する (K_i を介して測定される) 選択性は、 I_1 受容体系の一部ではない受容体と比較して、少なくとも約30

：1である。一部の実施形態では、 I_1 受容体系に対する(K_i を介して測定される)選択性は、 I_1 受容体系の一部ではない受容体と比較して、約50：1である。一部の実施形態では、 I_1 受容体系に対する(K_i を介して測定される)選択性は、 I_1 受容体系の一部ではない受容体と比較して、少なくとも約100：1である。

【0084】

一部の実施形態では、 I_1 受容体系に対する(K_i を介して測定される)選択性は、アルファ-2 (α_2) アドレナリン受容体系の受容体と比較して、約1.1：1である。一部の実施形態では、 I_1 受容体系に対する(K_i を介して測定される)選択性は、 α_2 アドレナリン受容体と比較して、約1.5：1である。一部の実施形態では、 I_1 受容体系に対する(K_i を介して測定される)選択性は、 α_2 アドレナリン受容体と比較して、約2：1である。一部の実施形態では、 I_1 受容体系に対する(K_i を介して測定される)選択性は、 α_2 アドレナリン受容体と比較して、約5：1である。一部の実施形態では、 I_1 受容体系に対する(K_i を介して測定される)選択性は、 α_2 アドレナリン受容体と比較して、少なくとも約10：1である。例えば、一部の実施形態では、 I_1 受容体系に対する(K_i を介して測定される)選択性は、 α_2 アドレナリン受容体と比較して、約10：1である。一部の好ましい実施形態では、 I_1 受容体系に対する(K_i を介して測定される)選択性は、 α_2 アドレナリン受容体と比較して、約25：1である。他の好ましい実施形態では、 I_1 受容体系に対する(K_i を介して測定される)選択性は、 α_2 アドレナリン受容体と比較して、約30：1である。他の好ましい実施形態では、 I_1 受容体系に対する(K_i を介して測定される)選択性は、 α_2 アドレナリン受容体と比較して、少なくとも約30：1である。一部の実施形態では、 I_1 受容体系に対する(K_i を介して測定される)選択性は、 α_2 アドレナリン受容体と比較して、約50：1である。一部の実施形態では、 I_1 受容体系に対する(K_i を介して測定される)選択性は、 α_2 アドレナリン受容体と比較して、少なくとも約100：1である。

【0085】

一部の実施形態では、 I_1 剤はイミダゾリン-1受容体アゴニストである。概して、「イミダゾリン-1受容体アゴニスト(imidazoline-1 receptor agonist)」(または「イミダゾリン-1アゴニスト(imidazoline-1 agonist)」)、「 I_1 受容体アゴニスト(I_1 receptor agonist)」、もしくは「 I_1 アゴニスト(I_1 agonist)」は、 I_1 受容体に結合すると生物学的応答を開始する化合物である。一部の実施形態では、 I_1 アゴニストは、 I_1 受容体に対する高い特異性を有する。一部の実施形態では、 I_1 アゴニストは、イミダゾリン-1受容体系の一部ではない受容体に対する低い特異性を有する。ここで、実施形態では、用語が技術的効果を提供するのに必要な別の意味を有するように特に定義も意図もされていない場合、「高い(high)」および「低い(low)」などの修飾用語は比較的の使用され、「高い(high)」特異性は「低い(low)」特異性よりも単に高いことを意味する。

【0086】

実施形態では、 I_1 アゴニストは、アルファ-2アドレナリン(α_2 アドレナリン)受容体とイミダゾリン-1受容体の両方に結合するが、イミダゾリン-1受容体よりも α_2 アドレナリン受容体に対する低い特異性を有し、その結果、イミダゾリン-1に対する剤の選択性は、 α_2 アドレナリン受容体に対するその選択性よりも高くなる。

【0087】

一部の実施形態では、 I_1 剤はイミダゾリン-1受容体アンタゴニストである。概して、「イミダゾリン-1受容体アンタゴニスト(imidazoline-1 receptor antagonist)」(または「イミダゾリン-1アンタゴニスト(imidazoline-1 antagonist)」)、「 I_1 受容体アンタゴニスト(I_1 receptor antagonist)」、もしくは「 I_1 アンタゴニスト(I_1 antagonist)」は、 I_1 受容体に結合すると生物学的応答を阻害する化合物である。

【0088】

実施形態では、 I_1 アнтаゴニストは、イミダゾリン-1 受容体系の一部ではない受容体に対する低い特異性を有する。実施形態では、 I_1 アнтаゴニストは、アルファ-2 (α_2) アドレナリン受容体とイミダゾリン-1 受容体の両方に結合するが、イミダゾリン-1 受容体よりも α_2 アドレナリン受容体に対する低い特異性を有し、その結果、イミダゾリン-1 に対する剤の選択性は、 α_2 アドレナリン受容体に対するその選択性よりも高くなる。

【0089】

一部の実施形態では、選択剤は、他の全ての受容体と比較して、その標的受容体に対する100倍以上の選択性を有するが、多くの実施形態では、選択剤は100倍未満の選択性を有するであろう。したがって、一部の実施形態では、 I_1 選択剤は、他の全ての受容体と比較して、 I_1 受容体に対する100倍以上の選択性を有するが、他の実施形態では、 I_1 選択剤は100倍未満の選択性を有するであろう。例えば、一部のこのような実施形態では、 I_1 選択剤は、他の全ての受容体と比較して、 I_1 受容体に対する約30倍以上の選択性を有する。一部の実施形態では、 I_1 選択剤は、他の全ての受容体と比較して、 I_1 受容体に対する任意の程度の選択性を有し、選択性の程度は、本明細書にさらに記載される通りである。一部の実施形態では、 I_1 選択剤は、 α_2 アドレナリン受容体と比較して、 I_1 受容体に対する約30倍以上の選択性を有する。一部の実施形態では、 I_1 選択剤はモキシジニンまたはリルメニジンである。一部の実施形態では、選択剤は、他の全ての受容体ではないが、1つまたは複数の他の種類の受容体と比較して、その標的受容体に対する選択性を有するであろう。

【0090】

一部の実施形態では、イミダゾリン剤は、 α_2 受容体と比較して、 I_1 に対する約30倍超の選択性を有するであろう。例えば、イミダゾリン剤であるモキシジニンおよびリルメニジンは、 α_2 受容体と比較して I_1 に対してそれぞれ約33倍および30倍選択的であることが示されている (Ziegler, 1996) :

【表1】

	I_1 イミダゾリン部位	α_2 アドレナリン部位	選択性比
モキシジニン	2.3 ± 0.5	75 ± 8	32.61
リルメニジン	6.1 ± 1.5	180 ± 14	29.51
クロニジン	1.0 ± 0.3	3.8 ± 1.0	3.80
ロフェキシジン	1.9 ± 0.7	6.9 ± 0.7	3.63

【0091】

一部の実施形態では、 I_1 剤は逆アゴニストである。一部の実施形態では、 I_1 逆アゴニストは、 I_1 受容体に対する高い特異性を有する。一部の実施形態では、 I_1 逆アゴニストは、イミダゾリン-1 受容体系の一部ではない受容体に対する低い特異性を有する。一部の実施形態では、 I_1 逆アゴニストは、アルファ-2 アドレナリン (α_2 アドレナリン) 受容体とイミダゾリン-1 受容体の両方に結合するが、イミダゾリン-1 受容体よりも α_2 アドレナリン受容体に対する低い特異性を有し、その結果、イミダゾリン-1 に対する剤の選択性は、 α_2 アドレナリン受容体に対するその選択性よりも高くなる。

【0092】

現在、 α_2 -アドレナリン受容体に対する検出可能な親和性も活性も有さない追加の I_1 アゴニストが知られており、本明細書中の一部の実施形態において使用され得、その非限定的な例としては、 α_2 におけるその不活性に加えて、 I_1 に対するナノモル親和性も有する LNP599 [3-クロロ-2-メチルフェニル]-(4-メチル-4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)-アミン] ; LNP509 [ジシクロプロピルメチル-(4,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)-アミン]

〕、LNP630〔(2,6-ジクロロフェニル)-(4-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)-アミン〕、LNP911〔2-(2-クロロ-4-ヨードフェニルアミノ)-5-メチルピロリン〕、およびLNP906〔2-(5-アジド-2-クロロ-4-ヨードフェニルアミノ)-5-メチルピロリン〕が挙げられ、これらのうちの最後のものはI₁受容体系に拮抗し、光親和性特性を有することが示されている(Urosevicら、2004)。

【0093】

一部の実施形態では、クロニジンは治療的組み合わせまたは医薬組成物で使用され、治療有効量で投与された場合、本発明によると、エンタクトゲン心理状態を誘発することができる。一部の実施形態では、クロニジンまたはα₂-アドレナリン受容体に対する親和性を示す他のI₁アゴニストが使用されるであろう。一部の実施形態では、I₁剤はクロニジンである。他の実施形態では、I₁剤は、リルメニジンもしくはモキシソニジン、または別の選択的I₁アゴニストである。

10

【0094】

実施形態では、I₁剤は、5-HT₂剤、5-HT₇剤、および／またはCB₁剤のうちの1つまたは複数との治療的組み合わせで使用される。このような組み合わせでは、I₁受容体系のエンタクトゲン効果が誘発されるが、前記の望ましくない有害効果がMDMAおよび他の既知のエンタクトゲンに関連する。

【0095】

a. 本発明の実施形態において有用な例示的なI₁剤

20

一部の実施形態では、治療的組み合わせにおいて有用なI₁剤の非限定的な例としては、1-(4-アミノブチル)グアニジン(アグマチン)、2-(1-フェニルプロパン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール(BDBM50091347)、N-(2,6-ジクロロフェニル)-4,5-1H-イミダゾール-2-アミン(クロニジン)、N-(ジアミノメチリデン)-2-(2,6-ジクロロフェニル)アセトアミド(グアンファシン)、1-(3-クロロフェニル)ピペラジン(mCPP)、(RS)-1-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-メチルプロパン-2-アミン(MDMA)、3,5-ジメチルアダマンタン-1-アミン(メマンチン)、4-クロロ-N-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)-6-メトキシ-2-メチルピリミジン-5-アミン(モキシソニジン)、2-(ナフタレン-1-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール(ナファゾリン)、3-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-2,4-ジメチル-6-tert-ブチルフェノール(オキシメタゾリン)、N-(ジシクロプロピルメチル)-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-アミン(リルメニジン)、(RS)-2-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール(テトリゾリン、テトラヒドロゾリンとしても知られる)、5-クロロ-N-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)ベンゾ[c][1,2,5]チアジアゾール-4-アミン(チザニジン)、N-(2-クロロ-4-メチルフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-アミン(トロニジン)、および以下の追加の化合物；ならびにそれらの任意の塩、異性体(構造異性体および立体異性体、例えばエナンチオマーを含む)、前駆体、プロドラッグ、代謝産物、誘導体、類似体、同位体置換体、もしくは変異体、またはそれらの組み合わせが挙げられる(例えば、Nikolicら、2012参照)。開示された実施形態において有用な、ある特定の他の例示的なI₁剤としては、イダゾキサン、p-アミノクロニジン、ベナゾリン、BDF 6143、およびp-ヨードクロニジンが挙げられる。

30

40

【0096】

当業者であれば、DrugCentral、DrugBank、および薬物データの他の全書を参照するなど、当技術分野における一般知識と組み合わせて本明細書中の教示を参照することによって、他のどの化合物が開示された実施形態の実施において有用な剤であるかを決定する能力を認識するであろう。

50

【0097】

C. カンナビノイド-1 (CB₁) 剤

一部の実施形態では、治療的組み合わせはカンナビノイド-1 剤を含むであろう。一部の実施形態では、「カンナビノイド-1 剤 (cannabinoid-1 agent)」(または「CB₁ 剤 (CB₁ agent)」) は、カンナビノイド-1 (CB₁) 受容体を調節する化合物を指し得る。一部の実施形態では、CB₁ 剤は、CB₁ 受容体に結合するか、これを遮断するか、これを活性化するか、これを阻害するか、または CB₁ 受容体における活性に影響を及ぼす (例えば、アロステリック反応を介して)。一部の実施形態では、CB₁ 剤は受容体モジュレーターとして作用し、CB₁ 剤は、それが結合する受容体の機能を変化させ、変化は、投与される用量に応じて、受容体の活性を活性化すること、受容体の活性を阻害すること、および受容体の活性を活性化または阻害することのうちのいずれかを含む。

10

【0098】

一部の実施形態では、CB₁ 剤は「選択剤 (selective agent)」であり、これは CB₁ 受容体系の一部ではない受容体よりも選択的に CB₁ 受容体系に結合する剤を指し得る。一部の実施形態では、このような選択性 (本明細書では「特異性 (specificity)」とも呼ばれる) は、1.0 を超える比として表される。一部の実施形態では、CB₁ 受容体系に対する (K_i を介して測定される) 選択性は、CB₁ 受容体系の一部ではない受容体と比較して、少なくとも 1.1 : 1、1.5 : 1、2 : 1、5 : 1、10 : 1、15 : 1、25 : 1、50 : 1、100 : 1 等である。

20

【0099】

ここで (他の受容体系についての本明細書の他の箇所と同様に)、単一受容体系 (CB₁ 受容体系など) に対する選択性は、他の全ての受容体系と比較して選択性を要する必要はなく、またこのような化合物が実際に「選択的 (selective)」であるかどうかを決定するために、可能な全ての受容体系で化合物を試験する必要もなく、むしろこの用語は、当業者によって理解される意味 (例えば、Ray 2010) で、本明細書に開示される他の受容体系を考慮して使用され、与えられ得ることが容易に理解されよう。

【0100】

一部の実施形態では、CB₁ 剤は CB₁ 受容体アゴニストである。概して、「CB₁ 受容体アゴニスト (CB₁ receptor agonist)」(または「カンナビノイド-1 アゴニスト (cannabinoid-1 agonist)」)、「CB₁ 受容体アゴニスト (CB₁ receptor agonist)」もしくは「CB₁ アゴニスト (CB₁ agonist)」は、CB₁ 受容体に結合すると生物学的応答を開始する化合物である。一部の実施形態では、CB₁ アゴニストは、CB₁ 受容体に対する高い特異性を有する。実施形態では、CB₁ アゴニストは、エンドカンナビノイド系の一部ではない受容体に対する低い特異性を有する。

30

【0101】

一部の実施形態では、CB₁ 剤は CB₁ 受容体アンタゴニストである。概して、「CB₁ 受容体アンタゴニスト (CB₁ receptor antagonist)」(または「カンナビノイド-1 アンタゴニスト (cannabinoid-1 antagonist)」)、「CB₁ 受容体アンタゴニスト (CB₁ receptor antagonist)」もしくは「CB₁ アンタゴニスト (CB₁ antagonist)」は、CB₁ 受容体に結合すると生物学的応答を阻害する化合物である。一部の実施形態では、CB₁ アンタゴニストは、CB₁ 受容体に対する高い特異性を有する。一部の実施形態では、CB₁ アンタゴニストは、エンドカンナビノイド系の一部ではない受容体に対する低い特異性を有する。

40

【0102】

一部の実施形態では、CB₁ 剤は逆アゴニストである。一部の実施形態では、CB₁ 逆アゴニストは、CB₁ 受容体に対する高い特異性を有する。一部の実施形態では、CB₁ 逆アゴニストは、エンドカンナビノイド系の一部ではない受容体に対する低い特異性を有

50

する。

【0103】

機能的には、CB₁受容体は、アサ属（*Cannabis*）（すなわち、マリファナ）の主な向精神成分である（-）-トランス- Δ^9 -テトラヒドロカンナビノール（ Δ^9 -THC）に結合し、 Δ^9 -THCのCNS効果の大部分を媒介する（Zimmerら、1999）。 Δ^9 -THCは、特にその中毒効果のために大麻由来の最も広く知られているカンナビノイドであり、大麻使用に関連する「ハイ（high）」をもたらす。

【0104】

THCおよび他のカンナビノイドは、パイプ（火皿）に詰められたマリファナなどの燃焼したアサ属（*Cannabis*）の花の吸入を介して、マリファナタバコ（ジョイント）で、マリファナで満たされた中空葉巻（プラント）で、水を使用するものを含む bong で；気化した抽出物、単離物、蒸留物、もしくは濃縮物として（例えば、ワックス、シャッター、バター、クランブル、ライブレジン、様々な油、およびダブを含むその他として）、またはカートリッジを含むペンもしくはペープペンから；またはグミ、チョコレート、丸剤、スイーツ、ブラウニー、クッキー、ケーキ、キャンディなどを含む、アサ属（*Cannabis*）もしくはその抽出物が注入されたかもしくは組み込まれた食品（エディブル）を介して摂取され得る。各投与方法は本質的に異なる吸収機序を有するので、効果の持続時間および効果が感じられるまでの経過時間は変化し得るが、このような知識は通常の技能の範囲内である。例えば、吸入による投与は、対象によってほぼ即時に感じられるが、エディブルによる摂取は、効果を得るために30分～1時間またはそれ以上かかり得る（年齢、体重、身長、代謝等による）。アサ属（*Cannabis*）およびカンナビノイドの多様な投与方法が存在し、ここで網羅的に列挙するには多すぎるが、当業者によって容易に理解されるであろう。

【0105】

主要なTHC異性体 Δ^9 -THCの他に、 Δ^8 -THCなどの多数の異性体が存在する。THCの他の天然に存在する合成（生物工学的に作製されたものを含む）異性体、代謝産物（例えば、THC-COOH（11-ノル-9-カルボキシ-THC））、塩、誘導体、類似体、または変異体は、当業者に認識されているかもしくは公知であるか、または当業者の実施によって創出することができるであろう。したがって、実施形態では、「THC」は、 Δ^3 -THC、 Δ^8 -THC、 Δ^9 -THC、 Δ^{10} -THC、THCV、THCO、THCP、およびTHCBを含む、このような天然に存在するもしくは合成の異性体、代謝産物、塩、誘導体、類似体、および変異体を指し得るか、または（少なくともある特定の実施形態では）それらの等価物であり得る。実施形態では、「THC」は、文脈がそうでないことを示さない限り、 Δ^9 -THCおよびその異性体を指すための省略表現であり得る。実施形態では、文脈が許す場合、「THC」は、単一化合物、例えば Δ^3 -THC、 Δ^8 -THC、 Δ^9 -THC、 Δ^{10} -THC、THCV、THCO、THCP、およびTHCBのいずれかを指し得る。

【0106】

実施形態では、CB₁剤はカンナビノイドである。「カンナビノイド（*cannabinoid*）」は、構造的または機能的に関連する化合物のクラスの中の1つを指し得る。カンナビノイドは、CB₁受容体、CB₂受容体、およびGPR55受容体のうちの1つまたは複数にそれぞれ作用するという点で機能的に関連している。一般に、これらの受容体のリガンドには、「エンドカンナビノイド（*endocannabinoids*）」（すなわち、ヒトおよび他の哺乳動物によって体内で内因的に産生されるカンナビノイド）、「フィトカンナビノイド（*phytocannabinoids*）」（すなわち、アサ属（*Cannabis*）または他の植物由来のカンナビノイド）、および「合成カンナビノイド（*synthetic cannabinoids*）」（すなわち、天然カンナビノイドの合成類似体）と呼ばれ得るものが含まれる。

【0107】

一部の実施形態では、CB₁剤はエンドカンナビノイドである。一部の実施形態では、

エンドカンナビノイドは、アナンダミド、オレアミド、2-アラキドノイルグリセロール(2-AG)、N-アラキドノイルエタノールアミド(AEA)、N-アラキドノイルグリシン(NAGly)、N-アラキドノイルドーパミン(NADA)、2-アラキドノイル-グリセリルエーテル(2-AGE)、および9-オクタデセノアミド(オレアミド)のいずれかである。実施形態では、エンドカンナビノイドは、内因的に産生されるものと同じであるが、外因的に投与される。

【0108】

一部の実施形態では、CB₁ 剤はフィトカンナビノイドである。一部の実施形態では、CB₁ 剤は天然フィトカンナビノイドであり、「天然フィトカンナビノイド(natural phytocannabinoid)」は、天然に存在し、植物(例えば、アサ属(Cannabis)植物)によって産生されるカンナビノイドを指し得る。一部の実施形態では、フィトカンナビノイドは、テトラヒドロカンナビノール(THC)、カンナビジオール(CBD)、カンナビクロメン(CBC)、カンナビジノジオール(カンナビノジオールとしても知られる)(CBND、CBDL)、カンナビエルソイン(CBE)、カンナビシクロール(CBL)、カンナビシトラン(CBTC)、カンナビトリオール(CBT)、カンナビバリン(CBV)、カンナビゲロールモノメチルエーテル(CBGM)、カンナビジホロール(CBDP)、テトラヒドロカンナビホロール(THCP)、およびイソ-テトラヒドロカンナビノール(イソ-THC)のいずれかである。

【0109】

実施形態では、CB₁ 剤は、アサ属(Cannabis)植物由来のフィトカンナビノイドであろう。概して、「大麻(cannabis)」は、カンナビス・サティバ(Cannabis sativa)、カンナビス・インディカ(Cannabis indica)、およびカンナビス・ルデラリス(Cannabis ruderalis)植物を含むアサ科(Cannabaceae)に属する植物、その栽培品種および化学変種、ならびに任意の植物部分または組織(例えば、好ましくは雌花序および天葉であるが、柄、茎、根等を含む)、およびそれらから作られた調製物(例えば、抽出物および摂取物または消耗品)のいずれかを指し得る。

【0110】

実施形態では、フィトカンナビノイド(アサ属(Cannabis)由来を含む)は、CBD、CBDV、CBND、CBDL、CBE、CBL、CBTC、CBT、CBV、CBG、CBGV、CBGM、CBDP、THC(例えば、THCPおよびTHCVをさらに含む)、およびイソ-THC、ならびにそれらの酸性形態、それらのプロピルホモログ、メチルホモログ、およびエチルホモログ、ならびにそれらのホモログの酸形態(すなわち、それらの酸性プロピルホモログ形態、酸性メチルホモログ形態、および酸性エチルホモログ形態)のいずれかである。

【0111】

実施形態では、カンナビノイドは、あたかも本明細書に完全に示されているかのように参照により組み込まれる、Radwanら、Cannabinoids, Phenolics, Terpenes and Alkaloids of Cannabis, Molecules, 26(9), 2774(2021)によって示され、記載されるもののうちのいずれか1つまたは複数であろう。一般に、理論に束縛されるものではないが、このような分類によるカンナビノイドには、11種のカンナビノイドサブクラス、すなわちカンナビクロメン(CBC)型、カンナビジオール(CBD)型、カンナビエルソイン(CBE)型、カンナビゲロール(CBG)型、カンナビシクロール(CBL)型、カンナビノール(CBN)型、カンナビノジオール(CBND)型、カンナビトリオール(CBT)型、(-)- Δ^8 -トランス-テトラヒドロカンナビノール(Δ^8 -THC)型、(-)- Δ^9 -トランス-テトラヒドロカンナビノール(Δ^9 -THC)型、および雑多な型のカンナビノイドのうちの1種の一部である特徴的なC₂₁テルペノフェノール骨格を有する化合物が含まれる。その全てが本発明の実施において有用であると理解される、このようなカンナビノイドの非限定的な例は、Radwan 2021の開示および以下を参

照することによって知られる。例えば、実施形態では、CB₁ 剤は、 Δ^9 -THC-C₅、 Δ^9 -THCAA-C₅、 Δ^9 -THCAB-C₅、 Δ^9 -THC-C₄、 Δ^9 -THCAA-C₄、 Δ^9 -THCV、 Δ^9 -THCVAA、 Δ^9 -THCO、 Δ^9 -THCOAA、 Δ^9 -THC-アルデヒド、 β -フェンチル(-)- Δ^9 -トランス-テトラヒドロカンナビノレート、 α -フェンチル(-)- Δ^9 -トランス-テトラヒドロカンナビノレート、エピボルニル(-)- Δ^9 -トランス-テトラヒドロカンナビノレート、ボルニル(-)- Δ^9 -トランス-テトラヒドロカンナビノレート、 α -テルペニル(-)- Δ^9 -トランス-テトラヒドロカンナビノレート、4-テルペニル(-)- Δ^9 -トランス-テトラヒドロカンナビノレート、 α -カジニル(-)- Δ^9 -トランス-テトラヒドロカンナビノレート、 γ -オイデスミル(-)- Δ^9 -トランス-テトラヒドロカンナビノレート、8 α -ヒドロキシ(-)- Δ^9 -トランス-テトラヒドロカンナビノール、8 β -ヒドロキシ(-)- Δ^9 -トランス-テトラヒドロカンナビノール、11-アセトキシ(-)- Δ^9 -トランス-テトラヒドロカンナビノール酸A、8-オキソ(-)- Δ^9 -トランス-テトラヒドロカンナビノール、カンナビソール(cannabisol)、(-)- Δ^9 -トランス-テトラヒドロカンナビホロール、および(-)- Δ^9 -トランス-テトラヒドロカンナビヘキソールを含む1種または複数の「 Δ^9 -THC型カンナビノイド(Δ^9 -THC-type cannabinoids)」である。

10

【0112】

実施形態では、CB₁ 剤は、 Δ^8 -THC、 Δ^8 -THCA、10 α -OH- Δ^8 -THC、10 β -OH- Δ^8 -THC、および10 α - α -ヒドロキシ-10-オキソ- Δ^8 -THCを含む1種または複数の「 Δ^8 -THC型カンナビノイド(Δ^8 -THC-type cannabinoids)」である。

20

【0113】

実施形態では、CB₁ 剤は、(E)CBG、(E)CBGA、(E)CBGG、(E)CBGAM、(E)CBGV、(E)CBGVA、(Z)CBGA、5-アセチル-4-ヒドロキシカンナビゲロール、(±)-6,7-トランス-エポキシカンナビゲロール酸、(±)-6,7-シス-エポキシカンナビゲロール酸、(±)-6,7-シス-エポキシカンナビゲロール、(±)-6,7-トランス-エポキシカンナビゲロール、カマゲロール(camagerol)、およびセスキカンナビゲロールを含む1種または複数の「CBG型カンナビノイド(CBG-type cannabinoids)」である。

30

【0114】

実施形態では、CB₁ 剤は、CBD-C₅、CBDA-C₅、CBDM-C₅、CBD-C₄、CBDV、CBDVA、CBD-C₁、CBDH、CBDP、CBDD、CBND-C₃、CBND-C₅、CBE-C₅、CBEAA-C₅、CBEAB-C₅、CBE-C₃、CBEAB-C₃、CBL、CBLA、およびCBLVを含む1種または複数の「CBD、CBND、CBE、およびCBL型カンナビノイド(CBD, CBND, CBE, and CBL-type cannabinoids)」である。

【0115】

実施形態では、CB₁ 剤は、CBC、CBCA、±CBCV、+CBCV、CBCVA、4-アセトキシCBC、(±)-3"-ヒドロキシ- Δ^4 "-カンナビクロメン、(-)-7-ヒドロキシカンナビクロマン、CBC-C₃、CBN-C₅、CBNA-C₅、CBN-C₄、CBN-C₃、CBN-C₂、CBN-C₁、CBNM-C₅、8-OH-CBN、8-OH-CBNA、1'S-OH-CBN、および4-テルペニルカンナビノレートを含む1種または複数の「CBCおよびCBN型カンナビノイド(CBC and CBN-type cannabinoids)」である。

40

【0116】

実施形態では、CB₁ 剤は、(-)-トランス-CBT-C₅、(+)-トランス-CBT-C₅、(±)-シス-CBT-C₅、(±)-トランス-CBT-C₃、CBT-C₃-ホモログ、(-)-トランス-CBT-OEt-C₅、(-)-トランス-CBT-OEt-C₃、8,9-ジ-OH-CBT-C₅、およびCBDA-C₅、および9-

50

OH-CBT-C₅エステルを含む1種または複数の「CBT型カンナビノイド (CBT-type cannabinoids)」である。

【0117】

実施形態では、CB₁剤は、DCBF-C₅、CBF-C₅、OH-イソ-HHCV-C₃ OTHC、カンナビシトラン、シス-Δ⁹-THC、CBCON-C₅、CBR、CBTT、CBCN-C₅、CBCN-C₃、シス-イソ-Δ⁷-THCV、トランス-イソ-Δ⁷-THCV、トランス-イソ-Δ⁷-THC、CBCNB、CBCNC、CBCND、(-)-(7R)-カンナビクマロノン酸 ((-)-(7R)-cannabicoumarononic acid)、4-アセトキシ-2-ゲラニル-5-ヒドロキシ-3-n-ペンチルフェノール、2-ゲラニル-5-ヒドロキシ-3-n-ペンチル-1, 4-ベンゾキノン、5-アセトキシ-6-ゲラニル-3-n-ペンチル-1, 4-ベンゾキノン、CBM、CBX、10α-ヒドロキシ-Δ⁹, 11-ヘキサヒドロカンナビノール、9β, 10β-エポキシヘキサヒドロカンナビノール、9α-ヒドロキシヘキサヒドロカンナビノール、7-オキソ-9α-ヒドロキシヘキサヒドロカンナビノール、10α-ヒドロキシヘキサヒドロカンナビノール、10aR-ヒドロキシヘキサヒドロカンナビノール、および9α-ヒドロキシ-10-オキソ-Δ^{6a}, 10a-THCを含む1種または複数の「雑多な型のカンナビノイド (miscellaneous-type cannabinoids)」である。

10

【0118】

実施形態では、CB₁剤、カンナビノイド、フィトカンナビノイド、またはアサ属 (Cannabis) 由来のフィトカンナビノイドは水素化誘導体である。例えば、THCの水素化誘導体はヘキサヒドロカンナビノール (HHC) であり、これは、ある特定のアサ属 (Cannabis) において微量成分として特定されており、アサ属 (Cannabis) 抽出物の水素化によって合成的に生成することもでき、生成されており、またシトロネラルおよびオリベトールから (+)-HHC 異性体と (-)-HHC 異性体の両方として合成もされている、天然に存在するフィトカンナビノイドである。本明細書で論じられる他のカンナビノイドと同様に、HHCは、使い捨てパイプなどの適切な気化装置によって、または本明細書に記載される任意の他の適切な投与手段によって投与され得る。同様に本開示の範囲内であり、CB₁剤、カンナビノイド、フィトカンナビノイド、またはアサ属 (Cannabis) 由来のフィトカンナビノイドとして有用な他の構造的に関連する水素化誘導体には、カンナビリプソール、9α-ヒドロキシヘキサヒドロカンナビノール、7-オキソ-9α-ヒドロキシヘキサヒドロカンナビノール、10α-ヒドロキシヘキサヒドロカンナビノール、10aR-ヒドロキシヘキサヒドロカンナビノールおよび1'S-ヒドロキシカンナビノール、10α-ヒドロキシ-Δ(9, 11)-ヘキサヒドロカンナビノール、および9β, 10β-エポキシヘキサヒドロカンナビノールが含まれる。「HHC」と呼ばれることもあり、例として9-ノル-9β-ヒドロキシヘキサヒドロカンナビノール (9-ノル-9ベータ-HHC)、9-ヒドロキシヘキサヒドロカンナビノール (9-OH-HHC)、11-ヒドロキシヘキサヒドロカンナビノール (11-OH-HHC および 7-OH-HHC) を含む他の関連化合物も利用することができる。

20

30

40

【0119】

一部の実施形態では、CB₁剤はカンナビジオール (CBD) である。CBDは、THCとは異なり、ヒトにおいて中毒効果を生じず、実際、THCによるそのような効果に拮抗することができる。CBDはCB₂受容体の逆アゴニストであり、CB₁およびCB₂カンナビノイド受容体アゴニストの間接アンタゴニストとして (すなわち、CB₁受容体およびCB₂受容体における他のリガンドに対するアンタゴニストとして) 作用する。THCはCB₁受容体およびCB₂受容体を直接活性化するが、CBDはいずれにも結合せず、代わりに間接的にこれらに影響を及ぼす。したがって、CBDの薬理学はより謎めいており、セロトニン作動系およびアデノシン作動系を含む複数の神経化学系との相互作用を伴う。CBDの作用に関連し得る機序としては、TRPV1チャネルの活性化、エンド

50

カンナビノイドであるアナンダミドの取り込みおよび代謝の阻害（一部はF A A H阻害による）、アデノシン取り込みの阻害、G P R 5 5の拮抗作用およびP P A R γ受容体のアゴニズム、ならびに細胞内カルシウムの増加が挙げられる。C B Dは、セロトニン作動性5-H T 1 A受容体のアゴニストとして作用し得る。

【0120】

したがって、一部の実施形態では、「剤（a g e n t）」は「アゴニスト（a g o n i s t）」である必要はなく（例えば、C B 1剤はC B 1アゴニストである必要はなく、代わりにアンタゴニスト、逆アゴニスト、受容体モジュレーター等であってもよい）、「剤（a g e n t）」も「アゴニスト（a g o n i s t）」も、特定の受容体または受容体系における活性に限定される必要はなく、複数のこのような系にわたって活性を有し、複数の作用機序を有してもよい（しかし、本明細書のある特定の好ましい実施形態を含む一部の実施形態では、1つの受容体または受容体系における剤またはアゴニストは、それに対して選択的であり、他の部位における活性は最小限であるか、または全くない）ことが理解されよう。

【0121】

新鮮なアサ属（C a n n a b i s）植物材料では、カンナビノイドは、それらの「中性」形態（例えば、T H C、C B D、C B C）ではなく、ほぼ独占的にそれらの「酸性」形態（例えば、T H C A、C B D A、C B C A）で見出される（さらに、異性体、例えば、T H C A-AおよびT H C A-Bを有していてもよい）ことが理解されよう。実施形態では、C B 1剤は、例えば、完全に脱炭酸されたカンナビノイド、実質的に脱炭酸されたカンナビノイド、部分的に脱炭酸されたカンナビノイド、または比較的脱炭酸されたカンナビノイドを含む脱炭酸カンナビノイドであろう。実施形態では、C B 1剤は酸性カンナビノイド（非脱炭酸カンナビノイド）であろう。

【0122】

一部の実施形態では、C B 1剤は、アサ属（C a n n a b i s）植物由来の天然に存在するフィトカンナビノイドであり、C B D、C B D V、C B N D、C B D L、C B E、C B L、C B T C、C B T、C B V、C B G、C B G V、C B G M、C B D P、T H C（例えば、T H C PおよびT H C Vをさらに含む）、およびイソ-T H Cのうちのいずれか1つまたは複数である。

【0123】

カンナビノイドはまた、例えばカンナビクロメバリン（C B C V）、カンナビゲロバリン（C B G V）などとして、それらのプロピルホモログ形態で出現し得る。カンナビノイドはまた、これらのホモログ形態の酸性バージョンで（例えば、酸性プロピルホモログ形態、酸性メチルホモログ形態、および酸性エチルホモログ形態で）見出され得る。一部の実施形態では、C B 1剤は、酸性プロピルホモログ、酸性メチルホモログ、または酸性エチルホモログである。

【0124】

実施形態では、C B 1剤は合成カンナビノイドである。実施形態では、合成カンナビノイドは、合成古典的カンナビノイド、合成非古典的カンナビミメティック（c a n n a b i m i m e t i c）化合物、ハイブリッドカンナビノイド、アミノアルキルインドール、および／またはエイコサノイド、例えばA K B 4 8、C P 5 5 9 4 0、C P-4 7 4 9 7、C P-4 7 4 9 7 C 8、J W H-0 1 5、W I N 5 5 2 1 2-2、J W H-0 1 8、A M-2 2 0 1、J W H-1 2 2、J W H-0 7 3、J W H-0 8 1、J W H-2 0 0、J W H-2 1 0、U R-1 4 4、X L R 1 1である。実施形態では、合成カンナビノイドは、例えば米国特許出願公開第1 6 / 1 1 0, 7 2 8号明細書および同第1 6 / 1 1 0, 9 5 4号明細書のような、カンナビノイドグリコシド（「カンナボシド（c a n n a b o s i d e）」）またはアセチル化カンナビノイドである。

【0125】

一部の実施形態では、合成カンナビミメティック化合物は、本明細書に記載されるC B 1受容体アゴニストとして一般に作用するものを含み、アダマントイルインドールまたは

インダゾールカルボキサミド（例えば、5 F-A K B-48、A P I C A、S T S-135）；ベンゾイミダゾール（例えば、A Z-11713908、A Z D-1940）；フェニルアセチルインドール（例えば、J W H-250、R C S-8）；シクロヘキシルフェノール（例えば、C P-47、947、C P-55、940）；ジベンゾピラン（例えば、J W H-051、J W H-056）；エイコサノイド（例えば、A M-883、A M-1346、O-585、O-689）；ナフチルインデン（例えば、J W H-171、J W H-176）；インダゾールカルボキサミド（例えば、A B-P I N A C A、A B-F U B I N A C A）；インダゾール-3-カルボキサミド（例えば、A B-C H M I N A C A、A B-F U B I N A C A、P X-2、P X-3）；インドール-3-カルボキサミド（例えば、C U M Y L-B I C A、C U M Y L-C B M I C A、O r g 28312、O r g 28611）；インドール-3-カルボキシレートまたはアリアルオキシカルボニルインドール（例えば、F D U-P B-22、F U B-P B-22）；ナフトイルインダゾール（例えば、T H J-018、T H J-2201）；ナフトイルインドール（例えば、J W H-007、J W H-018）；ナフトイルインドール（例えば、J W H-398、A M-1221）；ナフトイルインドール（例えば、A M-2201、W I N-55、212-2）；ナフトイルインドール（例えば、J W H-073、J W H-200）；フェニルアセチルインドール（例えば、J W H-167、J W H-203）；ピラゾールカルボキサミド（例えば、5 F-A B-F U P P Y C A、A B-C H F U P Y C A）；ピロロベンゾオキサジンまたはナフトイルインドール（例えば、W I N 55、212-2）；キノリニルエステルまたはアリアルオキシカルボニルインドール（例えば、P B-22、5 F-P B-22）；テトラメチルシクロプロピルカルボニルインドール（例えば、A-796、260、A-834、735、X L R-11、X L R-12）；テトラメチルシクロプロピルカルボニルインダゾール（例えば、F A B-144）；およびテトラメチルシクロプロピルカルボニルインドール（例えば、U R-144、X L R-11）などの多数の構造クラスに由来するものを含み得る。

10

20

30

40

50

【0126】

実施形態では、C B₁ 剤は、上記の化合物のいずれか1つもしくは複数と類似の構造を有する、いずれかのこのような化合物の直接修飾である、またはその塩、異性体（構造異性体もしくは立体異性体、例えばエナンチオマーを含む）、前駆体、プロドラッグ、代謝産物、誘導体、類似体、同位体置換体、もしくは変異体（それらの組み合わせを含む）であるという点で構造的に関連するカンナビノイドであろう。化合物は、例えば、米国特許第5,532,237号明細書；同第5,605,906号明細書；同第5,631,297号明細書；同第6,410,588号明細書；同第6,610,737号明細書；同第6,630,507号明細書の列3:36~6:66；同第6,274,635号明細書の列8:63~20:11；および同第8,071,641号明細書の列5:38~6:26；および引用された参考文献；S i l v aら、2020に記載されており、多数の他のカンナビノイドは、当業者に認識されているかもしくは公知であろう、または当業者の実施によって創出されよう。

【0127】

実施形態では、治療的組み合わせは、I₁ 剤をC B₁ 剤、例えば任意の開示されたC B₁ 剤、ならびに場合により5-HT₂ 剤および／または5-HT₇ 剤と組み合わせて含む。一部の実施形態では、治療的組み合わせは、I₁ 剤を以下に列挙されるような例示的C B₁ 剤と組み合わせて含む。実施形態では、C B₁ 剤を含む治療的組み合わせの投与は、治療効果、例えば1つもしくは複数のエンタクトゲン効果またはエンタクトゲン心理状態をもたらす治療効果を提供する。

【0128】

a. 本発明の実施形態において有用な例示的なC B₁ 剤

一部の実施形態では、C B₁ 剤は、2- { [(5 Z, 8 Z, 11 Z, 14 Z) -イコサ-5, 8, 11, 14-テトラエン-1-イル] オキシ} プロパン-1, 3-ジオール (2-A G E)、{1- [(テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル) メチル] -1 H-イ

ンドール-3-イル}-(2,2,3,3-テトラメチルシクロプロピル)メタノン(A-834,735)、アラキドニル-2'-クロロエチルアミド(ACEA)N-(1-(シクロヘキシル-メチル)-2-((5-エトキシピリジン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-N-メチルチオフエン-2-スルホンアミド(AZ-11713908)、N-{1-[(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル]-2-(1,1-ジメチルエチル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}エタンスルホンアミド(AZD-1940)、6,6,9-トリメチル-3-ペンチル-ベンゾ[c]クロメン-1-オール(カンナビノール;CBN)、5-(1,1-ジメチルヘプチル)-2-[(1R,3S)-3-ヒドロキシシクロヘキシル]-フェノール(CP-47497)、2-[(1R,2R,5R)-5-ヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシプロピル)シクロヘキシル]-5-(2-メチルオクタン-2-イル)フェノール(CP-55940)、(6aR,10aR)-9-(ヒドロキシメチル)-6,6-ジメチル-3-(2-メチルオクタン-2-イル)-6H,6aH,7H,10H,10aH-ベンゾ[c]イソクロメン-1-オール(HU-210)、1-ペンチル-2-メチル-3-(1-ナフトイル)インドール(JWH-007)、((6aR,10aR)-6,6-ジメチル-3-(2-メチルオクタン-2-イル)-6a,7,10,10a-テトラヒドロベンゾ[c]クロメン-9-イル)メタノール(JWH-051)、(1-ヘプチル-5-フェニル-1H-ピロール-3-イル)-1-ナフタレニル-メタノン(JWH-146)、1-([(1E)-3-ペンチリデン-1-イリジン]メチル)ナフタレン(JWH-176)、(1-(2-モルホリン-4-イルエチル)インドール-3-イル)-ナフタレン-1-イルメタノン(JWH-200)、1-ペンチル-3-(4-クロロ-1-ナフトイル)インドール(JWH-398)、[1-(シクロヘキシルメチル)-7-メトキシインドール-3-イル]-[(3S)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]メタノン(Org 28611)、5-(4-クロロフェニル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4-メチル-N-(ピペリジン-1-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(リモナバン)、テトラヒドロカンナビノール(THC)、(11R)-2-メチル-11-[(モルホリン-4-イル)メチル]-3-(ナフタレン-1-カルボニル)-9-オキサ-1-アザトリシクロ[6.3.1.04,12]ドデカ-2,4(12),5,7-テトラエン(WIN55212-2)、(1-(5-フルオロペンチル)-1H-インドール-3-イル)(2,2,3,3-テトラメチルシクロプロピル)メタノン(XLR11)、およびそれらの任意の塩、異性体(構造異性体および立体異性体、例えばエナンチオマーを含む)、前駆体、プロドラッグ、代謝産物、誘導体、類似体、同位体置換体、もしくは変異体、またはそれらの組み合わせのいずれかである。
 【0129】

当業者であれば、DrugCentral、DrugBank、および薬物データの他の全書を参照するなど、当技術分野における一般知識と組み合わせて本明細書中の教示を参照することによって、他のどの化合物が開示された実施形態の実施において有用な剤であるかを決定する能力を認識するであろう。

【0130】

D. セロトニン-2 (5-HT₂) 剤

一部の実施形態では、治療的組み合わせはセロトニン-2 剤を含むであろう。一部の実施形態では、「セロトニン-2 剤(serotonin-2 agent)」は、セロトニン-2 (5-HT₂) 受容体の活性を調節する化合物を指し得る。一部の実施形態では、5-HT₂ 剤は、セロトニン-2 (5-HT₂) 受容体に結合するか、これを遮断するか、これを活性化するか、これを阻害するか、または5-HT₂ 受容体における活性に影響を及ぼす(例えば、アロステリック反応を介して)。一部の実施形態では、5-HT₂ 剤は受容体モジュレーターとして作用し、5-HT₂ 剤は、それが結合する受容体の機能を変化させ、変化は、投与される用量に応じて、受容体の活性を活性化すること、受容体の活性を阻害すること、および受容体の活性を活性化または阻害することのうちのいずれかを含む。

【0131】

あるセロトニン受容体サブファミリーに対する親和性を有する多くの化合物は、他のサブファミリーのセロトニン受容体にも結合することができるか、または全体としてセロトニン受容体系の受容体に対する親和性を有することができる。したがって、一部の実施形態では、5-HT₂ 剤は、別のセロトニン受容体に対する親和性も有する化合物である。実施形態では、5-HT₂ 剤は、セロトニン受容体剤として本明細書に開示されるフェネチルアミンまたはトリプタミンであり、5-HT₂ 受容体に加えて他のセロトニン受容体サブファミリーに対する親和性も有し得る。しかし、5-HT₂ 剤を、例えば、5-HT₂ 受容体における効力（例えば、K_iなどの絶対項で測定される）に従って、または別の受容体系と比較した、もしくは別のセロトニン受容体サブファミリー（例えば、5-HT₇）と比較した、5-HT₂ 受容体サブファミリーもしくは特異的5-HT₂ 受容体サブタイプに対するそれらの選択性（例えば、所与の受容体と比較した選択性を計算するためにK_i値を比較することによって決定される）によって、他のセロトニン受容体剤と区別することもできる。

10

【0132】

一部の実施形態では、5-HT₂ 剤は「選択剤 (selective agent)」であり、これは5-HT₂ 受容体系の一部ではない受容体よりも選択的に5-HT₂ 受容体系に結合する剤を指し得る。一部の実施形態では、このような選択性（本明細書では「特異性 (specificity)」とも呼ばれる）は、1.0を超える比として表される。一部の実施形態では、5-HT₂ 受容体系に対する（K_iを介して測定される）選択性は、5-HT₂ 受容体系の一部ではない受容体と比較して、少なくとも1.1:1、1.5:1、2:1、5:1、10:1、15:1、25:1、50:1、100:1等である。実施形態では、5-HT₇ 受容体系に対する（K_iとしての）選択性は、5-HT₁ 受容体と比較して、1.0超、例えばそれだけに限らないが、1.1:1、1.5:1、2:1、5:1、10:1、15:1、25:1、50:1、100:1等である。実施形態では、5-HT₇ 受容体系に対する（K_iとしての）選択性は、5-HT₇ 受容体と比較して、1.0超、例えばそれだけに限らないが、1.1:1、1.5:1、2:1、5:1、10:1、15:1、25:1、50:1、100:1等である。

20

【0133】

実施形態では、セロトニン-2 剤はアゴニストである。概して、「セロトニン-2 受容体アゴニスト (serotonin-2 receptor agonist)」（または「セロトニン-2 アゴニスト (serotonin-2 agonist)」、「5-HT₂ 受容体アゴニスト (5-HT₂ receptor agonist)」、もしくは「5-HT₂ アゴニスト (5-HT₂ agonist)」）は、セロトニン-2 受容体に結合すると生物学的応答を開始する化合物である。「セロトニン-2 受容体 (serotonin-2 receptor)」には、セロトニン-2 A 受容体、セロトニン-2 B 受容体、およびセロトニン-2 C 受容体が含まれよう。実施形態では、5-HT₂ アゴニストは、5-HT₂ 受容体に対する高い特異性を有する。実施形態では、5-HT₂ アゴニストは、セロトニン-2 受容体系の一部ではない受容体に対する低い特異性を有する。

30

40

【0134】

一部の実施形態では、セロトニン-2 剤はアンタゴニストである。概して、「セロトニン-2 受容体アンタゴニスト (serotonin-2 receptor antagonist)」（または「セロトニン-2 アンタゴニスト (serotonin-2 antagonist)」、「5-HT₂ 受容体アンタゴニスト (5-HT₂ receptor antagonist)」もしくは「5-HT₂ アンタゴニスト (5-HT₂ antagonist)」）は、セロトニン-2 受容体に結合すると生物学的応答を阻害する化合物である。「セロトニン-2 受容体 (serotonin-2 receptor)」には、セロトニン-2 A 受容体、セロトニン-2 B 受容体、およびセロトニン-2 C 受容体が含まれよう。一部の実施形態では、5-HT₂ アンタゴニストは、5-HT₂

50

受容体に対する高い特異性を有する。一部の実施形態では、5-HT₂アンタゴニストは、セロトニン-2受容体系の一部ではない受容体に対する低い特異性を有する。

【0135】

一部の実施形態では、5-HT₂剤は逆アゴニストである。概して、「5-HT₂受容体逆アゴニスト (5-HT₂ receptor inverse agonist)」(または「5-HT₂逆アゴニスト (5-HT₂ inverse agonist)」、「5-HT₂受容体逆アゴニスト (5-HT₂ receptor inverse agonist)」、もしくは「5-HT₂逆アゴニスト (5-HT₂ inverse agonist)」)は、5-HT₂受容体に結合すると、5-HT₂受容体の構成的活性をその基底状態よりも低いレベルまで低下させる化合物である。「5-HT₂受容体 (5-HT₂ receptor)」には、セロトニン-2A受容体、セロトニン-2B受容体、およびセロトニン-2C受容体が含まれよう。実施形態では、5-HT₂逆アゴニストは、5-HT₂受容体に対する高い特異性を有する。実施形態では、5-HT₂逆アゴニストは、5-HT₂受容体系の一部ではない受容体に対する低い特異性を有する。

【0136】

一部の実施形態では、「5-HT₂アゴニスト (5-HT₂ agonist)」は、5-HT_{2B}と比較して5-HT_{2A}または5-HT_{2C}に対して選択的である。一部の実施形態では、5-HT₂アゴニストは、5-HT_{2B}と比較して5-HT_{2A}および5-HT_{2C}に対して選択的である。一部の実施形態では、5-HT₂アゴニストは、5-HT_{2B}または5-HT_{2C}と比較して5-HT_{2A}に対して選択的である。一部の実施形態では、5-HT₂アゴニストは、5-HT_{2B}および5-HT_{2C}と比較して5-HT_{2A}に対して選択的である。一部の実施形態では、5-HT₂アゴニストは、5-HT_{2A}または5-HT_{2B}と比較して5-HT_{2C}に対して選択的である。一部の実施形態では、5-HT₂アゴニストは、5-HT_{2A}および5-HT_{2B}と比較して5-HT_{2C}に対して選択的である。一部の実施形態では、5-HT₂アゴニストは、5-HT_{2A}または5-HT_{2C}と比較して5-HT_{2B}に対して選択的である。一部の実施形態では、5-HT₂アゴニストは、5-HT_{2A}および5-HT_{2C}と比較して5-HT_{2B}に対して選択的である。一部の実施形態では、5-HT₂アゴニストは、5-HT₇と比較して5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、および5-HT_{2C}のうちのいずれか1つまたは複数に対して選択的である。一部の実施形態では、5-HT₂アゴニストは、5-HT₇と比較して5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、および5-HT_{2C}の全てに対して選択的である。一部の実施形態では、5-HT₂アゴニストは、5-HT₇と比較して5-HT_{2A}に対して選択的である。

【0137】

一部の実施形態では、開示された5-HT_{2A}アゴニストおよび他の5-HT_{2A}剤は、開示されたエンタクトゲン組み合わせおよび医薬組成物の一部として投与された場合、サイケデリック効果を引き起こさないであろう。一部の実施形態では、開示された5-HT_{2A}アゴニストおよび他の5-HT_{2A}剤は、開示されたエンタクトゲン組み合わせおよび医薬組成物の一部として投与された場合、このような剤が単独で投与された場合に、サイケデリック効果を引き起こすであろう用量または方法で投与された場合、サイケデリック効果を引き起こさないであろう。

【0138】

セロトニン受容体剤には、一般に、トリプタミンおよびフェネチルアミンが含まれる。実施形態では、例示的な5-HT₂剤はトリプタミンである。実施形態では、例示的な5-HT₂剤はフェネチルアミンである。

【0139】

「トリプタミン」は当業者によって容易に理解される通りであり、本発明の実施において有用なトリプタミンの例としては、それだけに限らないが、ベオシスチン、ノルベオシスチン、トリプタミン、4-ヒドロキシトリプタミン(または、略記として、最後の「T」が「トリプタミン」を表す「4-ヒドロキシT」)、N-メチルT、N-エチルT、N

50

ジアリル T、4-アセトキシ-N-メチル-N-エチル T、4-アセトキシ-N-メチル-N-プロピル T、4-アセトキシ-N-メチル-N-イソプロピル T、4-アセトキシ-N-メチル-N-アリル T、4-アセトキシ-N-エチル-N-プロピル T、4-アセトキシ-N-エチル-N-イソプロピル T、4-アセトキシ-N-エチル-N-アリル T、4-アセトキシ-N-プロピル-N-イソプロピル T、4-アセトキシ-N-プロピル-N-アリル T、4-アセトキシ-N-イソプロピル-N-アリル T、5-アセトキシ-N-メチル T、5-アセトキシ-N-エチル T、5-アセトキシ-N-プロピル T、5-アセトキシ-N-イソプロピル T、5-アセトキシ-N-アリル T、5-アセトキシ-N、N-ジメチル T、5-アセトキシ-N、N-ジエチル T、5-アセトキシ-N、N-ジプロピル T、5-アセトキシ-N、N-ジイソプロピル T、5-アセトキシ-N、N-ジアリル T、5-アセトキシ-N-メチル-N-エチル T、5-アセトキシ-N-メチル-N-プロピル T、5-アセトキシ-N-メチル-N-イソプロピル T、5-アセトキシ-N-メチル-N-アリル T、5-アセトキシ-N-エチル-N-プロピル T、5-アセトキシ-N-エチル-N-イソプロピル T、5-アセトキシ-N-エチル-N-アリル T、5-アセトキシ-N-プロピル-N-イソプロピル T、5-アセトキシ-N-プロピル-N-アリル T、5-アセトキシ-N-イソプロピル-N-アリル T、 α -メチル T、N-エチル-N-イソプロピル T、N-メチル-N-ブチル T、2、 α -ジメチル T、 α -N-ジメチル T、 α -メチル-N、N-ジメチル T、 α -エチル T、2-メチル-N、N-ジメチル T、2-メチル-N、N-ジエチル T、1-メチルサイロシン、5-メトキシ- α -メチル T、イボガイン、ハルマリン、7-メトキシ-1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-b-カルボリン (テトラヒドロハルミン)、N、N-ジエチル-D-リゼルガミド (LSD)、6-アリル-N、N-ジエチル-ノルリゼルグ酸 (6-アリル-N、N-ジエチル-ノルリゼルグ酸)、9, 10-ジデヒドロ-N、N、6-トリエチルエルゴリン-8b-カルボキサミド (6, N、N-トリエチル-ノルリゼルグ酸)、9, 10-ジデヒドロ-6-プロピル-N、N-ジエチルエルゴリン-8b-カルボキサミド (6-プロピル-ノルリゼルグ酸)、4-OH-DALT、5-Br-DALT、5-MeO-DALT、4-AcO-DALT、5-F-DALT、5-F-2-Me-DALT、7-Et-DALT、DALT、2-Ph-DALT、5-MeO-2-Me-DALT、他のトリプタミン化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、前駆体、プロドラッグ、代謝産物、誘導体、類似体、同位体置換体、変異体、互変異性体、異性体、もしくは立体異性体 (純粋なもしくは実質的に純粋な個々のエナンチオマーおよび 0% 超の任意のエナンチオマー過剰率を有するエナンチオマー的に濃縮された混合物を含む)、またはそれらの組み合わせ (全ての非晶質形態および多形形態を含む) が挙げられる。

【0140】

実施形態では、化合物がトリプタミンである場合、当技術分野で公知のその環置換誘導体も本発明の実施において有用である。例えば、化合物が DALT である場合、環置換誘導体 (とりわけ、他の既知の誘導体を含む) としては、例えば、その 2-フェニル-、4-アセトキシ-、4-ヒドロキシ-、5-メトキシ-、5-メトキシ-2-メチル-、5-フルオロ-、5-フルオロ-2-メチル-、5-ブromo-、および 7-エチル-誘導体が挙げられる (Klein, 2018)。化合物が別のトリプタミンである場合、上記 (およびその他) などの類似の環置換誘導体は、当業者には容易に理解されよう。

【0141】

当業者であれば、化合物が、例えば、5-HT₂ および / または 5-HT₇ の剤、アゴニストおよび / またはアンタゴニストであるかどうか、ならびに 1 つまたは複数の受容体系に対するそれらの選択性を決定する方法を容易に理解するであろう。例えば、Klein 2018 で入手可能なデータを使用すると、5-HT₇ に対する相対親和性のランク順の上記誘導体は、4-OH-DALT、5-Br-DALT、5-MeO-DALT、4-AcO-DALT、5-F-DALT、5-F-2-Me-DALT である。5-HT₂ に対する相対親和性のランク順では、7-Et-DALT、DALT、2-Ph-D

A L T、5-MeO-2-Me-D A L Tである。当業者であれば、既に公開されているデータまたは本明細書の教示および当業者の一般的な技能に基づいて作成することができるデータに基づいて、本明細書で教示または示唆される任意の化合物のこのような分析およびランク付けを実施する方法を理解するであろう。

【0142】

本発明の実施における使用が企図されるさらに他の向精神性トリプタミンには、6-アリル-N，N-ジエチル-ノルリゼルガミド (A L-L A D)、N，N-ジブチルトリプタミン (他の箇所に記載されている省略表現を使用した「N，N-ジブチル t r y p T」；D B T)、 α ，N-ジメチル T (α ，N-D M T)、6，N，N-トリエチルノルリゼルガミド (E T H-L A D)、3，4-ジヒドロ-7-メトキシ-1-メチルカルボリン (ハルマリン)、7-メトキシ-1-メチルカルボリン (ハルミン)、N，N-ジブチル-4-ヒドロキシ T (4-H O-D B T)、N，N-ジエチル-4-ヒドロキシ T (4-H O-D E T)、N，N-ジイソプロピル-4-ヒドロキシ T (4-H O-D i P T)、N，N-ジメチル-4-ヒドロキシ T (4-H O-D M T)、N，N-ジメチル-5-ヒドロキシ T (5-H O-D M T、プロホテニン)、N，N-ジプロピル-4-ヒドロキシ T (4-H O-D P T)、N-エチル-4-ヒドロキシ-N-メチル T (4-H O-M E T)、4-ヒドロキシ-N-イソプロピル-N-メチル T (4-H O-M i P T)、4-ヒドロキシ-N，N-テトラメチレン-T (4-H O-p y r-T)、12-メトキシイボガミン (イボガイン)、N-ブチル-N-メチル T (M B T)、N，N-ジイソプロピル-4，5-メチレンジオキシ T (4，5-M D O-D i P T)、N，N-ジイソプロピル-5，6-メチレンジオキシ T (5，6-M D O-D i P T)、N，N-ジメチル-4，5-メチレンジオキシ T (4，5-M D O-D M T)、N，N-ジメチル-5，6-メチレンジオキシ T (5，6-M D O-D M T)、N-イソプロピル-N-メチル-5，6-メチレンジオキシ T (5，6-M D O-M i P T)、N，N-ジエチル-2-メチル T (2-M e-D E T)、2，N，N-トリメチル T (2-M e-D M T)、N-アセチル-5-メトキシ T (メラトニン)、N，N-ジエチル-5-メトキシ T (5-M e O-D E T)、N，N-ジイソプロピル-5-メトキシ T (5-M e O-D i P T)、N-イソプロピル-4-メトキシ-N-メチル T (4-M e O-M i P T)、N-イソプロピル-5-メトキシ-N-メチル T (5-M e O-M i P T)、5，6-ジメトキシ-N-イソプロピル-N-メチル T (5，6-M e O-M i P T)、5-メトキシ-N，N-テトラメチレン T (5-M e O-p y r-T)、6-メトキシ-1-メチル-1，2，3，4-テトラヒドロカルボリン (6-M e O-T H H)、5-メトキシ-2，N，N-トリメチル T (5-M e O-T M T)、N，N-ジメチル-5-メチルチオ T (5-M e S-D M T)、N-イソプロピル-N-メチル-T (M i P T)、6-プロピルノルリゼルガミド (P R O-L A D)、N，N-テトラメチレン T (p y r-T)、トリプタミン (T)、7-メトキシ-1-メチル-1，2，3，4-テトラヒドロカルボリン (テトラヒドロハルミン)、もしくは α ，N-ジメチル-5-メトキシ T (α ，N，O-T M S)、またはその薬学的に許容される異性体、塩、エステル、水和物、溶媒和物、多形、プロドラッグ、同位体置換体、もしくは代謝産物、またはそれらの組み合わせが含まれる。全体が参照により本明細書に組み込まれる、ShulginおよびShulgin、T I H K A L : T h e C o n t i n u a t i o n、T r a n s f o r m P r e s s (1997)を参照されたい。サイケデリックトリプタミンの追加の例は、当業者に公知の多数の参考文献 (例えば、A r a u j o 2015)に見出すことができる。

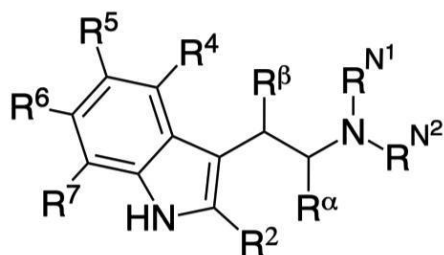
【0143】

本発明の一部の向精神性トリプタミンは真菌源から得ることができるが、他の開示されたトリプタミン化合物は多数の他の植物および植物源から得ることができることは容易に理解されよう。例えば、N，N-D M Tは、数ある供給源の中でも、クサヨシ属 (P h a l a r i s)、デロスベルマ属 (D e l o s p e r m a)、アカシア属 (A c a c i a)、ヌスビトハギ属 (D e s m o d i u m)、ミモザ属 (M i m o s a)、ビロラ属 (V i r o l a)、およびボチヨウジ属 (P s y c h o t r i a)の種から抽出され得る。

【0144】

実施形態では、トリプタミンは、以下の構造（式中、 R^{N1} 、 R^{N2} 、 R^α 、 R^β 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、および R^7 は、本明細書に教示される通りであり、当技術分野で一般的に理解される通りである）：

【化1】



を有する置換トリプタミンであろう。

【0145】

例えば、一部の実施形態では、 R^{N1} 、 R^{N2} 、 R^α 、 R^β 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、および R^7 は独立して、水素、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、ホスホリルオキシ、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル（独立してまたは窒素で閉じた環）、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニル（独立してまたは窒素で閉じた環）、アリール、またはヘテロシクリルであり、これらのいずれも、重水素、ハロゲン、アルキル、アルキルエステル、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボキシ、ホルミル、アリール、アリールオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミド、アルキルアミド、チオール、チオアルキル、チオアリール、アルキルスルホニル、アルキルカルバモイル、アリールカルバモイル、ニトロ、シアノ、硝酸、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-C(O)H$ 、 $-O-SO_2OH$ 、 $-O-C(O)NH_2$ 、および $-SONH$ によって1つまたは複数の位置で場合により置換されている。さらに、本発明の実施において有用なトリプタミンはまた、それらの任意の塩、異性体（構造異性体および立体異性体、例えばエナンチオマーを含む）、前駆体、プロドラッグ、代謝産物、誘導体、類似体、同位体置換体、もしくは変異体、またはそれらの組み合わせも必ず含む。

【0146】

実施形態では、トリプタミンは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、またはアリール基のいずれかでN置換されたトリプタミンであり、実施形態では、トリプタミン、N-メチルトリプタミン、N-エチルトリプタミン、N-プロピルトリプタミン、N-イソプロピルトリプタミン、N-アリルトリプタミン、N,N-ジメチルトリプタミン、N,N-ジエチルトリプタミン、N,N-ジプロピルトリプタミン、N,N-ジイソプロピルトリプタミン、N,N-ジアリルトリプタミン、N-メチル-N-エチルトリプタミン、N-メチル-N-プロピルトリプタミン、N-メチル-N-イソプロピルトリプタミン、N-メチル-N-アリルトリプタミン、N-エチル-N-プロピルトリプタミン、N-エチル-N-イソプロピルトリプタミン、N-エチル-N-アリルトリプタミン、N-プロピル-N-イソプロピルトリプタミン、N-プロピル-N-アリルトリプタミン、およびN-イソプロピル-N-アリルトリプタミンを含み得る。

【0147】

一部の実施形態では、本発明のトリプタミンは、「複合トリプタミン（complex tryptamine）」または他のインドールアミンであり、（化学クラスは当技術分野で通常知られており、当技術分野で一般的に知られているような少なくともそのような例示的な化合物、ならびにその類似体および誘導体を含む）エルゴリンおよびエルゴリンアルカロイド（リゼルガミド、エルゴペプチンまたはエルゴペプチド、およびクラビンなどのエルゴリン誘導体を含む；カベルゴリン、ベルゴリド、およびリスリドなどの合成エルゴリン誘導体を含む）、天然および合成イボガインアルカロイド、ならびに例えば、バニステリオプシス・カーピ（*Banisteriopsis caapi*）およびペガヌ

ム・ハルマラ (P e g a n u m h a r m a l a) 由来のハルミン、ハルマン、ノルハルミン、ハルマリン、ペルロリジン、ハルモール、および他のベータカルボリンを含む他の植物アルカロイド、または本発明の実施においてトリプタミンと組み合わせて使用されるとトリプタミンの薬学的有効性を増強するような他のモノアミン酸化酵素阻害剤 (M A O I) のような非限定的な例を含む。したがって、トリプタミンまたは複合トリプタミンが経口的に摂取される一部の実施形態、および一部の好ましい実施形態では (特に、このようなトリプタミンが経口的に活性でない場合)、M A O I は、当業者に公知のように、トリプタミンまたは複合トリプタミンの経口活性を提供するための投薬量で、組成物または治療的組み合わせにおける追加の活性剤となる。

【0148】

当業者に容易に明らかであろう「フェネチルアミン (p h e n e t h y l a m i n e s)」の非限定的な例としては、 α -エチル-3, 4, 5-トリメトキシフェネチルアミン (または省略表現については、「P E A」が「フェネチルアミン」を指す「 α -エチル-3, 4, 5-トリメトキシP E A」; A E M)、4-アリルオキシ-3, 5-ジメトキシP E A (A L)、2, 5-ジメトキシ-4-メチル-チオアンフェタミン (または省略表現については、「A」が「アンフェタミン」を表す「2, 5-ジメトキシ-4-メチル-チオA」; A L E P H)、2, 5-ジメトキシ-4-エチルチオA (A L E P H-2)、2, 5-ジメトキシ-4-イソプロピルチオA (A L E P H-4)、2, 5-ジメトキシ-4-フェニルチオA (A L E P H-6)、2, 5-ジメトキシ-4-プロピルチオA (A L E P H-7)、2, 5-ジメトキシ- α -エチル-4-メチルP E A (A R I A D N E)、3, 4-ジエトキシ-5-メトキシP E A (A S B)、4-ブトキシ-3, 5-ジメトキシ-P E A (B)、2, 5-ジメトキシ-4, N-ジメチルA (B E A T R I C E)、2, 5-ビスメチルチオ-4-メチルA (B I S-T O M)、4-プロモ-2, 5, β -トリメトキシP E A (B O B)、2, 5, β -トリメトキシ-4-メチルP E A (B O D)、 β -メトキシ-3, 4-メチレンジオキシP E A (B O H)、2, 5-ジメトキシ- β -ヒドロキシ-4-メチルP E A (B O H D)、3, 4, 5, β -テトラメトキシP E A (B O M)、4-プロモ-3, 5-ジメトキシA (4-Br-3, 5-DMA)、2-プロモ-4, 5-メチレンジオキシA (2-Br-4, 5-MDA)、4-プロモ-2, 5-ジメトキシ-P E A (2C-B)、2-(4-プロモ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロフロ[2, 3-f][1]ベンゾフラン-8-イル)エタンアミン (2C-B-F L Y)、4-ベンジルオキシ-3, 5-ジメトキシA (3C-BZ)、4-クロロ-2, 5-ジメトキシ-P E A (2C-C)、2, 5-ジメトキシ-4-メチル-P E A (2C-D)、2, 5-ジメトキシ-4-エチル-P E A (2C-E)、3, 5-ジメトキシ-4-エトキシA (3C-E)、2, 5-ジメトキシ-4-フルオロP E A (2C-F)、2, 5-ジメトキシ-3, 4-ジメチルP E A (2C-G)、2, 5-ジメトキシ-3, 4-トリメチレンP E A (2C-G-3)、2, 5-ジメトキシ-3, 4-テトラメチレン-P E A (2C-G-4)、3, 4-ノルボルニル-2, 5-ジメトキシP E A (2C-G-5)、1, 4-ジメトキシナフチル-2-エチルアミン (2C-G-N)、2, 5-ジメトキシP E A (2C-H)、4-ヨード-2, 5-ジメトキシP E A (2C-I)、2, 5-ジメトキシ-4-ニトロ-P E A (2C-N)、2, 5-ジメトキシ-4-イソプロポキシP E A (2C-O-4)、2, 5-ジメトキシ-4-プロピルP E A (2C-P)、4-シクロプロピルメトキシ-3, 5-ジメトキシP E A (C P M)、2, 5-ジメトキシ-4-メチルセレノP E A (2C-S E)、2, 5-ジメトキシ-4-メチルチオP E A (2C-T)、2, 5-ジメトキシ-4-エチルチオP E A (2C-T-2)、2, 5-ジメトキシ-4-イソプロピルチオP E A (2C-T-4)、2, 6-ジメトキシ-4-イソプロピルチオP E A (p s i-2C-T-4)、2, 5-ジメトキシ-4-プロピルチオP E A (2C-T-7)、4-シクロプロピルメチルチオ-2, 5-ジメトキシP E A (2C-T-8)、4-(t)-ブチルチオ-2, 5-ジメトキシ-P E A (2C-T-9)、2, 5-ジメトキシ-4-(2-メトキシエチルチオ)P E A (2C-T-13)、4-シクロプロピルチオ-2, 5-ジメトキシP E A (2C-T-15)

10

20

30

40

50

、4-(s)-ブチルチオ-2, 5-ジメトキシPEA (2C-T-17)、2, 5-ジメトキシ-4-(2-フルオロエチルチオ)PEA (2C-T-21)、3, 5-ジメトキシ-4-トリジュウテロメチルPEA (4-D)、 β , β -ジジュウテロ-3, 4, 5-トリメトキシPEA (β -D)、3, 5-ジメトキシ-4-メチル-PEA (DESOXY)、2, 4-ジメトキシA (2, 4-DMA)、2, 5-ジメトキシA (2, 5-DMA)、3, 4-ジメトキシA (3, 4-DMA)、2-(2, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル)シクロプロピルアミン (DMCPA)、3, 4-ジメトキシ- β -ヒドロキシPEA (DME)、2, 5-ジメトキシ-3, 4-メチレンジオキシA (DMMDA)、2, 3-ジメトキシ-4, 5-メチレンジオキシA (DMMDA-2)、3, 4-ジメトキシPEA (DMPEA)、4-アミル-2, 5-ジメトキシA (DOAM)、4-ブromo-2, 5-ジメトキシA (DOB)、4-ブチル-2, 5-ジメトキシA (DOBU)、4-クロロ-2, 5-ジメトキシA (DOC)、2, 5-ジメトキシ-4-(2-フルオロエチル)A (DOEF)、2, 5-ジメトキシ-4-エチルA (DOET)、4-ヨード-2, 5-ジメトキシA (DOI)、2, 5-ジメトキシ-4-メチルA (DOM(STP))、2, 6-ジメトキシ-4-メチルA (psi-DOM)、2, 5-ジメトキシ-4-ニトロA (DON)、2, 5-ジメトキシ-4-プロピルA (DOPR)、3, 5-ジメトキシ-4-エトキシPEA (E)、2, 4, 5-トリエトキシA (EEE)、2, 4-ジエトキシ-5-メトキシA (EEM)、2, 5-ジエトキシ-4-メトキシA (EME)、4, 5-ジメトキシ-2-エトキシA (EMM)、2-エチルアミノ-1-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)ブタン (ETHYL-J)、2-エチルアミノ-1-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)ペンタン (ETHYL-K)、6-(2-アミノプロピル)-5-メトキシ-2-メチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン (F-2)、6-(2-アミノプロピル)-2, 2-ジメチル-5-メトキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン (F-22)、N-ヒドロキシ-N-メチル-3, 4-メチレンジオキシA (FLEA)、2, 5-ジメトキシ-3, 4-(トリメチレン)A (G-3)、2, 5-ジメトキシ-3, 4-(テトラメチレン)A (G-4)、3, 6-ジメトキシ-4-(2-アミノプロピル)ベンゾノルボルナン (G-5)、2, 5-ジメトキシ-3, 4-ジメチルA (GANESHA)、1, 4-ジメトキシナフチル-2-イソプロピルアミン (G-N)、2, 5-ジメトキシ-4-エチルチオ-N-ヒドロキシPEA (HOT-2)、2, 5-ジメトキシ-N-ヒドロキシ-4-(n)-プロピルチオPEA (HOT-7)、4-(s)-ブチルチオ-2, 5-ジメトキシ-N-ヒドロキシPEA (HOT-17)、2, 5-ジメトキシ-N, N-ジメチル-4-ヨードA (IDNNA)、2, 3, 4-トリメトキシPEA (IM)、3, 5-ジメトキシ-4-イソプロポキシPEA (IP)、5-エトキシ-2-メトキシ-4-メチルA (IRIS)、2-アミノ-1-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)ブタン (J, BDB)、3-メトキシ-4, 5-メチレンジオキシPEA (LOPHOPHINE)、3, 4, 5-トリメトキシPEA (M)、4-メトキシA (4-MA, PMA)、2, N-ジメチル-4, 5-メチレンジオキシA (MADAM-6)、3, 5-ジメトキシ-4-メタリルオキシPEA (MAL)、3, 4-メチレンジオキシA (MDA)、N-アリル-3, 4-メチレンジオキシA (MDAL)、N-ブチル-3, 4-メチレンジオキシA (MDBU)、N-ベンジル-3, 4-メチレンジオキシA (MDBZ)、N-シクロプロピルメチル-3, 4-メチレンジオキシA (MDCPM)、N, N-ジメチル-3, 4-メチレンジオキシA (MDDM)、N-エチル-3, 4-メチレンジオキシA (MDE)、N-(2-ヒドロキシエチル)-3, 4-メチレンジオキシA (MDHOET)、N-イソプロピル-3, 4-メチレンジオキシA (MDIP)、N-メチル-3, 4-メチレンジオキシA (MDMA)、3, 4-エチレンジオキシ-N-メチルA (MDMC)、N-メトキシ-3, 4-メチレンジオキシA (MDMEO)、N-(2-メトキシエチル)-3, 4-メチレンジオキシA (MDMEOET)、3, 4-メチレンジオキシ- α , α , N-トリメチルPEA (MDMP)、N-ヒドロキシ-3, 4-メチレンジオキシA (MDOH)、3, 4-メチレンジオキシPEA (MDPEA)、 α , α -ジメチル-3, 4-メチレンジオキシPEA

10

20

30

40

50

(MDPH)、3,4-メチレンジオキシ-N-プロパルギルA(MDPL)、3,4-メチレンジオキシ-N-プロピルA(MDPR)、3,4-ジメトキシ-5-エトキシPEA(ME)、4,5-エチレンジオキシ-3-メトキシA(MEDA)、4,5-ジエトキシ-2-メトキシA(MEE)、2,5-ジメトキシ-4-エトキシA(MEM)、4-エトキシ-3-メトキシPEA(MEPEA)、5-ブromo-2,4-ジメトキシA(META-DOB)、2,4-ジメトキシ-5-メチルチオA(META-DOT)、2,5-ジメトキシ-N-メチルA(メチル-DMA)、4-ブromo-2,5-ジメトキシ-N-メチルA(METHYL-DOB)、2-メチルアミノ-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)ブタン(METHYL-J、MBDB)、2-メチルアミノ-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)ペンタン(METHYL-K)、4-メトキシ-N-メチルA(METHYL-MA、PMMMA)、2-メトキシ-N-メチル-4,5-メチレンジオキシA(METHYL-MMDA-2)、3-メトキシ-4,5-メチレンジオキシA(MMDA)、2-メトキシ-4,5-メチレンジオキシA(MMDA-2)、2-メトキシ-3,4-メチレンジオキシA(MMDA-3a)、4-メトキシ-2,3-メチレンジオキシA(MMDA-3b)、2,4-ジメトキシ-5-エトキシA(MME)、3,4-ジメトキシ-5-(n)-プロポキシPEA(MP)、2,5-ジメトキシ-4-(n)-プロポキシA(MPM)、4,5-ジメトキシ-2-メチルチオA(ORTHO-DOT)、3,5-ジメトキシ-4-プロポキシPEA(P)、3,5-ジメトキシ-4-フェネチルオキシPEA(PE)、PEA(PEA)、3,5-ジメトキシ-4-(2-プロピニルオキシ)PEA(ROPYNYL)、3,5-ジエトキシ-4-メトキシPEA(SB)、2,3,4,5-テトラメトキシA(TA)、4-エトキシ-3-エチルチオ-5-メトキシPEA(3-TASB)、3-エトキシ-4-エチルチオ-5-メトキシPEA(4-TASB)、3,4-ジエトキシ-5-メチルチオPEA(5-TASB)、4-(n)-ブチルチオ-3,5-ジメトキシPEA(TB)、4-エトキシ-5-メトキシ-3-メチルチオPEA(3-TE)、3,5-ジメトキシ-4-エチルチオPEA(TE、4-TE)、3,4-ジメトキシ-2-メチルチオPEA(2-TIM)、2,4-ジメトキシ-3-メチルチオPEA(3-TIM)、2,3-ジメトキシ-4-メチルチオPEA(4-TIM)、3,4-ジメトキシ-5-メチルチオPEA(3-TM)、3,5-ジメトキシ-4-メチルチオPEA(4-TM)、3,4,5-トリメトキシA(TMA)、2,4,5-トリメトキシA(TMA-2)、2,3,4-トリメトキシA(TMA-3)、2,3,5-トリメトキシA(TMA-4)、2,3,6-トリメトキシA(TMA-5)、2,4,6-トリメトキシA(TMA-6)、4,5-ジメトキシ-3-エチルチオPEA(3-TME)、3-エトキシ-5-メトキシ-4-メチルチオPEA(4-TME)、3-エトキシ-4-メトキシ-5-メチルチオPEA(5-TME)、3,4-メチレンジオキシ-2-メチルチオA(2-T-MMDA-3a)、2-メトキシ-4,5-メチレン-チオオキシA(4-T-MMDA-2)、2,4,5-トリメトキシPEA(TMPEA)、4-エチル-5-メトキシ-2-メチルチオA(2-TOET)、4-エチル-2-メトキシ-5-メチルチオA(5-TOET)、5-メトキシ-4-メチル-2-メチルチオA(2-TOM)、2-メトキシ-4-メチル-5-メチルチオA(5-TOM)、2-メトキシ-4-メチル-5-メチルスルフィニルA(TOMSO)、3,5-ジメトキシ-4-プロピルチオPEA(TP)、3,4,5-トリエトキシPEA(TRIS)、3-エトキシ-5-エチルチオ-4-メトキシPEA(3-TSB)、3,5-ジエトキシ-4-メチルチオPEA(4-TSB)、3,4-ジエトキシ-5-エチルチオPEA(3-T-TRIS)、3,5-ジエトキシ-4-エチルチオPEA(4-T-TRIS)、(R)-2,5-ジメトキシ-4-ヨードA(R-DOI)、またはそれらの薬学的に許容される異性体、塩、エステル、水和物、多形、溶媒和物、プロドラッグ、同位体置換体、もしくは代謝産物、またはそれらの組み合わせが挙げられる。全体が参照により本明細書に組み込まれる、ShulginおよびShulgin、PIHKAL:A Chemical Love Story

10

20

30

40

50

y、Transform Press (1994) を参照されたい。

【0149】

一部の実施形態では、本発明の実施において有用なフェネチルアミンは、「NBOMe」、「25-NB」、または「25x-NBx」化合物として知られる「2C」または「2C-x」ファミリーから誘導される置換フェネチルアミンであろう。このような化合物は、例えば、極めて強力な比較的选择的な5-HT_{2A}アゴニストとして作用し得る。理論に拘束されるものではなく、例外が存在することを理解した上で、その一部を以下に列挙すると、NBOMe化合物は、一般に、フェニル環の2位および5位にメトキシ基を有し、フェニル環の4位にハロゲンまたはアルキル基などの置換を有し、N-ベンジル環の2位にメトキシまたは他の置換（例えば、ヒドロキシル、フルオロ）を有する、N-ベン

10

20

【0150】

本発明の実施において有用な「NBOMe化合物(NBOMe compounds)」の非限定的な例としては、N-ベンジル-1-(2,5-ジメトキシ-4-ブロモフェニル)-2-アミノエタン(25B-NB)、N-ベンジル-1-(2,5-ジメトキシ-4-クロロフェニル)-2-アミノエタン(25C-NB)、N-ベンジル-1-(2,5-ジメトキシ-4-ヨードフェニル)-2-アミノエタン(25I-NB)、N-[(チオフェン-2-イル)メチル]-1-(2,5-ジメトキシ-4-ヨードフェニル)-2-アミノエタン(25I-NMeTh)、N-[(ピリジン-2-イル)メチル]-1-(2,5-ジメトキシ-4-ブロモフェニル)-2-アミノエタン(25B-NMePyrr)、N-[(フラン-2-イル)メチル]-1-(2,5-ジメトキシ-4-ヨードフェニル)-2-アミノエタン(25I-NMeFur)、N-[(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル]-1-(2,5-ジメトキシ-4-ヨードフェニル)-2-アミノエタン(25I-NMeTHF)、N-(2-フルオロベンジル)-1-(2,5-ジメトキシ-4-ブロモフェニル)-2-アミノエタン(25B-NBF)、N-(2-ヒドロキシベンジル)-1-(2,5-ジメトキシ-4-ブロモフェニル)-2-アミノエタン(25B-NBOH)、N-(2-メトキシベンジル)-1-(2,5-ジメトキシ-4-ブロモフェニル)-2-アミノエタン(25B-NBOMe)、N-(2,3-ジメトキシベンジル)-1-(2,5-ジメトキシ-4-ブロモフェニル)-2-アミノエタン(25B-NB23DM)、N-(2,5-ジメトキシベンジル)-1-(2,5-ジメトキシ-4-ブロモフェニル)-2-アミノエタン(25B-NB25DM)、N-[(ベンゾフラン-7-イル)メチル]-1-(2,5-ジメトキシ-4-ブロモフェニル)-2-アミノエタン(25B-NMe7BF)、N-[(2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル)メチル]-1-(2,5-ジメトキシ-4-ブロモフェニル)-2-アミノエタン(25B-NMe7DHBf)、N-[(ベンゾチオフェン-7-イル)メチル]-1-(2,5-ジメトキシ-4-ブロモフェニル)-2-アミノエタン(25B-NMe7BT)、N-[(ベンゾオキサゾール-7-イル)メチル]-1-(2,5-ジメトキシ-4-ブロモフェニル)-2-アミノエタン(25B-NMe7Box)、N-[(インドール-7-イル)メチル]-1-(2,5-ジメトキシ-4-ブロモフェニル)-2-アミノエタン(25B-NMe7Ind)、N-[(インダゾール-7-イル)メチル]-1-(2,5-ジメトキシ-4-ブロモフェニル)-2-アミノエタン(

30

40

50

25B-NMe7Indz)、N-[(ベンゾイミダゾール-7-イル) メチル] -1-
 (2, 5-ジメトキシ-4-ブロモフェニル) -2-アミノエタン (25B-NMe7B
 im)、N-[(2-フルオロエトキシ) ベンジル] -1- (2, 5-ジメトキシ-4-
 ブロモフェニル) -2-アミノエタン (FECIMBI-36)、N-(2-メトキシベン
 ジル) -1- (2, 5-ジメトキシ-4-ブロモフェニル) -2-アミノエタン (DO
 B-NBOMe)、N-(3-メトキシベンジル) -1- (2, 5-ジメトキシ-4-クロ
 ロフェニル) -2-アミノエタン (25C-NB3OMe)、N-(4-メトキシベン
 ジル) -1- (2, 5-ジメトキシ-4-クロロフェニル) -2-アミノエタン (25C
 -NB4OMe)、N-(3, 4, 5-トリメトキシベンジル) -1- (2, 5-ジメト
 キシ-4-クロロフェニル) -2-アミノエタン (C30-NBOMe)、N-(2-フル
 オロベンジル) -1- (2, 5-ジメトキシ-4-クロロフェニル) -2-アミノエタ
 ン (25C-NBF)、N-(2-クロロベンジル) -1- (2, 5-ジメトキシ-4-
 クロロフェニル) -2-アミノエタン (25C-NBCL)、N-(2-ヒドロキシベン
 ジル) -1- (2, 5-ジメトキシ-4-クロロフェニル) -2-アミノエタン (25C
 -NBOH)、N-(2-メトキシベンジル) -1- (2, 5-ジメトキシ-4-クロロ
 フェニル) -2-アミノエタン (25C-NBOMe)、N-(2-エトキシベンジル)
 -1- (2, 5-ジメトキシ-4-クロロフェニル) -2-アミノエタン (25C-NB
 OEt)、N-(2-イソプロポキシベンジル) -1- (2, 5-ジメトキシ-4-クロ
 ロフェニル) -2-アミノエタン (25C-NBOiPr)、N-(2-メトキシベンジ
 ル) -1- (2, 5-ジメトキシ-4-フルオロフェニル) -2-アミノエタン (25F
 -NBOMe)、N-(2-ヒドロキシベンジル) -1- (2, 5-ジメトキシ-4-シ
 アノフェニル) -2-アミノエタン (25CN-NBOH)、N-(2-メトキシベンジ
 ル) -1- (2, 5-ジメトキシ-4-シアノフェニル) -2-アミノエタン (25CN
 -NBOMe)、N-(2-メトキシベンジル) -1- (2, 5-ジメトキシ-4-メチ
 ルフェニル) -2-アミノエタン (25D-NBOMe)、N-(2-ヒドロキシベンジ
 ル) -1- (2, 5-ジメトキシ-4-メチルフェニル) -2-アミノエタン (25D-
 NBOH)、N-(2-メトキシベンジル) -1- (2, 5-ジメトキシ-4-エチルフ
 エニル) -2-アミノエタン (25E-NBOMe)、N-(2-ヒドロキシベンジル)
 -1- (2, 5-ジメトキシ-4-エチルフェニル) -2-アミノエタン (25E-NB
 OH)、N-(2-メトキシベンジル) -1- (2, 5-ジメトキシ-3, 4-ジメチル
 フェニル) -2-アミノエタン (25G-NBOMe)、N-(2-メトキシベンジル)
 -1- (2, 5-ジメトキシフェニル) -2-アミノエタン (25H-NBOMe)、N
 -(3, 4-メチレンジオキシベンジル) -1- (2, 5-ジメトキシ-4-ヨードフ
 エニル) -2-アミノエタン (25I-NB34MD)、N-(3-メトキシベンジル)
 -1- (2, 5-ジメトキシ-4-ヨードフェニル) -2-アミノエタン (25I-NB
 3OMe)、N-(4-メトキシベンジル) -1- (2, 5-ジメトキシ-4-ヨードフ
 エニル) -2-アミノエタン (25I-NB4OMe)、N-(2-フルオロベンジル)
 -1- (2, 5-ジメトキシ-4-ヨードフェニル) -2-アミノエタン (25I-NB
 F)、N-(2-ブロモベンジル) -1- (2, 5-ジメトキシ-4-ヨードフェニル)
 -2-アミノエタン (25I-NBBR)、N-[2-(トリフルオロメチル) ベンジル
] -1- (2, 5-ジメトキシ-4-ヨードフェニル) -2-アミノエタン (25I-N
 BTFM)、N-(2, 3-メチレンジオキシベンジル) -1- (2, 5-ジメトキシ-
 4-ヨードフェニル) -2-アミノエタン (25I-NBMD)、N-(2, 3-メチレ
 ンジオキシベンジル) -1- (2, 5-ジメトキシ-4-ブロモフェニル) -2-アミノ
 エタン (25B-NBMD)、N-(2, 3-メチレンジオキシベンジル) -1- (2,
 5-ジメトキシ-4-クロロフェニル) -2-アミノエタン (25C-NBMD)、N-
 (2, 3-メチレンジオキシベンジル) -1- (2, 5-ジメトキシ-4-メチルフェ
 ニル) -2-アミノエタン (25D-NBMD)、N-(2-ヒドロキシベンジル) -1-
 (2, 5-ジメトキシ-4-ヨードフェニル) -2-アミノエタン (25I-NBOH)
 、N-(2-メトキシベンジル) -1- (2, 5-ジメトキシ-4-ヨードフェニル) -

10

20

30

40

50

2-アミノエタン (25I-NBOMe)、N-(2-メトキシベンジル)-1-(2, 5-ジメトキシ-4-ヨードフェニル)-2-アミノエタン (DOI-NBOMe)、N-[2-(ヒドロキシメチル)ベンジル]-1-(2, 5-ジメトキシ-4-ヨードフェニル)-2-アミノエタン (25I-NBMeOH)、N-[2-(カルバモイル)ベンジル]-1-(2, 5-ジメトキシ-4-ヨードフェニル)-2-アミノエタン (25I-NBAme)、N-[(2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル)メチル]-1-(2, 5-ジメトキシ-4-ヨードフェニル)-2-アミノエタン (25I-NMe7DHB F)、N-[(1-ヒドロキシナフタレン-2-イル)メチル]-1-(2, 5-ジメトキシ-4-ヨードフェニル)-2-アミノエタン (25I-N2Nap1OH)、N-[(3-メトキシチオフェン-2-イル)メチル]-1-(2, 5-ジメトキシ-4-ヨードフェニル)-2-アミノエタン (25I-N3MT2M)、N-[(4-メトキシチオフェン-3-イル)メチル]-1-(2, 5-ジメトキシ-4-ヨードフェニル)-2-アミノエタン (25I-N4MT3M)、N-(2-メトキシベンジル)-1-(2, 5-ジメトキシ-4-イソプロピルフェニル)-2-アミノエタン (25iP-NBOMe)、N-(2-メトキシベンジル)-1-(2, 5-ジメトキシ-4-ニトロフェニル)-2-アミノエタン (25N-NBOMe)、N-(2-メトキシベンジル)-1-(2, 5-ジメトキシ-4-プロピルフェニル)-2-アミノエタン (25P-NBOMe)、N-(2-ヒドロキシベンジル)-1-(2, 5-ジメトキシ-4-プロピルフェニル)-2-アミノエタン (25P-NBOH)、N-(2-メトキシベンジル)-1-[2, 5-ジメトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-アミノエタン (25TFM-NBOMe)、N-(2-メトキシベンジル)-1-[2, 5-ジメトキシ-4-(メチルチオ)フェニル]-2-アミノエタン (25T-NBOMe)、N-(2-メトキシベンジル)-1-[2, 5-ジメトキシ-4-(エチルチオ)フェニル]-2-アミノエタン (25T2-NBOMe)、N-(2-メトキシベンジル)-1-[2, 5-ジメトキシ-4-(イソプロピルチオ)フェニル]-2-アミノエタン (25T4-NBOMe)、N-(2-メトキシベンジル)-1-[2, 5-ジメトキシ-4-(プロピルチオ)フェニル]-2-アミノエタン (25T7-NBOMe)、N-(2-ヒドロキシベンジル)-1-[2, 5-ジメトキシ-4-(プロピルチオ)フェニル]-2-アミノエタン (25T7-NBOH)、N-(2-メトキシベンジル)-1-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-アミノエタン (NBOMe-メスカリン)、N-(2-メトキシベンジル)-1-(3, 5-ジメトキシ-4-エトキシフェニル)-2-アミノエタン (NBOMe-エスカリン)、N-(2-メトキシベンジル)-1-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-2-アミノエタン (MDPEA-NBOMe)、N-ベンジル-1-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-2-アミノプロパン (MDBZ)、N-(2-クロロベンジル)-1-フェニル-2-アミノプロパン (クロベンゾレックス)、N-(2-メトキシベンジル)-1-(4-エチルフェニル)-2-アミノプロパン (4-EA-NBOMe)、N-(2-メトキシベンジル)-1-(ベンゾフラン-5-イル)-2-アミノプロパン (5-APB-NBOMe)、N-[1-(2-メトキシフェニル)エチル]-2, 5-ジメトキシ-4-ブromo-PEA (25B-N1POMe)、2-フェニル-2-[2-(2, 5-ジメトキシ-4-ブromoフェニル)エチルアミノ]アセトニトリル (2C-B-AN)、N-[(3-ブromo-2, 5-ジメトキシ-ビシクロ[4, 2, 0]オクタ-1, 3, 5-トリエン-7-イル)メチル]-1-(2-メトキシフェニル)メタンアミン (2CBCB-NBOMe)、N-(2-メトキシベンジル)-1-(8-ブromo-2, 3, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[1, 2-b:4, 5-b']ジフラン-4-イル)-2-アミノエタン (2CBFly-NBOMe)、N-(2-ヒドロキシベンジル)-1-(8-ブromoベンゾ[1, 2-b:4, 5-b']ジフラン-4-イル)-2-アミノエタン (2C-B-DragonFLY-NBOH)、N-(2-エトキシ-5-クロロベンジル)-1-(8-ブromo-2, 3, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[1, 2-b:4, 5-b']ジフラン-4-イル)-2-アミノエタン (2C-B-FLY-NB2EtO5Cl)、(S, S)-2-(2, 5-ジメトキシ-4-ブromoベ

ンジル) - 6 - (2-メトキシフェニル) ピペリジン (DMBMPP)、2 - { [2 - (4-ブromo-2, 5-ジメトキシフェニル) エチル] アミノ} - 1 - (ピペリジン-1-イル) エタノン (25B-NAcPip)、1, 3-ジメチル-7 - {2 - [1 - (2, 5-ジメトキシ-4-クロロフェニル) プロパン-2-イルアミノ] エチル} プリン-2, 6-ジオン (ZDCM-04)、3 - [2 - (2-メトキシベンジルアミノ) エチル] - 1H-キナゾリン-2, 4-ジオン (RH-34)、N - (2-メトキシベンジル) - 5-メトキシT (5MT-NBOMe)、N - [(3-メトキシチオフエン-2-イル) メチル] - 1 - (2, 5-ジメトキシ-4-ヨードフェニル) - 2-アミノエタン (25I-N3MT2M)、N - [(4-メトキシチオフエン-3-イル) メチル] - 1 - (2, 5-ジメトキシ-4-ヨードフェニル) - 2-アミノエタン (25I-N4MT3M)、およびN - (2-メトキシベンジル) - 1 - (2, 5-ジメトキシ-4-イソプロピルフェニル) - 2-アミノエタン (25iP-NBOMe) が挙げられる。

10

【0151】

一部の実施形態では、本発明の実施において有用なフェネチルアミンは、4-置換-2, 5-ジメトキシアンフェタミンまたは「DOx」化合物のクラスの α -メチル置換フェネチルアミン、すなわち置換アンフェタミンであろう。理論に拘束されるものではないが、DOx化合物は、一般に、フェニル環の2位および5位にメトキシ基を有し、フェニル環の4位にアルキルまたはハロゲンなどの置換基を有する。このような化合物は、高度に選択的な5-HT_{2A}、5-HT_{2B}および/または5-HT_{2C}受容体部分アゴニストである強力かつ持続性の高い剤であり得る。本発明の実施において有用な「DOx化合物 (DOx compounds)」の非限定的な例としては、2, 5-ジメトキシ-4-アミルアンフェタミン (または省略表現については、「A」が「アンフェタミン」を表す「2, 5-ジメトキシ-4-アミルA」; DOAM)、2, 5-ジメトキシ-4-ブromoA (DOB)、2, 5-ジメトキシ-4-ブチルA (DOBU)、2, 5-ジメトキシ-4-クロロA (DOC)、2, 5-ジメトキシ-4-エトキシA (MEM)、2, 5-ジメトキシ-4-(メトキシメチル) A (DOMOM)、2, 5-ジメトキシ-4-(エトキシメチル) A (DOMOE)、2, 5-ジメトキシ-4-エチルA (DOET)、2, 5-ジメトキシ-4-エチル-チオA (Aleph-2)、2, 5-ジメトキシ-4-フルオロA (DOF)、2, 5-ジメトキシ-4-(2-フルオロエチル) A (DOEF)、2, 5-ジメトキシ-4-(3-フルオロプロピル) A (DOPF)、2, 5-ジメトキシ-4-ヨードA (DOI)、2, 5-ジメトキシ-4-イソプロピルチオA (Aleph-4)、2, 5-ジメトキシ-4-メチルA (DOM)、2, 5-ジメトキシ-4-メチルチオA (Aleph-1)、2, 5-ジメトキシ-4-ニトロA (DON)、2, 5-ジメトキシ-4-フェニルチオA (Aleph-6)、2, 5-ジメトキシ-4-ベンジルA (DOBZ)、2, 5-ジメトキシ-4-(3-メトキシベンジル) A (DO3MeOBZ)、2, 5-ジメトキシ-4-[(テトラヒドロフラン-2-イル) メチル] A (DOTHFM)、2, 5-ジメトキシ-4-プロピルA (DOPR)、2, 5-ジメトキシ-4-イソプロピルA (DOIP)、2, 5-ジメトキシ-4-プロピルチオA (Aleph-7)、2, 5-ジメトキシ-4-(ジフルオロメチル) A (DODFM)、2, 5-ジメトキシ-4-トリフルオロメチルA (DOTFM)、2, 5-ジメトキシ-4-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) A (DOTFE)、2, 5-ジメトキシ-4-シアノA (DOCN)、2, 5-ジメトキシ-4-エチニル-A (DOYN)、ジモキサミン (「Ariadne」) (4C-D)、1 - (2, 5-ジメトキシ-4-エチル-フェニル) ブタン-2-アミン (4C-E)、1 - (2, 5-ジメトキシ-4-(n-プロピル) フェニル) ブタン-2-アミン (4C-P)、1 - (2, 5-ジメトキシ-4-ブromoフェニル) ブタン-2-アミン (4C-B)、1 - (2, 5-ジメトキシ-4-クロロフェニル) ブタン-2-アミン (4C-C)、1 - (2, 5-ジメトキシ-4-ヨードフェニル) ブタン-2-アミン (4C-I)、1 - (2, 5-ジメトキシ-4-ニトロフェニル) ブタン-2-アミン (4C-N)、1 - [2, 5-ジメトキシ-4-(エチルチオ) フェニル] ブタン-2-アミン (4C-T-2)、ジメトキシmethA (Dim

20

30

40

50

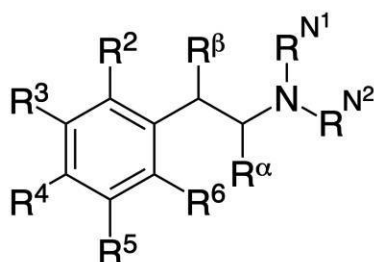
ethoxymethA) (「Beatrice」) (N-メチル-DOM)、2,5-ジメトキシ-3,4-メチレンジオキシA (DMMDA)、2,5-ジメトキシ-3,4-ジメチルA (「Ganesha」) (3-メチル-DOM)、2,5-ジメトキシ-3,4-トリメチレニルA (G-3)、2,5-ジメトキシ-3,4-テトラメチレニルA (G-4)、2,5-ジメトキシ-3,4-ノルボルニルA (G-5)、1-(5,8-ジメトキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-7-イル)プロパン-2-アミン (G-O)、2,5-ジメトキシ-3,4-ジクロロA (DODC)、IDNNA (IDNNA)、メチル-DOB (2A N-メチル-DOB)、2,3,4,5-テトラメトキシA (2,3,4,5-テトラメトキシA)、1-(4-ブromo-2,3,6,7-テトラヒドロフロ[2,3-f][1]ベンゾフラン-8-イル)プロパン-2-アミン (DOB-FLY)、およびブromo-DragonFLY (DOB-DFLY) が挙げられる。

10

【0152】

一部の実施形態では、フェネチルアミンは、以下の構造（式中、 R^N 、 R^α 、 R^β 、および $R^2 \sim R^6$ は、本明細書に教示される通りであり、当技術分野で一般的に理解される通りである）：

【化2】



20

を有する置換フェネチルアミンであろう。

【0153】

例えば、一部の実施形態では、 R^N 、 R^α 、 R^β 、および $R^2 \sim R^6$ は、独立して、水素、重水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル（独立してまたは R^N の場合、窒素で閉じた環）、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニル（独立してまたは R^N の場合、窒素で閉じた環）、アリール、またはヘテロシクリルであり； R^3 および R^4 が一緒になって、ジオキソール (MDMA と同様)、フラン、テトラヒドロフラン、チオフェン、ピロール、ピリジン、ピロリジン、エチレンオキシド、エチレンイミン、トリメチレンオキシド、ピラン、ピペリジン、イミダゾール、チアゾール、ジオキサン、モルホリン、ピリミジン形成し得る、またはベンゼン複素環を生成し得る場合を含み；これらのいずれも、重水素、ハロゲン、アルキル、アルキルエステル、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボキシ、ホルミル、アリール、アリールオキシ、ヘテロシクリル、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミド、アルキルアミド、チオール、チオアルキル、チオアリール、アルキルスルホニル、アルキルカルバモイル、アリールカルバモイル、ニトロ、シアノ、硝酸、 $-OP(O)(OH)_2$ 、 $-OC(O)H$ 、 $-OSO_2OH$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、および $-SONH$ によって1つまたは複数の位置で場合により置換されている。一部の実施形態では、サイケデリックフェネチルアミンは、追加の R^N が独立して上記のように定義され、上記の他の全て置換基を有する第三級アミンである。さらに、本発明の実施において有用なフェネチルアミンはまた、それらの任意の塩、異性体（構造異性体および立体異性体、例えばエナンチオマーを含む）、前駆体、プロドラッグ、代謝産物、誘導体、類似体、同位体置換体、もしくは変異体、またはそれらの組み合わせも必ず含む。

30

40

【0154】

開示された実施形態において有用な他のフェネチルアミンおよびトリプタミンは、当技術分野で公知の通りであろう（例えば、Grob および Grigsby 2021、Lu

50

e t h i および L i e c h t i 2020、N i c h o l s 2016、G l e n n o n 1999 参照)。例えば、300を超える「新規向精神物質」(NPS)が、21世紀の初めからますます多く合成されてきた。これらの物質は、トリプタミン、フェネチルアミン、カチノン、カンナビノイド、およびピペラジンなどの複数の化学クラスに属する(E M C D D A、2014)。ほとんど全ての現代の研究は、少数の化合物によって占められているが、特に、NPSなどの「古典的」サイケデリック薬(例えば、W i n t e r、2009)もまた、本開示による本発明の組み合わせ、組成物、および方法で使用されると臨床的有用性を有し得る。

【0155】

a. 本発明の実施形態において有用な例示的な5-HT₂ 剤

一部の例示的实施形態では、5-HT₂ 剤は、3-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1-メチルインドール-4-オール(1-メチルサイロシン)、1-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)プロパン-2-アミン(5-MeO-aMTb)、2-(4-ブromo-2,3,6,7-テトラ-ヒドロフロ[2,3-f][1]ベンゾフラン-8-イル)エタンアミン(2C-B-FLY)、(S)-(+) -1-(2-アミノプロピル)-8,9-ジヒドロピラノ[3,2-e]インドール(AL-37350A)、2-[(3-クロロフェニル)メトキシ]-6-(1-ピペラジニル)ピラジン(CP 809101)、N-アリル-N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]プロパン-2-エン-1-アミン(DALT)、4-ブromo-2,5-ジメトキシアンフェタミン(DOB)、2,5-ジメトキシ-4-エチルアンフェタミン(DOET)、1-(4-ヘキシル-2,5-ジメトキシ-フェニル)プロパン-2-アミン(DOHx)、2,5-ジメトキシ-4-エトキシアンフェタミン(MEM)、6-クロロ-2-(1-ピペラジニル)ピラジン(CPP;MK-212)、4-[2-[[(2-ヒドロキシフェニル)メチル]アミノ]エチル]-2,5-ジメトキシベンゾニトリル(NBOH-2C-CN)、(4-ブromo-3,6-ジメトキシベンゾシクロブテン-1-イル)メチルアミン(TCB-2)、8,9-ジクロロ-2,3,4,4a-テトラヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノキサリン-5(6H)-オン(WAY 161503)、およびそれらの任意の薬学的に許容される塩(例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、フマル酸塩)、水和物、溶媒和物、前駆体、プロドラッグ、代謝産物、誘導体、類似体、同位体置換体、変異体、互変異性体、異性体、もしくは立体異性体(純粋なもしくは実質的に純粋な個々のエナンチオマーおよび0%超の任意のエナンチオマー過剰率を有するエナンチオマー的に濃縮された混合物を含む)、またはそれらの組み合わせ(全ての非晶質形態および多形形態を含む)のいずれかである。

【0156】

当業者であれば、DrugCentral、DrugBank、および薬物データの他の全書を参照するなど、当技術分野における一般知識と組み合わせて本明細書中の教示を参照することによって、他のどの化合物が開示された実施形態の実施において有用な剤であるかを決定する能力を認識するであろう。

【0157】

E. セロトニン₇ (5-HT₇) 剤

一部の実施形態では、治療的組み合わせはセロトニン₇ 剤を含むであろう。一部の实施形態では「セロトニン₇ 剤(serotonin-7 agent)」は、セロトニン₇ (5-HT₇) 受容体に結合するか、これを遮断するか、これを活性化するか、これを阻害するか、またはセロトニン₇ (5-HT₇) 受容体における活性に影響を及ぼす(例えば、アロステリック反応を介して)化合物を指し得る。本明細書で使用される場合、「セロトニン₇ 受容体(serotonin-7 receptor)」および「5-HT₇ 受容体(5-HT₇ receptor)」という用語は、5-HT₇ 受容体サブタイプ(すなわち、HT₇(a)、HT₇(b)、HT₇(d))のいずれか、または全体としての5-HT₇ 受容体系を指す。一部の实施形態では、5-HT₇ 剤は受容体モジュレーターとして作用し、5-HT₇ 剤は、それが結合する受容体の機能を変化させ、

変化は、投与される用量に応じて、受容体の活性を活性化すること、受容体の活性を阻害すること、および受容体の活性を活性化または阻害することのうちのいずれかを含む。

【0158】

あるセロトニン受容体サブファミリーに対する親和性を有する多くの化合物は、他のサブファミリーのセロトニン受容体にも結合することができるか、または全体としてセロトニン受容体系の受容体に対する親和性を有することができる。したがって、一部の実施形態では、5-HT₇ 剤は、別のセロトニン受容体に対する親和性も有する化合物である。実施形態では、5-HT₇ 剤は、セロトニン受容体剤として本明細書に開示されるフェネチルアミンまたはトリプタミンであり、5-HT₇ 受容体に加えて他のセロトニン受容体サブファミリーに対する親和性も有し得る。しかし、5-HT₇ 剤を、例えば、5-HT₇ 受容体における効力（例えば、K_iなどの絶対項で測定される）に従って、または別の受容体系と比較した、もしくは別のセロトニン受容体サブファミリー（例えば、5-HT₂）と比較した、5-HT₇ 受容体サブファミリーもしくは特異的5-HT₇ 受容体サブタイプに対するそれらの選択性（例えば、所与の受容体と比較した選択性を計算するためにK_i値を比較することによって決定される）によって、他のセロトニン受容体剤と区別することもできる。

10

【0159】

一部の実施形態では、5-HT₇ 剤は、5 nM未満、10 nM未満、15 nM未満、20 nM未満、25 nM未満、50 nM未満、100 nM未満、または1 μM未満の5-HT₇ 受容体K_iを有する。一部の実施形態では、5-HT₇ 剤は、5 nM未満の5-HT₇ 受容体K_iを有する。一部の実施形態では、5-HT₇ 剤は、10 nM未満の5-HT₇ 受容体K_iを有する。一部の実施形態では、5-HT₇ 剤は、15 nM未満の5-HT₇ 受容体K_iを有する。一部の実施形態では、5-HT₇ 剤は、20 nM未満の5-HT₇ 受容体K_iを有する。一部の実施形態では、5-HT₇ 剤は、25 nM未満の5-HT₇ 受容体K_iを有する。一部の実施形態では、5-HT₇ 剤は、50 nM未満の5-HT₇ 受容体K_iを有する。一部の実施形態では、5-HT₇ 剤は、100 nM未満の5-HT₇ 受容体K_iを有する。一部の実施形態では、5-HT₇ 剤は、1 μM未満の5-HT₇ 受容体K_iを有する。一部の実施形態では、5-HT₇ 剤は、約1~5 nM、5~10 nM、5~15 nM、5~20 nM、5~25 nM、5~50 nM、5~100 nM、および5 nM~1 μMの5-HT₇ 受容体K_iを有する。一部の実施形態では、5-HT₇ 剤は、約1~5 nMの5-HT₇ 受容体K_iを有する。一部の実施形態では、5-HT₇ 剤は、約5~10 nMの5-HT₇ 受容体K_iを有する。一部の実施形態では、5-HT₇ 剤は、約5~15 nMの5-HT₇ 受容体K_iを有する。一部の実施形態では、5-HT₇ 剤は、約5~20 nMの5-HT₇ 受容体K_iを有する。一部の実施形態では、5-HT₇ 剤は、約5~25 nMの5-HT₇ 受容体K_iを有する。一部の実施形態では、5-HT₇ 剤は、約5~50 nMの5-HT₇ 受容体K_iを有する。一部の実施形態では、5-HT₇ 剤は、約5~100 nMの5-HT₇ 受容体K_iを有する。一部の実施形態では、5-HT₇ 剤は、約5 nM~1 μMの5-HT₇ 受容体K_iを有する。

20

30

【0160】

一部の実施形態では、5-HT₇ 剤は「選択剤 (selective agent)」であり、これは5-HT₇ 受容体系の一部ではない受容体よりも選択的に5-HT₇ 受容体系に結合する剤を指し得る。一部の実施形態では、このような選択性（本明細書では「特異性 (specificity)」とも呼ばれる）は、1.0を超える比として表される。一部の実施形態では、5-HT₇ 受容体系に対する（K_iを介して測定される）選択性は、5-HT₇ 受容体系の一部ではない受容体と比較して、1.0を超える、例えばそれだけに限らないが、約1.1:1、1.5:1、2:1、5:1、10:1、15:1、25:1、50:1、100:1等である。実施形態では、5-HT₇ 受容体系に対する（K_iとしての）選択性は、5-HT₂ 受容体、例えば5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、および／または5-HT_{2C} 受容体と比較して、1.0を超える、例えばそれだけに限らないが、約1.1:1、1.5:1、2:1、5:1、10:1、15:1、25:1、

40

50

50 : 1、100 : 1 等である。実施形態では、5-HT₇ 受容体系に対する (K_i としての) 選択性は、5-HT₁ 受容体と比較して、1.0 を超える、例えばそれだけに限らないが、約 1.1 : 1、1.5 : 1、2 : 1、5 : 1、10 : 1、15 : 1、25 : 1、50 : 1、100 : 1 等である。実施形態では、5-HT₇ 受容体系に対する (K_i としての) 選択性は、5-HT₂ 受容体と比較して、1.0 を超える、例えばそれだけに限らないが、約 1.1 : 1、1.5 : 1、2 : 1、5 : 1、10 : 1、15 : 1、25 : 1、50 : 1、100 : 1 等である。一部の実施形態では、このような選択性 (本明細書では「特異性 (specificity)」とも呼ばれる) は、1.0 未満の比として表される。一部の実施形態では、5-HT₇ 受容体系に対する (K_i としての) 選択性は、5-HT₇ 受容体系の一部ではない受容体と比較して、1.0 未満、例えばそれだけに限らないが、約 0.9 : 1、0.8 : 1、0.7 : 1、0.6 : 1、0.5 : 1、0.4 : 1、0.3 : 1、0.2 : 1、0.1 : 1 等である。

10

【0161】

一部の実施形態では、5-HT₇ 受容体系に対する (K_i としての) 選択性は、5-HT₇ 受容体系の一部ではない受容体と比較して、約 0.5 : 1 ~ 500 : 1 である。一部の実施形態では、5-HT₇ 受容体系に対する (K_i としての) 選択性は、5-HT₇ 受容体系の一部ではない受容体と比較して、約 0.5 : 1 ~ 1 : 1 である。一部の実施形態では、5-HT₇ 受容体系に対する (K_i としての) 選択性は、5-HT₇ 受容体系の一部ではない受容体と比較して、約 0.6 : 1 である。一部の実施形態では、5-HT₇ 受容体系に対する (K_i としての) 選択性は、5-HT₇ 受容体系の一部ではない受容体と比較して、約 50 : 1 ~ 500 : 1 である。一部の実施形態では、5-HT₇ 受容体系に対する (K_i としての) 選択性は、5-HT₇ 受容体系の一部ではない受容体と比較して、約 100 : 1 ~ 500 : 1 である。一部の実施形態では、5-HT₇ 受容体系に対する (K_i としての) 選択性は、5-HT₇ 受容体系の一部ではない受容体と比較して、約 100 : 1 ~ 300 : 1 である。一部の実施形態では、5-HT₇ 受容体系に対する (K_i としての) 選択性は、5-HT₇ 受容体系の一部ではない受容体と比較して、約 150 : 1 ~ 250 : 1 である。実施形態では、5-HT₇ 受容体系に対する (K_i としての) 選択性は、5-HT₇ 受容体系の一部ではない受容体と比較して、約 200 : 1 である。

20

【0162】

一部の実施形態では、5-HT₇ 受容体系に対する (K_i としての) 選択性は、5-HT₂ 受容体と比較して、約 0.5 : 1 ~ 500 : 1 である。一部の実施形態では、5-HT₇ 受容体系に対する (K_i としての) 選択性は、5-HT₂ 受容体と比較して、約 0.5 : 1 ~ 1 : 1 である。一部の実施形態では、5-HT₇ 受容体系に対する (K_i としての) 選択性は、5-HT₂ 受容体と比較して、約 0.6 : 1 である。一部の実施形態では、5-HT₇ 受容体系に対する (K_i としての) 選択性は、5-HT₂ 受容体と比較して、約 50 : 1 ~ 500 : 1 である。一部の実施形態では、5-HT₇ 受容体系に対する (K_i としての) 選択性は、5-HT₂ 受容体と比較して、約 100 : 1 ~ 500 : 1 である。一部の実施形態では、5-HT₇ 受容体系に対する (K_i としての) 選択性は、5-HT₂ 受容体と比較して、約 100 : 1 ~ 300 : 1 である。一部の実施形態では、5-HT₇ 受容体系に対する (K_i としての) 選択性は、5-HT₂ 受容体と比較して、約 150 : 1 ~ 250 : 1 である。一部の実施形態では、5-HT₇ 受容体系に対する (K_i としての) 選択性は、5-HT₂ 受容体と比較して、約 200 : 1 である。

30

40

【0163】

一部の実施形態では、セロトニン-7 剤はアゴニストである。概して、「セロトニン-7 受容体アゴニスト (serotonin-7 receptor agonist)」、「または「セロトニン-7 アゴニスト (serotonin-7 agonist)」、「5-HT₇ 受容体アゴニスト (5-HT₇ receptor agonist)」、「もしくは「5-HT₇ アゴニスト (5-HT₇ agonist)」は、セロトニン-7 受容体に結合すると生物学的応答を開始する化合物である。一部の実施形態では、5-HT₇ アゴニストは、5-HT₇ 受容体に対する高い特異性を有する。一部の実施形態で

50

は、5-HT₇アゴニストは、セロトニン-7受容体系の一部ではない受容体に対する低い特異性を有する。

【0164】

一部の実施形態では、セロトニン-7剤はアンタゴニストである。概して、「セロトニン-7受容体アンタゴニスト (serotonin-7 receptor antagonist)」(または「セロトニン-7アンタゴニスト (serotonin-7 antagonist)」、「5-HT₇受容体アンタゴニスト (5-HT₇ receptor antagonist)」、もしくは「5-HT₇アンタゴニスト (5-HT₇ antagonist)」)は、セロトニン-7受容体に結合すると生物学的応答を阻害する化合物である。一部の実施形態では、5-HT₇アンタゴニストは、5-HT₇受容体に対する高い特異性を有する。一部の実施形態では、5-HT₇アンタゴニストは、セロトニン-7受容体系の一部ではない受容体に対する低い特異性を有する。

10

【0165】

一部の実施形態では、セロトニン-7剤は逆アゴニストである。概して、「セロトニン-7受容体逆アゴニスト (serotonin-7 receptor inverse agonist)」(または「セロトニン-7逆アゴニスト (serotonin-7 inverse agonist)」、「5-HT₇受容体逆アゴニスト (5-HT₇ receptor inverse agonist)」、もしくは「5-HT₇逆アゴニスト (5-HT₇ inverse agonist)」)は、セロトニン-7受容体に結合すると、セロトニン-7受容体の構成的活性をその基底状態よりも低いレベルまで低下させる化合物である。一部の実施形態では、5-HT₇逆アゴニストは、5-HT₇受容体に対する高い特異性を有する。一部の実施形態では、5-HT₇逆アゴニストは、セロトニン-7受容体系の一部ではない受容体に対する低い特異性を有する。

20

【0166】

例示的な5-HT₇剤としては、それだけに限らないが、トリプタミン(エルゴリンおよび他の複合トリプタミンを含む)、フェニルアルキルアミン、およびフェネチルアミン、例えば、それだけに限らないが、5-HT_{2A}について上記したものなどを含む本明細書に開示されるものが挙げられる。ある特定の実施形態では、トリプタミン(エルゴリンのような複合トリプタミンを含む)(一般的におよび概して化学クラスとして)は、フェネチルアミンおよび他のフェニルアルキルアミン(一般的におよび概して化学クラスとして)よりも5-HT₇に対する高い相対親和性を有し、このような決定は、本明細書の教示および当業者の一般的知識を考慮して、当業者によって容易に行われることが理解されよう(例えば、Ray 2010参照)。

30

【0167】

一部の実施形態では、例示的な5-HT₇剤には、(一部の実施形態では、5-HT₇における相対親和性の降順に基づいて、好ましさの降順で)、トリプタミンDMT、6-F-DMT、5-MeO-MiPT、LSD、5-MeO-DMT、5-MeO-TMT、シス-2a、DPT、5-MeO-DiPT、サイロシン、RR-2b、EMDT、リスリド、DiPT、SS-2c;ならびにフェニルアルキルアミンTMA、2C-B、2C-E、およびMDAが含まれよう(例えば、Ray 2010も参照)。

40

【0168】

a. 本発明の実施形態において有用な例示的な5-HT₇剤

一部の実施形態では、5-HT₇剤は、5-カルボキサミドトリプタミン(5-CT)、N-[2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル]-N-(プロパー-2-エン-1-イル)プロパー-2-エン-1-アミン(5-MeO-DALT)、5-メトキシ-N,N-ジメチルトリプタミン(5-MeO-DMT)であり;他の例示的な5-HT₇剤としては、N-イソプロピル-5-メトキシ-N-メチルトリプタミン(5-MeO-MiPT)(「Mox y」)、3-(3-エチルイミダゾール-4-イル)-5-ヨード-1H-インドール(AGH-107)、3-(3-エチルイミダゾール-4-イル)-4-フルオロ-5-ヨード-1H-インドール(AGH-192)、1-(1

50

H-インドール-3-イル)プロパン-2-アミン (AMT)、7-{4-[4-(2,3-ジクロロフェニル)ピペラジン-1-イル]ブトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2-(1H)-オン (アリピプラゾール)、(2S)-N,N-ジメチル-5-(1,3,5-トリメチルピラゾール-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミン (AS-19)、N,N-ジメチル-3-(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェネチルアミン (E-55888)、N-(4-シアノフェニルメチル)-4-(2-ジフェニル)-1-ピペラジンヘキサナムド (LP-211)、(4-[2-(メチルチオ)フェニル]-N-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-1-ピペラジンヘキサナムド) (LP-44)、(6aR,9R)-N,N-ジエチル-7-メチル-4,6,6a,7,8,9-ヘキサヒドロインドロ[4,3-fg]キノリン-9-カルボキサミド (LSD)、またはそれらの薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、前駆体、プロドラッグ、代謝産物、誘導体、類似体、同位体置換体、変異体、互変異性体、異性体、もしくは立体異性体 (純粋なもしくは実質的に純粋な個々のエナンチオマーおよび0%超の任意のエナンチオマー過剰率を有するエナンチオマー的に濃縮された混合物を含む)、またはそれらの組み合わせ (全ての非晶質形態および多形形態を含む) である。

10

【0169】

実施形態では、5-HT₇ 剤はDMTまたはその薬学的に許容される塩である。実施形態では、5-HT₇ 剤は6-F-DMTまたはその薬学的に許容される塩である。実施形態では、5-HT₇ 剤は5-MeO-MiPTまたはその薬学的に許容される塩である。実施形態では、5-HT₇ 剤はLSDまたはその薬学的に許容される塩である。実施形態では、5-HT₇ 剤は5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩である。実施形態では、5-HT₇ 剤は5-MeO-TMTまたはその薬学的に許容される塩である。実施形態では、5-HT₇ 剤はシス-2aまたはその薬学的に許容される塩である。実施形態では、5-HT₇ 剤は5-MeO-DiPTまたはその薬学的に許容される塩である。実施形態では、5-HT₇ 剤はサイロシンまたはその薬学的に許容される塩である。実施形態では、5-HT₇ 剤はRR-2bまたはその薬学的に許容される塩である。実施形態では、5-HT₇ 剤はEMDTまたはその薬学的に許容される塩である。実施形態では、5-HT₇ 剤はリスリドまたはその薬学的に許容される塩である。実施形態では、5-HT₇ 剤はDiPTまたはその薬学的に許容される塩である。実施形態では、5-HT₇ 剤はSS-2cまたはその薬学的に許容される塩である。実施形態では、5-HT₇ 剤はTMAまたはその薬学的に許容される塩である。実施形態では、5-HT₇ 剤は2C-Bまたはその薬学的に許容される塩である。実施形態では、5-HT₇ 剤は2C-Eまたはその薬学的に許容される塩である。実施形態では、5-HT₇ 剤はMDAまたはその薬学的に許容される塩である。

20

30

【0170】

一部の好ましい実施形態を含む実施形態では、5-HT₇ 剤は、5-MeO-DMTもしくは5-MeO-MiPT、またはそれらの薬学的に許容される塩である。

【0171】

当業者であれば、DrugCentral、DrugBank、および薬物データの他の全書を参照するなど、当技術分野における一般知識と組み合わせて本明細書中の教示を参照することによって、他のどの化合物が開示された実施形態の実施において有用な剤であるかを決定する能力を認識するであろう。

40

【0172】

F. 受容体選択性および調節活性

エンタクトゲン心理状態に寄与する受容体に対する選択性を示す剤の組み合わせが提供される。実施形態では、イミダゾリン-1 (I₁)、5-HT₂、5-HT₇、およびCB₁は、エンタクトゲン心理状態の誘発に寄与する受容体の1つである。実施形態では、本明細書で提供される剤は、I₁受容体、5-HT₂受容体、5-HT₇受容体、およびCB₁受容体のうちの1つまたは複数に対して選択的である。実施形態では、本明細書で

50

提供される組み合わせは、 I_1 受容体ならびに $5-HT_2$ 受容体、 $5-HT_7$ 受容体、および CB_1 受容体のうちの 1 つまたは複数に対する選択性を示す。実施形態では、本明細書で提供される剤は、 I_1 受容体、 $5-HT_2$ 受容体、 $5-HT_7$ 受容体、および CB_1 受容体のうちの 1 つまたは複数における活性を調節する。実施形態では、本明細書で提供される組み合わせは、 I_1 受容体ならびに $5-HT_2$ 受容体、 $5-HT_7$ 受容体、および CB_1 受容体のうちの 1 つまたは複数における活性を調節する。実施形態では、本明細書で提供される剤は、 I_1 受容体、 $5-HT_2$ 受容体、 $5-HT_7$ 受容体、および CB_1 受容体のうちの 1 つまたは複数における活性を選択的に調節する。実施形態では、本明細書で提供される組み合わせは、 I_1 受容体ならびに $5-HT_2$ 受容体、 $5-HT_7$ 受容体、および CB_1 受容体のうちの 1 つまたは複数における活性を選択的に調節する。一部の

10

【0173】

a. 選択性

本明細書で提供される治療的組み合わせは、1 つまたは複数の標的に対して選択的な 1 つまたは複数の剤を含み得る。受容体などの標的に対する剤の選択性は、異なる文脈で定義することができる。一部の実施形態では、剤は、受容体に対して最も高い相対親和性を示す場合、前記受容体に対して選択的である。一部の実施形態では、剤は、受容体で独占的に作用する場合、前記受容体に対して選択的である。一部の実施形態では、選択剤は、その最大親和性を示さず、標的受容体で独占的に作用もしないが、代わりに、別の受容体と比較してある受容体に対して相対的に大きな親和性を示す。特に、化合物の選択性は、アッセイされた標的および受容体との関連で決定される。一部の実施形態では、受容体などのその標的に対するリガンドの選択性は、結合親和性と呼ばれる結合強度の尺度として表すことができる。一部の実施形態では、選択性は、当業者に利用可能な結合の尺度、例えば、解離定数 (K_D)、結合定数 (K_A)、および阻害定数 (K_i) のうちの 1 つまたは複数を決定することによって評価される。一部の実施形態では、標的受容体は、 I_1 、 $5-HT_2$ 、 $5-HT_7$ 、または CB_1 である。一部の実施形態では、剤、例えば選択剤を含む提供された治療的組み合わせは、エンタクトゲン心理状態を誘発する。

20

【0174】

一部の実施形態では、選択性は、リガンド、例えば本明細書に記載される剤と標的、例えば本明細書に記載される受容体との結合親和性などの結合親和性を決定することによって評価することができる。結合親和性を決定する方法は当業者に公知であり、放射性リガンド結合アッセイを含む (Maguire, 2012; Roth, 2018)。放射性リガンド結合実験は、化合物と受容体との結合親和性などの親和性を決定するための高感度かつ定量的な技術を表す。

30

【0175】

一部の実施形態では、選択性は、本明細書で提供される剤と受容体系 (例えば、 I_1 、 $5-HT_2$ 、 $5-HT_7$ 、または CB_1) との阻害定数を決定することによって評価することができる。阻害定数 (K_i) は、アゴニストなどの放射標識リガンドの 50% が試験リガンドによって置換される濃度として記載され得る。したがって、Cheng-Prussoff 方程式に示されるように、観察された IC_{50} を使用して K_i を決定することができる: $K_i = IC_{50} / (1 + [R] / K_d)$ (式中、 IC_{50} は 50% 阻害をもたらす競合阻害剤の濃度であり、 R は競合結合アッセイで使用される放射性リガンドの濃度であり、 K_d はアッセイにおける放射性リガンドの平衡解離定数である)。

40

【0176】

競合結合アッセイまたは放射性リガンド置換アッセイも、当技術分野で公知の方法に従って K_i を決定するために使用することができる (Torro-Sazo, 2019)。一部の例では、置換された放射性リガンドは、アンタゴニスト、例えば $5-HT_{2A}$ については [^3H] ケタンセリン、 $5-HT_{2C}$ については [^3H] メスレルギンであり得る。一部の例では、置換された放射性リガンドは、アゴニスト、例えば $5-HT_{2B}$ について

50

は $[^3\text{H}]$ LSD であり得る。

【0177】

K_i を決定する別の例では、 K_i を決定する前に、1 種または複数の剤を最初に様々な受容体系に対してスクリーニングして、所与の受容体における活性を決定する。Glennon らによって記載されるように、化合物を最初に各受容体、トランスポーター、またはイオンチャネルに対して $10\ \mu\text{M}$ でアッセイする。次いで、50% を超える阻害を誘導したものを $1\ \text{nM}$ 、 $10\ \text{nM}$ 、 $100\ \text{nM}$ 、 $1,000\ \text{nM}$ 、および $10,000\ \text{nM}$ でアッセイして、 K_i 値を決定する。次いで、各 K_i 値を、少なくとも 3 回の反復アッセイから計算する (Glennon、2000)。

【0178】

一部の実施形態では、本明細書に記載されるこのような尺度、および当業者に公知の他の尺度を比較して、相対親和性を決定する。一部の実施形態では、 K_A または K_D などの結合親和性の尺度を比較して、相対親和性を決定する。一部の例では、比較的低い K_A はより弱い結合親和性を示し、より高い K_A はより高い結合親和性を示す。一部の例では、比較的高い K_D はより弱い結合親和性を示し、より低い K_D はより強い結合親和性を示す。一部の実施形態では、平衡阻害定数 (K_i) を比較して相対親和性を決定する。一部の例では、比較的高い K_i はより弱い親和性を示し、より低い K_i はより強い親和性を示す。

【0179】

一部の例では、数桁の大きさにわたって分布する K_i 値は、比較を容易にするために、Ray らによって記載されるように対数変換され得る。例えば、 $pK_i = -\log_{10}(K_i)$ を計算することによる。このような例では、より高い pK_i 値は、より高い親和性を示す。一部の例では、次いで、対数変換された値は正規化され得る。異なる効力の剤を直接比較することができるように効力を除外することを含む、このような値の正規化は、比較を容易にするための利点を提供する。一例では、各薬物の最高 pK_i 値を 4 の値に調整することによって値を正規化し、 $10,000$ 超として報告された全ての K_i 値を 0 の値に設定した (Ray、2010)。一部の実施形態では、相対親和性は、本明細書に記載される変換された尺度および／または正規化された尺度を比較することによって決定され得る。同じ変換を受けた値のみが、相対親和性を決定する際に比較されよう。

【0180】

実施形態では、選択的親和性は、異なる分子標的と相互作用する薬物の能力に関する情報を提供するパブリックドメインのリソースである、「NIMH 向精神薬スクリーニングプログラム (PDSP)」 K_i データベース (出願時に、<https://pdsp.uncl.edu/databases/kidb.php> で入手可能) を使用することを含む既知の方法によって測定することができる。PDSP K_i データベースは、増加する数の G タンパク質共役受容体、イオンチャネル、トランスポーター、および酵素における多数の薬物および薬物候補についての値である公開されたおよび内部由来の pK_i または親和性のデータウェアハウスとして機能する。PDSP インターネットサイトはまた、例えば、異なる 5-HT 受容体、および本明細書で論じられるこのような他の受容体系における pK_i 値を測定するための一般的に使用されるプロトコルおよびアッセイを提供する。

【0181】

一部の実施形態では、ある受容体に対する剤の親和性を、異なる受容体に対する同じ剤の親和性と比較して、相対親和性を決定する。一部の実施形態では、本明細書で提供される剤は、非標的受容体と比較した場合、少なくとも 1.1 倍、例えば少なくとも 2 倍、少なくとも 3 倍、少なくとも 4 倍、少なくとも 5 倍、少なくとも 6 倍、少なくとも 7 倍、少なくとも 8 倍、少なくとも 9 倍、少なくとも 10 倍、少なくとも 11 倍、少なくとも 12 倍、少なくとも 20 倍、少なくとも 30 倍、少なくとも 50 倍、少なくとも 100 倍、少なくとも 200 倍、少なくとも 500 倍、およびそれらの間の値である、1 つまたは複数の標的受容体に対する相対親和性を示す。一部の実施形態では、標的受容体は、 I_1 受容

10

20

30

40

50

体、5-HT₂受容体、5-HT₇受容体、またはCB₁受容体である。一部の実施形態では、I₁受容体、5-HT₂受容体、5-HT₇受容体、またはCB₁受容体に対する比較的高い選択性を示す剤が、本明細書に記載される治療的組み合わせにおける使用のために選択される。

【0182】

実施形態では、ある受容体に対する剤の親和性を、同じ受容体に対する異なる剤の親和性と比較して、相対親和性を決定する。実施形態では、本明細書で提供される剤は、同じ受容体に対する異なる剤の親和性と比較した場合、少なくとも1.1倍、例えば少なくとも2倍、少なくとも3倍、少なくとも4倍、少なくとも5倍、少なくとも6倍、少なくとも7倍、少なくとも8倍、少なくとも9倍、少なくとも10倍、少なくとも11倍、少なくとも12倍、少なくとも20倍、少なくとも30倍、少なくとも50倍、少なくとも100倍、少なくとも200倍、少なくとも500倍、およびそれらの間の値である、1つまたは複数の標的受容体に対する相対親和性を示す。実施形態では、標的受容体は、I₁受容体、5-HT₂受容体、5-HT₇受容体、またはCB₁受容体（すなわち、I₁受容体系、5-HT₂受容体系、5-HT₇受容体系、またはCB₁受容体系の受容体）である。実施形態では、I₁受容体、5-HT₂受容体、5-HT₇受容体、またはCB₁受容体に対する比較的高い選択性を示す剤（すなわち、I₁受容体系、5-HT₂受容体系、5-HT₇受容体系、またはCB₁受容体系のいずれかに対する選択剤）が、本明細書に記載される治療的組み合わせにおける使用のために選択される。

10

【0183】

一部の実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせは、I₁受容体、5-HT₂受容体、5-HT₇受容体、およびCB₁受容体のうちの1つまたは複数（すなわち、I₁受容体系、5-HT₂受容体系、5-HT₇受容体系、およびCB₁受容体系のうちの1つまたは複数）に対して選択的であるか、または比較的高度に選択的である剤を含む。一部の実施形態では、1つまたは複数の受容体（または、文脈上別段の指示がない限り、同様に述べられ、他の場所で互換的に使用される、「受容体系」）に対して選択的な剤は、前記受容体（すなわち、受容体系）における活性を調節する。一部の実施形態では、選択剤を含む治療的組み合わせは、前記受容体、例えばI₁受容体ならびに5-HT₂受容体、5-HT₇受容体、およびCB₁受容体のうちの1つまたは複数における活性を調節する。一部の実施形態では、親和性尺度は、当業者に知られているように、結合アッセイ、例えば、放射性リガンド結合アッセイ、または機能的活性を組み込む結合アッセイ、例えば、アンタゴニストの存在下における薬物に対する系の機能的応答を測定することによって決定され得る。

20

30

【0184】

b. 調節活性

ある特定の受容体を調節して治療効果、例えばエンタクトゲン心理状態をもたらす剤の組み合わせが提供される。一部の実施形態では、I₁、5-HT₂、5-HT₇、およびCB₁は、エンタクトゲン心理状態をもたらすために調節される受容体の1つである。本明細書に記載される剤の選択性および有効性プロファイルも提供される。

【0185】

一部の実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせの剤は、イミダゾリン-1（I₁）受容体（I₁受容体系）の活性を調節する。一部の実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせの剤は、カンナビノイド-1（CB₁）受容体（CB₁受容体系）の活性を調節する。一部の実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせの剤は、セロトニン-2（5-HT₂）受容体およびそのサブタイプ（5-HT₂受容体系）の活性を調節する。実施形態では、治療的組み合わせの剤は、セロトニン-7（5-HT₇）受容体（5-HT₇受容体系）の活性を調節する。

40

【0186】

一部の実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせの剤は、5-HT₂受容体および5-HT₇受容体の活性を調節する。一部の実施形態では、開示されたエンタクト

50

ゲン組み合わせの剤は、 I_1 受容体および CB_1 受容体の活性を調節する。一部の実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせの剤は、 I_1 受容体および $5-HT_2$ 受容体の活性を調節する。一部の実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせの剤は、 I_1 受容体および $5-HT_7$ 受容体の活性を調節する。一部の実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせの剤は、 I_1 受容体、および $5-HT_2$ 受容体、および $5-HT_7$ 受容体の活性を調節する。一部の実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせの剤は、 CB_1 受容体および $5-HT_2$ 受容体の活性を調節する。一部の実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせの剤は、 CB_1 受容体および $5-HT_7$ 受容体の活性を調節する。一部の実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせの剤は、 CB_1 受容体、 $5-HT_2$ 受容体、および $5-HT_7$ 受容体の活性を調節する。一部の実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせの剤は、 I_1 受容体、 CB_1 受容体、および $5-HT_2$ 受容体の活性を調節する。一部の実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせの剤は、 I_1 受容体、 CB_1 受容体、および $5-HT_7$ 受容体の活性を調節する。実施形態では、治療的組み合わせの剤は、 I_1 受容体、 CB_1 受容体、 $5-HT_2$ 受容体、および $5-HT_7$ 受容体の活性を調節する。

10

【0187】

i. アゴニズム

一部の実施形態では、調節はアゴニスト活性を含む。実施形態では、調節は部分アゴニズムを含む。実施形態では、調節は逆アゴニズムを含む。実施形態では、アゴニズムは、リガンド結合アッセイ、不可逆的アンタゴニストによる受容体の部分的不活性化の前後におけるアゴニストについての濃度／反応曲線の分析を含む *Furchgott* の受容体不活性化方法；または完全アゴニストと部分アゴニストの濃度－反応曲線を比較する機能アッセイにおける比較方法などのインビトロ技術を使用して決定される (*Strange, 2008*)。

20

【0188】

一部の実施形態では、アゴニストは、それらの「有効性 (efficacy)」によって測定される。本明細書では、「有効性 (efficacy)」は、受容体およびその関連するシグナル伝達系に対して効果を発揮する物質の能力を指し得る。イミダゾリン-1 受容体は、交感神経活性の調節に寄与し得る。一例では、 I_1 受容体アゴニストであるモキソニジンは、延髄吻側腹外側野 (RVLM) において I_1 受容体を活性化し、交感神経系の活性を低下させる (*Ziegler, 1996*)。一部の例では、イミダゾリン-1 における活性を、脳細胞の電気生理学的記録から決定することができる (*Hayar* および *Guyenet, 2000*)。イミダゾリン-1 アゴニストであるモノオキシドの有効性は、ノルエピネフリン放出アッセイにおいて記載されている (*Schaffer, 2002*)。このような有効性の尺度は単なる例示であり、限定として解釈されるべきではない。

30

【0189】

一部の実施形態では、受容体活性化および有効性は、GPCR の成分の相互作用を評価することによって決定することができる (*Harrison, 2003*)。一例では、 $5-HT_2$ 受容体活性化および GPCR サブユニット相互作用は、生物発光共鳴エネルギー移動 (BRET) を使用して評価され、ベンチマークとしてのセロトニンと比較される (国際公開第 2021179091 号パンフレット、*McCorvey, 2020* を引用)。別の例では、 CB_1 誘導 [(35)S] GTPγS 結合を使用して、異なる化合物の有効性を決定する (*DeLuca, 2015*)。このような有効性の尺度は例示であり、限定として解釈されるべきではない。

40

【0190】

実施形態では、有効性の尺度は、例えば、ベースラインとアゴニストの最大効果としての最大閾値 E_{max} との中間の応答を誘導する剤の濃度としての EC_{50} ；アゴニスト解離定数の、機能アッセイにおいて最大半量の効果を与えるアゴニスト濃度に対する比としての K_{obs}/EC_{50} (K_{obs} は、ライゲーション結合を使用したアゴニスト親和性の

50

測定値を指す) ; および組み合わせパラメータとしての $E_{max} K_{obs} / EC_{50}$ として表される (Strange、2008)。実施形態では、有効性は、ある範囲の濃度の試験対象物質を使用して、受容体に連結された適切なアッセイ系における活性を決定して、濃度／応答実験を得ることによって評価される (Strange、2008)。

【0191】

一部の実施形態では、アゴニストは、標的受容体系に結合すると、少なくとも 2.5 %、少なくとも 5 %、少なくとも 7.5 %、少なくとも 10 %、少なくとも 12.5 %、少なくとも 15 %、少なくとも 17.5 %、少なくとも 20 %、少なくとも 22.5 %、少なくとも 25 %、少なくとも 27.5 %、少なくとも 30 %、少なくとも 32.5 %、少なくとも 35 %、少なくとも 37.5 %、少なくとも 40 %、少なくとも 42.5 %、少なくとも 45 %、少なくとも 47.5 %、少なくとも 50.5 %、少なくとも 52.5 %、少なくとも 55 %、少なくとも 57.5 %、少なくとも 60 %、少なくとも 62.5 %、少なくとも 65 %、少なくとも 67.5 %、少なくとも 70 %、少なくとも 72.5 %、少なくとも 75 %、少なくとも 77.5 %、少なくとも 80 %、少なくとも 82.5 %、少なくとも 85 %、少なくとも 87.5 %、少なくとも 90 %、少なくとも 92.5 %、少なくとも 95 %、少なくとも 97.5 %、少なくとも 98 %、少なくとも 98.5 %、少なくとも 99 %、少なくとも 99.5 %、少なくとも 99.9 %、100 %、およびそれらの間の値を含む、0 % を超える最大有効性を示す。一部の実施形態では、受容体は、 I_1 、 CB_1 、 $5-HT_2$ 、 $5-HT_7$ 、またはそれらの組み合わせである。

10

【0192】

一部の実施形態では、イミダゾリン-1 アゴニスト、カンナビノイド-1 アゴニスト、セロトニン-2 アゴニスト、セロトニン-7 アゴニスト、またはそれらの組み合わせは、 I_1 受容体系、 CB_1 受容体系、 $5-HT_2$ 受容体系、 $5-HT_7$ 受容体系、またはそれらの組み合わせに結合すると、少なくとも 2.5 %、少なくとも 5 %、少なくとも 7.5 %、少なくとも 10 %、少なくとも 12.5 %、少なくとも 15 %、少なくとも 17.5 %、少なくとも 20 %、少なくとも 22.5 %、少なくとも 25 %、少なくとも 27.5 %、少なくとも 30 %、少なくとも 32.5 %、少なくとも 35 %、少なくとも 37.5 %、少なくとも 40 %、少なくとも 42.5 %、少なくとも 45 %、少なくとも 47.5 %、少なくとも 50.5 %、少なくとも 52.5 %、少なくとも 55 %、少なくとも 57.5 %、少なくとも 60 %、少なくとも 62.5 %、少なくとも 65 %、少なくとも 67.5 %、少なくとも 70 %、少なくとも 72.5 %、少なくとも 75 %、少なくとも 77.5 %、少なくとも 80 %、少なくとも 82.5 %、少なくとも 85 %、少なくとも 87.5 %、少なくとも 90 %、少なくとも 92.5 %、少なくとも 95 %、少なくとも 97.5 %、少なくとも 98 %、少なくとも 98.5 %、少なくとも 99 %、少なくとも 99.5 %、少なくとも 99.9 %、100 %、およびそれらの間の値を含む、0 % を超える最大有効性を有する化合物を指す。

20

30

【0193】

実施形態では、提供された剤の 1 つまたは複数は部分アゴニストである。一部の実施形態では、 I_1 剤、 $5-HT_2$ 剤、 $5-HT_7$ 剤、および／または CB_1 剤のいずれかは、部分アゴニスト、すなわち、 I_1 部分アゴニスト、 $5-HT_2$ 部分アゴニスト、 $5-HT_7$ 部分アゴニスト、および／または CB_1 部分アゴニストであり得る。文脈上別段の示唆がない限り、「アゴニスト (agonist)」は「部分アゴニスト (partial agonist)」を含み、したがって、明示的または暗示的に別段の指定がない限り、 I_1 アゴニストは I_1 部分アゴニストを含み、 $5-HT_2$ アゴニストは $5-HT_2$ 部分アゴニストを含み、 $5-HT_7$ アゴニストは $5-HT_7$ 部分アゴニストを含み、 CB_1 アゴニストは CB_1 部分アゴニストを含む。

40

【0194】

一部の実施形態では、開示された剤は、部分アゴニストであり、この化合物は、セロトニン受容体またはセロトニン受容体系に対する参照アゴニストとしてのセロトニンなどの、100 % 有効性に達する能力を有するアゴニストと比較して、99.9 % 未満、99.

50

5 %未満、99 %未満、97.5 %未満、95 %未満、92.5 %未満、90 %未満、87.5 %未満、85 %未満、82.5 %未満、80 %未満、77.5 %未満、75 %未満、72.5 %未満、70 %未満、67.5 %未満、65 %未満、62.5 %未満、60 %未満、57.5 %未満、55 %未満、52.5 %未満、50 %未満、47.5 %未満、45 %未満、42.5 %未満、40 %未満、37.5 %未満、35 %未満、32.5 %未満、30 %未満、27.5 %未満、25 %未満、22.5 %未満、20 %未満、17.5 %未満、15 %未満、12.5 %未満、10 %未満、7.5 %未満、5 %未満、2.5 %未満、または列挙される数字の間の任意の値を含む100 %未満の最大有効性で、所与の受容体に結合し、これを活性化する。

【0195】

一部の実施形態では、開示された剤は、イミダゾリン-1に対する部分アゴニストであり、この化合物は、 I_1 受容体において100 %未満の最大有効性でイミダゾリン-1を活性化する。

【0196】

一部の実施形態では、開示された剤は、カンナビノイド-1に対する部分アゴニストであり、この化合物は、 CB_1 受容体において100 %未満の最大有効性でカンナビノイド-1を活性化する。

【0197】

一部の実施形態では、開示された剤は、セロトニン-2に対する部分アゴニストであり、この化合物は、 $5-HT_2$ 受容体において100 %未満の最大有効性でセロトニン-2を活性化する。

【0198】

一部の実施形態では、開示された剤は、セロトニン-7に対する部分アゴニストであり、この化合物は、 $5-HT_7$ 受容体において100 %未満の最大有効性でセロトニン-7を活性化する。

【0199】

一部の実施形態では、開示された剤は、イミダゾリン-1およびカンナビノイド-1に対する部分アゴニストであり、この化合物は、 I_1 受容体および CB_1 受容体において100 %未満の最大有効性でイミダゾリン-1およびカンナビノイド-1を活性化する。

【0200】

一部の実施形態では、開示された剤は、イミダゾリン-1およびセロトニン-2に対する部分アゴニストであり、この化合物は、 I_1 受容体および $5-HT_2$ 受容体において100 %未満の最大有効性でイミダゾリン-1およびセロトニン-2を活性化する。

【0201】

一部の実施形態では、開示された剤は、イミダゾリン-1およびセロトニン-7に対する部分アゴニストであり、この化合物は、 I_1 受容体および $5-HT_7$ 受容体において100 %未満の最大有効性でイミダゾリン-1およびセロトニン-7を活性化する。

【0202】

一部の実施形態では、開示された剤は、カンナビノイド-1およびセロトニン-2に対する部分アゴニストであり、この化合物は、 CB_1 受容体および $5-HT_2$ 受容体において100 %未満の最大有効性でカンナビノイド-1およびセロトニン-2を活性化する。

【0203】

一部の実施形態では、開示された剤は、カンナビノイド-1およびセロトニン-7に対する部分アゴニストであり、この化合物は、 CB_1 受容体および $5-HT_7$ 受容体において100 %未満の最大有効性でカンナビノイド-1およびセロトニン-7を活性化する。

【0204】

一部の実施形態では、開示された剤は、セロトニン-2およびセロトニン-7に対する部分アゴニストであり、この化合物は、 $5-HT_2$ 受容体および $5-HT_7$ 受容体において100 %未満の最大有効性でセロトニン-2およびセロトニン-7を活性化する。

【0205】

10

20

30

40

50

一部の実施形態では、開示された剤は、イミダゾリン-1、カンナビノイド-1、およびセロトニン-2に対する部分アゴニストであり、この化合物は、I₁受容体、CB₁受容体、および5-HT₂受容体に結合し、これらの受容体において100%未満の最大有効性でイミダゾリン-1、カンナビノイド-1、およびセロトニン-2を活性化する。

【0206】

一部の実施形態では、開示された剤は、イミダゾリン-1、カンナビノイド-1、およびセロトニン-7に対する部分アゴニストであり、この化合物は、I₁受容体、CB₁受容体、および5-HT₇受容体に結合し、これらの受容体において100%未満の最大有効性でイミダゾリン-1、カンナビノイド-1、およびセロトニン-7を活性化する。

【0207】

一部の実施形態では、開示された剤は、イミダゾリン-1、セロトニン-2、およびセロトニン-7に対する部分アゴニストであり、この化合物は、I₁受容体、5-HT₂受容体、および5-HT₇受容体に結合し、これらの受容体において100%未満の最大有効性でイミダゾリン-1、セロトニン-2、およびセロトニン-7を活性化する。

【0208】

一部の実施形態では、開示された剤は、カンナビノイド-1、セロトニン-2、およびセロトニン-7に対する部分アゴニストであり、この化合物は、CB₁受容体、5-HT₂受容体、および5-HT₇受容体に結合し、これらの受容体において100%未満の最大有効性でカンナビノイド-1、セロトニン-2、およびセロトニン-7を活性化する。

【0209】

実施形態では、開示された剤は、イミダゾリン-1、カンナビノイド-1、セロトニン-2、およびセロトニン-7に対する部分アゴニストであり、この化合物は、I₁受容体、CB₁受容体、5-HT₂受容体、および5-HT₇受容体に結合し、これらの受容体において100%未満の最大有効性でイミダゾリン-1、カンナビノイド-1、セロトニン-2、およびセロトニン-7を活性化する。

【0210】

一部の実施形態では、本明細書で提供される剤の1つまたは複数は逆アゴニストである。一部の実施形態では、I₁剤、5-HT₂剤、5-HT₇剤、および／またはCB₁剤のいずれかは、逆アゴニスト、すなわち、I₁逆アゴニスト、5-HT₂逆アゴニスト、5-HT₇逆アゴニスト、および／またはCB₁逆アゴニストであり得る。文脈上別段の示唆がない限り、「アゴニスト (agonist)」は「逆アゴニスト (inverse agonist)」を含み、したがって、明示的または暗示的に別段の指定がない限り、I₁アゴニストはI₁逆アゴニストを含み、5-HT₂アゴニストは5-HT₂逆アゴニストを含み、5-HT₇アゴニストは5-HT₇逆アゴニストを含み、CB₁アゴニストはCB₁逆アゴニストを含む。

【0211】

一部の実施形態では、開示された剤は、イミダゾリン-1に対する逆アゴニストであり、この化合物は、I₁受容体系に結合し、その構成的活性をその基底状態の活性未満に低下させる。

【0212】

一部の実施形態では、開示された剤は、カンナビノイド-1に対する逆アゴニストであり、この化合物は、CB₁受容体系に結合し、その構成的活性をその基底状態の活性未満に低下させる。

【0213】

実施形態では、開示された剤は、セロトニン-2に対する逆アゴニストであり、この化合物は、5-HT₂受容体系に結合し、その構成的活性をその基底状態の活性未満に低下させる。

【0214】

実施形態では、開示された剤は、セロトニン-7に対する逆アゴニストであり、この化合物は、5-HT₇受容体系に結合し、その構成的活性をその基底状態の活性未満に低下

10

20

30

40

50

させる。

【0215】

一部の実施形態では、開示された剤は、イミダゾリン-1およびカンナビノイド-1に対する逆アゴニストであり、この化合物は、 I_1 受容体系および CB_1 受容体系のいずれかに結合し、それらの構成的活性をその基底状態の活性未満に低下させる。

【0216】

一部の実施形態では、開示された剤は、イミダゾリン-1およびセロトニン-2に対する逆アゴニストであり、この化合物は、 I_1 受容体系および $5-HT_2$ 受容体系のいずれかに結合し、それらの構成的活性をその基底状態の活性未満に低下させる。

【0217】

一部の実施形態では、開示された剤は、イミダゾリン-1およびセロトニン-7に対する逆アゴニストであり、この化合物は、 I_1 受容体系および $5-HT_7$ 受容体系のいずれかに結合し、それらの構成的活性をその基底状態の活性未満に低下させる。

【0218】

一部の実施形態では、開示された剤は、カンナビノイド-1およびセロトニン-2に対する逆アゴニストであり、この化合物は、 CB_1 受容体系および $5-HT_2$ 受容体系のいずれかに結合し、それらの構成的活性をその基底状態の活性未満に低下させる。

【0219】

一部の実施形態では、開示された剤は、カンナビノイド-1およびセロトニン-7に対する逆アゴニストであり、この化合物は、 CB_1 受容体系および $5-HT_7$ 受容体系のいずれかに結合し、それらの構成的活性をその基底状態の活性未満に低下させる。

【0220】

一部の実施形態では、開示された剤は、セロトニン-2およびセロトニン-7に対する逆アゴニストであり、この化合物は、 $5-HT_2$ 受容体系および $5-HT_7$ 受容体系のいずれかに結合し、それらの構成的活性をその基底状態の活性未満に低下させる。

【0221】

一部の実施形態では、開示された剤は、イミダゾリン-1、カンナビノイド-1、およびセロトニン-2に対する逆アゴニストであり、この化合物は、 I_1 受容体系、 CB_1 受容体系、および $5-HT_2$ 受容体系のいずれかに結合し、それらの構成的活性をその基底状態の活性未満に低下させる。

【0222】

一部の実施形態では、開示された剤は、イミダゾリン-1、カンナビノイド-1、およびセロトニン-7に対する逆アゴニストであり、この化合物は、 I_1 受容体系、 CB_1 受容体系、および $5-HT_7$ 受容体系のいずれかに結合し、それらの構成的活性をその基底状態の活性未満に低下させる。

【0223】

一部の実施形態では、開示された剤は、イミダゾリン-1、セロトニン-2、およびセロトニン-7に対する逆アゴニストであり、この化合物は、 I_1 受容体系、 $5-HT_2$ 受容体系、および $5-HT_7$ 受容体系のいずれかに結合し、それらの構成的活性をその基底状態の活性未満に低下させる。

【0224】

一部の実施形態では、開示された剤は、カンナビノイド-1、セロトニン-2、およびセロトニン-7に対する逆アゴニストであり、この化合物は、 CB_1 受容体系、 $5-HT_2$ 受容体系、および $5-HT_7$ 受容体系のいずれかに結合し、それらの構成的活性をその基底状態の活性未満に低下させる。

【0225】

一部の実施形態では、開示された剤は、イミダゾリン-1、カンナビノイド-1、セロトニン-2、およびセロトニン-7に対する逆アゴニストであり、この化合物は、 I_1 受容体系、 CB_1 受容体系、 $5-HT_2$ 受容体系、および $5-HT_7$ 受容体系のいずれかに結合し、それらの構成的活性をその基底状態の活性未満に低下させる。

10

20

30

40

50

【0226】

一部の実施形態では、開示された剤は逆アゴニストであり、この化合物は、所与の受容体に結合し、その構成的活性をその基底状態の活性未満に低下させ、それには、その構成的活性を最大99.9%、最大99.5%、最大99%、最大97.5%、最大95%、最大92.5%、最大90%、最大87.5%、最大85%、最大82.5%、最大80%、最大77.5%、最大75%、最大72.5%、最大70%、最大67.5%、最大65%、最大62.5%、最大60%、最大57.5%、最大55%、最大52.5%、最大50%、最大47.5%、最大45%、最大42.5%、最大40%、最大37.5%、最大35%、最大32.5%、最大30%、最大27.5%、最大25%、最大22.5%、最大20%、最大17.5%、最大15%、最大12.5%、最大10%、最大7.5%、最大5%、最大2.5%、またはそれらの間の任意の値を含む最大100%低下させることが含まれる。

10

【0227】

一部の実施形態では、アゴニストは、所与の受容体または受容体セットに対するその選択性によって区別され得る。このような実施形態では、化合物は、少なくとも1つの所望の受容体（すなわち、 I_1 受容体、 $5-HT_2$ 受容体、 $5-HT_7$ 受容体、もしくは CB_1 受容体、またはそれらの組み合わせのいずれか）のアゴニストであり、1.0の比を超える少なくとも1つの所望の受容体に対する選択性を有する。すなわち、少なくとも1つの所望の受容体に対する（ K_i を介して測定される）化合物の選択性の比は、少なくとも1つの所望の受容体体系の一部ではない受容体と比較して、1.1:1超、1.5:1超、2:1超、5:1超、10:1超、15:1超、25:1超、50:1超、100:1超等である。

20

【0228】

ii. 拮抗作用

一部の実施形態では、提供された剤の1つまたは複数はアンタゴニストである。開示された剤の拮抗活性は、アンタゴニストが結合する機序に応じて、可逆的または不可逆的、および競合的または非競合的のいずれかであり得る。一部の実施形態では、「アンタゴニスト (antagonist)」は、50マイクロモル以下、40マイクロモル以下、30マイクロモル以下、20マイクロモル以下、10マイクロモル以下、5マイクロモル以下、2マイクロモル以下、1マイクロモル以下、500ナノモル以下、200ナノモル以下、100ナノモル以下、10ナノモル以下、およびそれらの間の値である IC_{50} で結合する受容体を阻害する物質を指し得る。

30

【0229】

一部の実施形態では、「アンタゴニスト (antagonist)」は、標的受容体系の一部ではない受容体と比較して、標的受容体において、少なくとも10倍、少なくとも20倍、少なくとも30倍、少なくとも40倍、少なくとも50倍、少なくとも60倍、少なくとも70倍、少なくとも80倍、少なくとも90倍、少なくとも100倍、または100倍超（それらの間の値を含む）選択的である（機能アッセイまたは競合結合アッセイによって測定される）。

【0230】

一部の実施形態では、 I_1 剤、 $5-HT_2$ 剤、 $5-HT_7$ 剤、および／または CB_1 剤のいずれかは、アンタゴニスト、すなわち、 I_1 アンタゴニスト、 $5-HT_2$ アンタゴニスト、 $5-HT_7$ アンタゴニスト、および／または CB_1 アンタゴニストであり得る。

40

【0231】

一部の実施形態では、本明細書で提供される剤の1つまたは複数は間接アンタゴニストまたは生理学的アンタゴニストである。一部の実施形態では、間接アンタゴニストまたは生理学的アンタゴニストは、ある受容体で生物学的効果を生じさせる剤であって、別個の受容体体系に結合したアゴニストによって引き起こされる生物学的効果を部分的または完全に遮断する、減衰する、すなわち「阻害する (inhibits)」もしくは「減弱する (attenuates)」、防止する、または遅延させる剤を指し得る。理論に拘束さ

50

れるものではないが、このような作用の1つの非限定的な例としては、 $\alpha 1$ アドレナリン受容体活性化によって媒介される血管収縮を通して動脈圧を上昇させるエピネフリンが挙げられる。したがって、エピネフリンは、ヒスタミン受容体に物理的に結合することもなく、ヒスタミン受容体に「拮抗する (antagonizing)」こともなく、抗ヒスタミン特性を示し、ヒスタミンの生理学的アンタゴニストになる。

【0232】

一部の実施形態では、開示された剤は生理学的アンタゴニストであり、この化合物は、本発明の実施において有用な受容体系に結合したアゴニストの効果に拮抗するように受容体に結合し、これを調節する。

【0233】

一部の実施形態では、開示された剤はイミダゾリン-1の生理学的アンタゴニストであり、この化合物は、 I_1 受容体系に結合したアゴニストの効果に拮抗するように受容体に結合し、これを調節する。

【0234】

一部の実施形態では、開示された剤はカンナビノイド-1の生理学的アンタゴニストであり、この化合物は、 CB_1 受容体系に結合したアゴニストの効果に拮抗するように受容体に結合し、これを調節する。

【0235】

一部の実施形態では、開示された剤はセロトニン-2の生理学的アンタゴニストであり、この化合物は、 $5-HT_2$ 受容体系に結合したアゴニストの効果に拮抗するように受容体に結合し、これを調節する。

【0236】

一部の実施形態では、開示された剤はセロトニン-7の生理学的アンタゴニストであり、この化合物は、 $5-HT_7$ 受容体系に結合したアゴニストの効果に拮抗するように受容体に結合し、これを調節する。

【0237】

一部の実施形態では、開示された剤はイミダゾリン-1およびカンナビノイド-1の生理学的アンタゴニストであり、この化合物は、 I_1 受容体系および CB_1 受容体系のいずれかに結合したアゴニストの効果に拮抗するように受容体に結合し、これを調節する。

【0238】

一部の実施形態では、開示された剤はイミダゾリン-1およびセロトニン-2の生理学的アンタゴニストであり、この化合物は、 I_1 受容体系および $5-HT_2$ 受容体系のいずれかに結合したアゴニストの効果に拮抗するように受容体に結合し、これを調節する。

【0239】

一部の実施形態では、開示された剤はイミダゾリン-1およびセロトニン-7の生理学的アンタゴニストであり、この化合物は、 I_1 受容体系および $5-HT_7$ 受容体系のいずれかに結合したアゴニストの効果に拮抗するように受容体に結合し、これを調節する。

【0240】

一部の実施形態では、開示された剤はカンナビノイド-1およびセロトニン-2の生理学的アンタゴニストであり、この化合物は、 CB_1 受容体系および $5-HT_2$ 受容体系のいずれかに結合したアゴニストの効果に拮抗するように受容体に結合し、これを調節する。

【0241】

一部の実施形態では、開示された剤はカンナビノイド-1およびセロトニン-7の生理学的アンタゴニストであり、この化合物は、 CB_1 受容体系および $5-HT_7$ 受容体系のいずれかに結合したアゴニストの効果に拮抗するように受容体に結合し、これを調節する。

【0242】

一部の実施形態では、開示された剤はセロトニン-2およびセロトニン-7の生理学的アンタゴニストであり、この化合物は、 $5-HT_2$ 受容体系および $5-HT_7$ 受容体系の

10

20

30

40

50

いずれかに結合したアゴニストの効果に拮抗するように受容体に結合し、これを調節する。

【0243】

一部の実施形態では、開示された剤はイミダゾリン-1、カンナビノイド-1、およびセロトニン-2の生理学的アンタゴニストであり、この化合物は、 I_1 受容体系、 CB_1 受容体系、および $5-HT_2$ 受容体系のいずれかに結合したアゴニストの効果に拮抗するように受容体に結合し、これを調節する。

【0244】

一部の実施形態では、開示された剤はイミダゾリン-1、カンナビノイド-1、およびセロトニン-7の生理学的アンタゴニストであり、この化合物は、 I_1 受容体系、 CB_1 受容体系、および $5-HT_7$ 受容体系のいずれかに結合したアゴニストの効果に拮抗するように受容体に結合し、これを調節する。

【0245】

一部の実施形態では、開示された剤はイミダゾリン-1、セロトニン-2、およびセロトニン-7の生理学的アンタゴニストであり、この化合物は、 I_1 受容体系、 $5-HT_2$ 受容体系、および $5-HT_7$ 受容体系のいずれかに結合したアゴニストの効果に拮抗するように受容体に結合し、これを調節する。

【0246】

一部の実施形態では、開示された剤はカンナビノイド-1、セロトニン-2、およびセロトニン-7の生理学的アンタゴニストであり、この化合物は、 CB_1 受容体系、 $5-HT_2$ 受容体系、および $5-HT_7$ 受容体系のいずれかに結合したアゴニストの効果に拮抗するように受容体に結合し、これを調節する。

【0247】

実施形態では、開示された剤はイミダゾリン-1、カンナビノイド-1、セロトニン-2、およびセロトニン-7の生理学的アンタゴニストであり、この化合物は、 I_1 受容体系、 CB_1 受容体系、 $5-HT_2$ 受容体系、および $5-HT_7$ 受容体系のいずれかに結合したアゴニストの効果に拮抗するように受容体に結合し、これを調節する。

【0248】

一部の実施形態では、アンタゴニストは、所与の受容体または受容体セットに対するその選択性によって区別され得る。このような実施形態では、化合物は、少なくとも1つの所望の受容体（すなわち、 I_1 受容体、 $5-HT_2$ 受容体、 $5-HT_7$ 受容体、もしくは CB_1 受容体、またはそれらの組み合わせのいずれか）のアンタゴニストであり、1.0の比を超える少なくとも1つの所望の受容体に対する選択性を有する。すなわち、少なくとも1つの所望の受容体に対する（ K_i を介して測定される）化合物の選択性の比は、少なくとも1つの所望の受容体系の一部ではない受容体と比較して、1.1:1超、1.5:1超、2:1超、5:1超、10:1超、15:1超、25:1超、50:1超、100:1超等である。

【0249】

i i i . 選択的アゴニズム

一部の実施形態では、化合物が選択的アゴニストであるかどうかは、例えば、一部の実施形態では、化合物の選択的アゴニスト活性を決定するための手段として、結合親和性の代わりに、活性または有効性（例えば、 EC_{50} として）によって測定され得、ある受容体に選択的に結合し、別の受容体には結合しない化合物は、その点で選択的アゴニストと見なされ得る。

【0250】

一部の実施形態では、本明細書において本発明に適した化合物は、 I_1 、 CB_1 、 $5-HT_2$ 、および $5-HT_7$ のうちの少なくとも1つに対する選択的アゴニストであり得、この化合物は、 I_1 受容体系、 CB_1 受容体系、 $5-HT_2$ 受容体系、および $5-HT_7$ 受容体系の一部ではない受容体よりも少なくとも2倍、少なくとも3倍、少なくとも4倍、少なくとも5倍、少なくとも6倍、少なくとも7倍、少なくとも8倍、少なくとも9倍

10

20

30

40

50

、少なくとも10倍、少なくとも11倍、少なくとも12倍、少なくとも20倍、少なくとも30倍、少なくとも50倍、少なくとも100倍、少なくとも200倍、少なくとも500倍、およびそれらの間の値大きい、結合アッセイまたは機能アッセイによって測定される、 I_1 、 CB_1 、 $5-HT_2$ 、および $5-HT_7$ のうちの少なくとも1つに対する EC_{50} を有する。

【0251】

実施形態では、開示された剤は I_1 に対する選択的アゴニストであり、この化合物は、 I_1 受容体系の一部ではない受容体よりも少なくとも2倍、少なくとも3倍、少なくとも4倍、少なくとも5倍、少なくとも6倍、少なくとも7倍、少なくとも8倍、少なくとも9倍、少なくとも10倍、少なくとも11倍、少なくとも12倍、少なくとも20倍、少なくとも30倍、少なくとも50倍、少なくとも100倍、少なくとも200倍、少なくとも500倍、およびそれらの間の値大きい、結合アッセイまたは機能アッセイによって測定される I_1 に対する EC_{50} を有する。

10

【0252】

実施形態では、開示された剤は CB_1 に対する選択的アゴニストであり、この化合物は、 CB_1 受容体系の一部ではない受容体よりも少なくとも2倍、少なくとも3倍、少なくとも4倍、少なくとも5倍、少なくとも6倍、少なくとも7倍、少なくとも8倍、少なくとも9倍、少なくとも10倍、少なくとも11倍、少なくとも12倍、少なくとも20倍、少なくとも30倍、少なくとも50倍、少なくとも100倍、少なくとも200倍、少なくとも500倍、およびそれらの間の値大きい、結合アッセイまたは機能アッセイによって測定される CB_1 に対する EC_{50} を有する。

20

【0253】

実施形態では、開示された剤は $5-HT_2$ に対する選択的アゴニストであり、この化合物は、 $5-HT_2$ 受容体系の一部ではない受容体よりも少なくとも2倍、少なくとも3倍、少なくとも4倍、少なくとも5倍、少なくとも6倍、少なくとも7倍、少なくとも8倍、少なくとも9倍、少なくとも10倍、少なくとも11倍、少なくとも12倍、少なくとも20倍、少なくとも30倍、少なくとも50倍、少なくとも100倍、少なくとも200倍、少なくとも500倍、およびそれらの間の値大きい、結合アッセイまたは機能アッセイによって測定される $5-HT_2$ に対する EC_{50} を有する。

【0254】

実施形態では、開示された剤は $5-HT_7$ に対する選択的アゴニストであり、この化合物は、 $5-HT_7$ 受容体系の一部ではない受容体よりも少なくとも2倍、少なくとも3倍、少なくとも4倍、少なくとも5倍、少なくとも6倍、少なくとも7倍、少なくとも8倍、少なくとも9倍、少なくとも10倍、少なくとも11倍、少なくとも12倍、少なくとも20倍、少なくとも30倍、少なくとも50倍、少なくとも100倍、少なくとも200倍、少なくとも500倍、およびそれらの間の値大きい、結合アッセイまたは機能アッセイによって測定される $5-HT_7$ に対する EC_{50} を有する。

30

【0255】

実施形態では、開示された剤はイミダゾリン-1およびカンナビノイド-1に対する選択的アゴニストであり、この化合物は、 I_1 受容体系または CB_1 受容体系の一部ではない受容体よりも少なくとも2倍、少なくとも3倍、少なくとも4倍、少なくとも5倍、少なくとも6倍、少なくとも7倍、少なくとも8倍、少なくとも9倍、少なくとも10倍、少なくとも11倍、少なくとも12倍、少なくとも20倍、少なくとも30倍、少なくとも50倍、少なくとも100倍、少なくとも200倍、少なくとも500倍、およびそれらの間の値大きい、結合アッセイまたは機能アッセイによって測定されるイミダゾリン-1およびカンナビノイド-1に対する EC_{50} を有する。

40

【0256】

実施形態では、開示された剤はイミダゾリン-1およびセロトニン-2に対する選択的アゴニストであり、この化合物は、 I_1 受容体系または $5-HT_2$ 受容体系の一部ではない受容体よりも少なくとも2倍、少なくとも3倍、少なくとも4倍、少なくとも5倍、少

50

なくとも6倍、少なくとも7倍、少なくとも8倍、少なくとも9倍、少なくとも10倍、少なくとも11倍、少なくとも12倍、少なくとも20倍、少なくとも30倍、少なくとも50倍、少なくとも100倍、少なくとも200倍、少なくとも500倍、およびそれらの間の値大きい、結合アッセイまたは機能アッセイによって測定されるイミダゾリン-1およびセロトニン-2に対するEC₅₀を有する。

【0257】

実施形態では、開示された剤はイミダゾリン-1およびセロトニン-7に対する選択的アゴニストであり、この化合物は、I₁受容体系または5-HT₇受容体系の一部ではない受容体よりも少なくとも2倍、少なくとも3倍、少なくとも4倍、少なくとも5倍、少なくとも6倍、少なくとも7倍、少なくとも8倍、少なくとも9倍、少なくとも10倍、少なくとも11倍、少なくとも12倍、少なくとも20倍、少なくとも30倍、少なくとも50倍、少なくとも100倍、少なくとも200倍、少なくとも500倍、およびそれらの間の値大きい、結合アッセイまたは機能アッセイによって測定されるイミダゾリン-1およびセロトニン-7に対するEC₅₀を有する。

【0258】

実施形態では、開示された剤はカンナビノイド-1およびセロトニン-2に対する選択的アゴニストであり、この化合物は、CB₁受容体系または5-HT₂受容体系の一部ではない受容体よりも少なくとも2倍、少なくとも3倍、少なくとも4倍、少なくとも5倍、少なくとも6倍、少なくとも7倍、少なくとも8倍、少なくとも9倍、少なくとも10倍、少なくとも11倍、少なくとも12倍、少なくとも20倍、少なくとも30倍、少なくとも50倍、少なくとも100倍、少なくとも200倍、少なくとも500倍、およびそれらの間の値大きい、結合アッセイまたは機能アッセイによって測定されるカンナビノイド-1およびセロトニン-2に対するEC₅₀を有する。

【0259】

実施形態では、開示された剤はカンナビノイド-1およびセロトニン-7に対する選択的アゴニストであり、この化合物は、CB₁受容体系または5-HT₇受容体系の一部ではない受容体よりも少なくとも2倍、少なくとも3倍、少なくとも4倍、少なくとも5倍、少なくとも6倍、少なくとも7倍、少なくとも8倍、少なくとも9倍、少なくとも10倍、少なくとも11倍、少なくとも12倍、少なくとも20倍、少なくとも30倍、少なくとも50倍、少なくとも100倍、少なくとも200倍、少なくとも500倍、およびそれらの間の値大きい、結合アッセイまたは機能アッセイによって測定されるカンナビノイド-1およびセロトニン-7に対するEC₅₀を有する。

【0260】

実施形態では、開示された剤はセロトニン-2およびセロトニン-7に対する選択的アゴニストであり、この化合物は、5-HT₂受容体系または5-HT₇受容体系の一部ではない受容体よりも少なくとも2倍、少なくとも3倍、少なくとも4倍、少なくとも5倍、少なくとも6倍、少なくとも7倍、少なくとも8倍、少なくとも9倍、少なくとも10倍、少なくとも11倍、少なくとも12倍、少なくとも20倍、少なくとも30倍、少なくとも50倍、少なくとも100倍、少なくとも200倍、少なくとも500倍、およびそれらの間の値大きい、結合アッセイまたは機能アッセイによって測定されるセロトニン-2およびセロトニン-7に対するEC₅₀を有する。

【0261】

実施形態では、開示された剤はイミダゾリン-1、カンナビノイド-1、およびセロトニン-2に対する選択的アゴニストであり、この化合物は、I₁受容体系、CB₁受容体系、または5-HT₂受容体系の一部ではない受容体よりも少なくとも2倍、少なくとも3倍、少なくとも4倍、少なくとも5倍、少なくとも6倍、少なくとも7倍、少なくとも8倍、少なくとも9倍、少なくとも10倍、少なくとも11倍、少なくとも12倍、少なくとも20倍、少なくとも30倍、少なくとも50倍、少なくとも100倍、少なくとも200倍、少なくとも500倍、およびそれらの間の値大きい、結合アッセイまたは機能アッセイによって測定されるイミダゾリン-1、カンナビノイド-1、およびセロトニン

10

20

30

40

50

－ 2 に対する EC₅₀ を有する。

【 0 2 6 2 】

実施形態では、開示された剤はイミダゾリン－ 1、カンナビノイド－ 1、およびセロトニン－ 7 に対する選択的アゴニストであり、この化合物は、I₁ 受容体系、CB₁ 受容体系、または 5－HT₇ 受容体系の一部ではない受容体よりも少なくとも 2 倍、少なくとも 3 倍、少なくとも 4 倍、少なくとも 5 倍、少なくとも 6 倍、少なくとも 7 倍、少なくとも 8 倍、少なくとも 9 倍、少なくとも 10 倍、少なくとも 11 倍、少なくとも 12 倍、少なくとも 20 倍、少なくとも 30 倍、少なくとも 50 倍、少なくとも 100 倍、少なくとも 200 倍、少なくとも 500 倍、およびそれらの間の値大きい、結合アッセイまたは機能アッセイによって測定されるイミダゾリン－ 1、カンナビノイド－ 1、およびセロトニン－ 7 に対する EC₅₀ を有する。

10

【 0 2 6 3 】

実施形態では、開示された剤はイミダゾリン－ 1、セロトニン－ 2、およびセロトニン－ 7 に対する選択的アゴニストであり、この化合物は、I₁ 受容体系、5－HT₂ 受容体系、または 5－HT₇ 受容体系の一部ではない受容体よりも少なくとも 2 倍、少なくとも 3 倍、少なくとも 4 倍、少なくとも 5 倍、少なくとも 6 倍、少なくとも 7 倍、少なくとも 8 倍、少なくとも 9 倍、少なくとも 10 倍、少なくとも 11 倍、少なくとも 12 倍、少なくとも 20 倍、少なくとも 30 倍、少なくとも 50 倍、少なくとも 100 倍、少なくとも 200 倍、少なくとも 500 倍、およびそれらの間の値大きい、結合アッセイまたは機能アッセイによって測定されるイミダゾリン－ 1、セロトニン－ 2、およびセロトニン－ 7 に対する親和性を有する。

20

【 0 2 6 4 】

実施形態では、開示された剤はカンナビノイド－ 1、セロトニン－ 2、およびセロトニン－ 7 に対する選択的アゴニストであり、この化合物は、CB₁ 受容体系、5－HT₂ 受容体系、または 5－HT₇ 受容体系の一部ではない受容体よりも少なくとも 2 倍、少なくとも 3 倍、少なくとも 4 倍、少なくとも 5 倍、少なくとも 6 倍、少なくとも 7 倍、少なくとも 8 倍、少なくとも 9 倍、少なくとも 10 倍、少なくとも 11 倍、少なくとも 12 倍、少なくとも 20 倍、少なくとも 30 倍、少なくとも 50 倍、少なくとも 100 倍、少なくとも 200 倍、少なくとも 500 倍、およびそれらの間の値大きい、結合アッセイまたは機能アッセイによって測定されるカンナビノイド－ 1、セロトニン－ 2、およびセロトニン－ 7 に対する親和性を有する。

30

【 0 2 6 5 】

実施形態では、開示された剤はイミダゾリン－ 1、カンナビノイド－ 1、セロトニン－ 2、およびセロトニン－ 7 に対する選択的アゴニストであり、この化合物は、I₁ 受容体系、CB₁ 受容体系、5－HT₂ 受容体系、または 5－HT₇ 受容体系の一部ではない受容体よりも少なくとも 2 倍、少なくとも 3 倍、少なくとも 4 倍、少なくとも 5 倍、少なくとも 6 倍、少なくとも 7 倍、少なくとも 8 倍、少なくとも 9 倍、少なくとも 10 倍、少なくとも 11 倍、少なくとも 12 倍、少なくとも 20 倍、少なくとも 30 倍、少なくとも 50 倍、少なくとも 100 倍、少なくとも 200 倍、少なくとも 500 倍、およびそれらの間の値大きい、結合アッセイまたは機能アッセイによって測定されるイミダゾリン－ 1、カンナビノイド－ 1、セロトニン－ 2、およびセロトニン－ 7 に対する親和性を有する。

40

【 0 2 6 6 】

一部の好ましい実施形態では、開示された剤は、α－ 2 と比較してイミダゾリン－ 1 に対して選択的なアゴニストであり、この化合物は、α－ 2 アドレナリン受容体よりも少なくとも 2 倍（3 倍、4 倍、5 倍、6 倍、7 倍、8 倍、9 倍、10 倍、11 倍、12 倍、20 倍、30 倍、50 倍、100 倍、200 倍、500 倍、およびそれらの間の値を含む）大きい、イミダゾリン－ 1 に対する親和性を有する。このような実施形態では、I₁ アゴニストはまた、5－HT₂ 受容体系、5－HT₇ 受容体系、および CB₁ 受容体系の少なくとも 1 つに対して選択的であり得る。

【 0 2 6 7 】

50

一部の好ましい実施形態では、開示された剤は、セロトニン-2Bと比較してセロトニン-2Aおよびセロトニン-2Cに対して選択的なアゴニストであり、この化合物は、セロトニン-2B受容体よりも少なくとも2倍（3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、11倍、12倍、20倍、30倍、50倍、100倍、200倍、500倍、およびそれらの間の値を含む）大きい、セロトニン-2Aおよびセロトニン-2Cに対する親和性を有する。このような実施形態では、5-HT₂アゴニストはまた、I₁受容体系、5-HT₇受容体系、およびCB₁受容体系の少なくとも1つに対して選択的であり得る。

【0268】

i v. 選択的拮抗作用

実施形態では、本明細書で提供される剤は選択的アンタゴニストである。実施形態では、選択的アンタゴニストは、標的受容体以外の受容体に対するIC₅₀よりも少なくとも2倍（3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、11倍、12倍、20倍、30倍、50倍、100倍、200倍、500倍、およびそれらの間の値を含む）低い、標的受容体におけるIC₅₀を有する。

【0269】

実施形態では、本明細書において本発明に適した化合物は、イミダゾリン-1、カンナビノイド-1、セロトニン-2、およびセロトニン-7のうちの少なくとも1つに対する選択的アンタゴニストであり得、この化合物は、I₁、CB₁、5-HT₂、および5-HT₇受容体系受容体系の一部ではない受容体よりも少なくとも2倍（3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、11倍、12倍、20倍、30倍、50倍、100倍、200倍、500倍、およびそれらの間の値を含む）大きい、結合アッセイまたは機能アッセイによって測定されるイミダゾリン-1、カンナビノイド-1、セロトニン-2、またはセロトニン-7のうちの少なくとも1つに対するIC₅₀を有する。

【0270】

実施形態では、開示された剤はイミダゾリン-1に対する選択的アンタゴニストであり、この化合物は、I₁受容体系の一部ではない受容体に対するIC₅₀よりも少なくとも2倍（3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、11倍、12倍、20倍、30倍、50倍、100倍、200倍、500倍、およびそれらの間の値を含む）低い、イミダゾリン-1に対するIC₅₀を有する。

【0271】

実施形態では、開示された剤はセロトニン-2に対する選択的アンタゴニストであり、この化合物は、5-HT₂受容体系の一部ではない受容体に対するIC₅₀よりも少なくとも2倍（3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、11倍、12倍、20倍、30倍、50倍、100倍、200倍、500倍、およびそれらの間の値を含む）低い、セロトニン-2に対するIC₅₀を有する。

【0272】

実施形態では、開示された剤はセロトニン-7に対する選択的アンタゴニストであり、この化合物は、5-HT₇受容体系の一部ではない受容体に対するIC₅₀よりも少なくとも2倍（3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、11倍、12倍、20倍、30倍、50倍、100倍、200倍、500倍、およびそれらの間の値を含む）低い、セロトニン-7に対するIC₅₀を有する。

【0273】

実施形態では、開示された剤はセロトニン-2およびセロトニン-7に対する選択的アンタゴニストであり、この化合物は、5-HT₂受容体系または5-HT₇受容体系の一部ではない受容体に対するIC₅₀よりも少なくとも2倍（3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、11倍、12倍、20倍、30倍、50倍、100倍、200倍、500倍、およびそれらの間の値を含む）低い、セロトニン-7に対するIC₅₀を有する。

【0274】

実施形態では、開示された剤はCB₁に対する選択的アンタゴニストであり、この化合物は、CB₁受容体系の一部ではない受容体に対するIC₅₀よりも少なくとも2倍（3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、11倍、12倍、20倍、30倍、50倍、100倍、200倍、500倍、およびそれらの間の値を含む）低い、カンナビノイドー1に対するIC₅₀を有する。

【0275】

実施形態では、開示された剤はI₁およびCB₁に対する選択的アンタゴニストであり、この化合物は、I₁受容体系またはCB₁受容体系の一部ではない受容体に対するIC₅₀よりも少なくとも2倍（3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、11倍、12倍、20倍、30倍、50倍、100倍、200倍、500倍、およびそれらの間の値を含む）低い、I₁およびCB₁に対するIC₅₀を有する。

10

【0276】

実施形態では、開示された剤はI₁および5-HT₂に対する選択的アンタゴニストであり、この化合物は、I₁受容体系または5-HT₂受容体系の一部ではない受容体に対するIC₅₀よりも少なくとも2倍（3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、11倍、12倍、20倍、30倍、50倍、100倍、200倍、500倍、およびそれらの間の値を含む）低い、I₁および5-HT₂に対するIC₅₀を有する。

【0277】

実施形態では、開示された剤はI₁および5-HT₇に対する選択的アンタゴニストであり、この化合物は、I₁受容体系または5-HT₇受容体系の一部ではない受容体に対するIC₅₀よりも少なくとも2倍（3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、11倍、12倍、20倍、30倍、50倍、100倍、200倍、500倍、およびそれらの間の値を含む）低い、I₁および5-HT₇に対するIC₅₀を有する。

20

【0278】

実施形態では、開示された剤はイミダゾリンー1、セロトニンー2、およびセロトニンー7に対する選択的アンタゴニストであり、この化合物は、I₁受容体系、5-HT₂受容体系、または5-HT₇受容体系の一部ではない受容体に対するIC₅₀よりも少なくとも2倍（3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、11倍、12倍、20倍、30倍、50倍、100倍、200倍、500倍、およびそれらの間の値を含む）低い、イミダゾリンー1、セロトニンー2、およびセロトニンー7に対するIC₅₀を有する。

30

【0279】

実施形態では、開示された剤はイミダゾリンー1、カンナビノイドー1、およびセロトニンー2に対する選択的アンタゴニストであり、この化合物は、I₁受容体系、CB₁受容体系、または5-HT₂受容体系の一部ではない受容体に対するIC₅₀よりも少なくとも2倍（3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、11倍、12倍、20倍、30倍、50倍、100倍、200倍、500倍、およびそれらの間の値を含む）低い、イミダゾリンー1、カンナビノイドー1、およびセロトニンー2に対するIC₅₀を有する。

【0280】

実施形態では、開示された剤はイミダゾリンー1、カンナビノイドー1、およびセロトニンー7に対する選択的アンタゴニストであり、この化合物は、I₁受容体系、CB₁受容体系、または5-HT₇受容体系の一部ではない受容体に対するIC₅₀よりも少なくとも2倍（3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、11倍、12倍、20倍、30倍、50倍、100倍、200倍、500倍、およびそれらの間の値を含む）低い、イミダゾリンー1、カンナビノイドー1、およびセロトニンー7に対するIC₅₀を有する。

40

【0281】

実施形態では、開示された剤はイミダゾリンー1、カンナビノイドー1、セロトニンー2、およびセロトニンー7に対する選択的アンタゴニストであり、この化合物は、I₁受

50

容体系、 CB_1 受容体系、 $5-HT_2$ 受容体系、または $5-HT_7$ 受容体系の一部ではない受容体に対する IC_{50} よりも少なくとも2倍（3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、11倍、12倍、20倍、30倍、50倍、100倍、200倍、500倍、およびそれらの間の値を含む）低い、イミダゾリン-1、カンナビノイド-1、セロトニン-2、およびセロトニン-7に対する IC_{50} を有する。

【0282】

実施形態では、開示された剤は CB_1 および $5-HT_2$ に対する選択的アンタゴニストであり、この化合物は、 CB_1 受容体系または $5-HT_2$ 受容体系の一部ではない受容体に対する IC_{50} よりも少なくとも2倍（3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、11倍、12倍、20倍、30倍、50倍、100倍、200倍、500倍、およびそれらの間の値を含む）低い、 CB_1 および $5-HT_2$ に対する IC_{50} を有する。

10

【0283】

実施形態では、開示された剤は CB_1 および $5-HT_7$ に対する選択的アンタゴニストであり、この化合物は、 CB_1 受容体系または $5-HT_7$ 受容体系の一部ではない受容体に対する IC_{50} よりも少なくとも2倍（3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、11倍、12倍、20倍、30倍、50倍、100倍、200倍、500倍、およびそれらの間の値を含む）低い、 CB_1 および $5-HT_7$ に対する IC_{50} を有する。

【0284】

実施形態では、開示された剤はカンナビノイド-1、セロトニン-2、およびセロトニン-7に対する選択的アンタゴニストであり、この化合物は、 CB_1 受容体系、 $5-HT_2$ 受容体系、または $5-HT_7$ 受容体系の一部ではない受容体に対する IC_{50} よりも少なくとも2倍（3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、11倍、12倍、20倍、30倍、50倍、100倍、200倍、500倍、およびそれらの間の値を含む）低い、カンナビノイド-1、セロトニン-2、およびセロトニン-7に対する IC_{50} を有する。

20

【0285】

G. 例示的な治療的組み合わせ

実施形態では、本発明の治療的組み合わせは I_1 剤と CB_1 剤とを含む。実施形態では、本発明の治療的組み合わせは I_1 アゴニストと CB_1 アゴニストとを含む。実施形態では、本発明の治療的組み合わせは I_1 アゴニストと CB_1 アンタゴニストとを含む。実施形態では、本発明の治療的組み合わせは I_1 アンタゴニストと CB_1 アゴニストとを含む。実施形態では、本発明の治療的組み合わせは I_1 アンタゴニストと CB_1 アンタゴニストとを含む。

30

【0286】

実施形態では、本発明の治療的組み合わせは I_1 剤と $5-HT_2$ 剤とを含む。実施形態では、本発明の治療的組み合わせは I_1 アゴニストと $5-HT_2$ アゴニストとを含む。実施形態では、本発明の治療的組み合わせは I_1 アゴニストと $5-HT_2$ アンタゴニストとを含む。実施形態では、本発明の治療的組み合わせは I_1 アンタゴニストと $5-HT_2$ アゴニストとを含む。実施形態では、本発明の治療的組み合わせは I_1 アンタゴニストと $5-HT_2$ アンタゴニストとを含む。

40

【0287】

実施形態では、本発明の治療的組み合わせは I_1 剤と $5-HT_7$ 剤とを含む。実施形態では、本発明の治療的組み合わせは I_1 アゴニストと $5-HT_7$ アゴニストとを含む。実施形態では、本発明の治療的組み合わせは I_1 アゴニストと $5-HT_7$ アンタゴニストとを含む。実施形態では、本発明の治療的組み合わせは I_1 アンタゴニストと $5-HT_7$ アゴニストとを含む。実施形態では、本発明の治療的組み合わせは I_1 アンタゴニストと $5-HT_7$ アンタゴニストとを含む。

【0288】

実施形態では、本発明の治療的組み合わせは、 I_1 剤と、 CB_1 剤と、 $5-HT_2$ 剤とを含む。実施形態では、本発明の治療的組み合わせは、 I_1 アゴニストと、 CB_1 アゴニ

50

10

20

30

40

50

実施形態では、本発明の治療的組み合わせは、 I_1 剤と、 CB_1 剤と、 $5-HT_2$ 剤と、 $5-HT_7$ 剤とを含む。実施形態では、本発明の治療的組み合わせは、 I_1 アゴニストと、 CB_1 アゴニストと、 $5-HT_2$ アゴニストと、 $5-HT_7$ アゴニストとを含む。実施形態では、本発明の治療的組み合わせは、 I_1 アゴニストと、 CB_1 アゴニストと、 $5-HT_2$ アゴニストと、 $5-HT_7$ アンタゴニストとを含む。実施形態では、本発明の治療的組み合わせは、 I_1 アゴニストと、 CB_1 アゴニストと、 $5-HT_{2/7}$ アンタゴニスト

20

30

40

50

10

20

30

40

50

50

20

30

50

50

[illegible]

ンタゴニストとを含み、組み合わせは、薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤をさらに含む単一医薬組成物として製剤化される。実施形態では、本発明の治療的組み合わせは、 I_1 アンタゴニストと、 CB_1 アンタゴニストと、 $5-HT_2$ アンタゴニストと、 $5-HT_7$ アンタゴニストとを含み、組み合わせは、薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤をさらに含む単一医薬組成物として製剤化される。実施形態では、本発明の治療的組み合わせは、 I_1 アンタゴニストと、 CB_1 アンタゴニストと、 $5-HT_2$ アンタゴニストと、 $5-HT_7$ アンタゴニストとを含み、組み合わせは、薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤をさらに含む単一医薬組成物として製剤化される。

【0299】

H. 例示的な相乗的組み合わせ

実施形態では、「相乗的 (synergistic)」、「相乗効果 (synergistic effects)」、または「相乗作用 (synergy)」は、対象に投与された場合に、少なくとも2種の剤のうちの1種を単独で摂取した場合に患者が経験しない効果（精神的、身体的、生理学的、またはそれらの組み合わせのいずれか）をもたらす医薬組成物または併用療法（少なくとも2種の剤を含む）を指すであろう。実施形態では、効果は、本明細書で定義されるエンタクトゲン経験または「心理状態 (mind state)」の効果であろう。

【0300】

実施形態では、「相乗的 (synergistic)」は、任意の2種以上の単剤の相加効果よりも有効な医薬組成物または併用療法を指し得る。例えば、相乗効果は、より少ない量（用量）の個別療法を使用して疾患を有効に処置することを可能にする。これには、いずれかの薬物が単独で使用される場合に通常必要とされるよりも、低用量の第1の医薬品もしくは第2の医薬品（「見かけの一方方向相乗作用 (apparent one-way synergy)」）、または低用量の両医薬品（「双方方向相乗作用 (two-way synergy)」）が含まれる。事実上、低用量は、有効性の低下なしに毒性の低下をもたらす。相乗効果は、任意の単一療法と比較して改善された疾患の回避または低減を含む、改善された有効性をさらにもたらし得る。

【0301】

「相乗効果 (Synergistic effects)」はまた、単独で作用する成分の相加的寄与よりも大きい、および／または単離された化合物自体の寄与よりも大きい、効力、生物活性、バイオアクセシビリティ、バイオアベイラビリティ、または治療効果（1つまたは複数の追加の治療効果を含む）の増加を含むと理解されよう。

【0302】

特定の効果に関して相乗作用があるかどうか、すなわち、2種以上の成分を合わせて混合する場合、その効果が、単独で適用された個々の成分の効果の合計よりも大きく、それによって「 $1 + 1 > 2$ 」をもたらすかどうかを決定するための、当業者に公知の多数の方法が存在する。適切な方法には、アイソボログラム（または輪郭）分析（Huangら 2019）、またはLoewe加法性の方程式（LoeweおよびMuischnek、1926、Arch. Exp. Pathol Pharmacol. 114:313~326）が含まれる。相乗効果はまた、シグモイド-E_{max}方程式（HolfordおよびScheiner、1981年、Clin. Pharmacokinetics. 6:429~453）およびメジアン効果方程式（ChouおよびTallalay、1984、Adv. Enzyme Regul. 22:27~55）などの方法を使用して計算され得る。上で言及した方程式に関連する対応するグラフは、それぞれ濃度効果曲線および組み合わせ指数曲線である。上で言及した各方程式を実験データに適用して、対応するグラフを生成し、薬物組み合わせの効果の評価を助けることができる。

【0303】

実施形態では、 I_1 剤と CB_1 剤とを含む治療的組み合わせは、相乗的であるか、または相乗効果を提供するであろう。すなわち、実施形態では、治療的組み合わせは、「相乗的組み合わせ (synergistic combination)」でもあるだろう。

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

50

50

50

実施形態では、I₁剤と、CB₁剤と、5-HT₇剤とを含む治療的組み合わせは、相乗的であるか、または相乗効果を提供するであろう。実施形態では、I₁アゴニストと、CB₁アゴニストと、5-HT₇アゴニストとを含む本発明の治療的組み合わせは、相乗

10

10

20

30

40

ニストと、5-HT₂アゴニストと、5-HT₇アンタゴニストとを含む本発明の治療的組み合わせは、相乗的であるか、または相乗効果を提供するのであろう。実施形態では、I₁アゴニストと、CB₁アンタゴニストと、5-HT₂アンタゴニストと、5-HT₇アゴニストとを含む本発明の治療的組み合わせは、相乗的であるか、または相乗効果を提供するのであろう。実施形態では、I₁アゴニストと、CB₁アンタゴニストと、5-HT₂アンタゴニストと、5-HT₇アンタゴニストとを含む本発明の治療的組み合わせは、相乗的であるか、または相乗効果を提供するのであろう。実施形態では、I₁アンタゴニストと、CB₁アゴニストと、5-HT₂アゴニストと、5-HT₇アゴニストとを含む本発明の治療的組み合わせは、相乗的であるか、または相乗効果を提供するのであろう。実施形態では、I₁アンタゴニストと、CB₁アゴニストと、5-HT₂アンタゴニストと、5-HT₇アンタゴニストとを含む本発明の治療的組み合わせは、相乗的であるか、または相乗効果を提供するのであろう。実施形態では、I₁アンタゴニストと、CB₁アンタゴニストと、5-HT₂アゴニストと、5-HT₇アゴニストとを含む本発明の治療的組み合わせは、相乗的であるか、または相乗効果を提供するのであろう。実施形態では、I₁アンタゴニストと、CB₁アンタゴニストと、5-HT₂アンタゴニストと、5-HT₇アゴニストとを含む本発明の治療的組み合わせは、相乗的であるか、または相乗効果を提供するのであろう。実施形態では、I₁アンタゴニストと、CB₁アンタゴニストと、5-HT₂アンタゴニストと、5-HT₇アゴニストとを含む本発明の治療的組み合わせは、相乗的であるか、または相乗効果を提供するのであろう。実施形態では、I₁アンタゴニストと、CB₁アンタゴニストと、5-HT₂アンタゴニストと、5-HT₇アゴニストとを含む本発明の治療的組み合わせは、相乗的であるか、または相乗効果を提供するのであろう。

10

20

【0310】

MDMAがI₁剤として利用される実施形態では、これはCB₁剤、5-HT₂剤、および5-HT₇剤のうちの少なくとも1つと組み合わせられ得、組み合わせは相乗効果を示す。このような実施形態では、MDMAによって特徴付けられるエンタクトゲン状態を誘発し、有害反応の可能性を低下させる、または治療効果もしくはエンタクトゲン効果の喪失（「魔法の喪失（loss of magic）」）の可能性を低下させるかもしくはこれを遅延させるために、実質的により少ない用量のMDMAが必要とされ得る。

30

【0311】

I. 発明の例示的な実施形態

多くの実施形態は、説明および特許請求の範囲を検討することによって当業者によって理解されるであろうが、いくつかの例示的かつ非限定的な実施形態を開示する。一部のこのような例示的な実施形態では、「組み合わせ（combination）」は、2種以上の化合物が、同時に、順次に、または別々に、合わせて投与される「治療的組み合わせ（therapeutic combination）」を指し得る。一部のこのような例示的な実施形態では、「組み合わせ（combination）」は、2種以上の化合物が、薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤と一緒に、単一製剤として合わせて投与される医薬組成物を指し得る。一部のこのような例示的な実施形態では、「組み合わせ（combination）」は、組み合わせ中の任意の2種以上の化合物が相乗作用または相乗効果を示す治療的組み合わせまたは医薬組成物を指し得る。一部のこのような例示的な実施形態では、「組み合わせ（combination）」は、本明細書に開示または特許請求される任意の方法などの本発明の方法で使用され得る。一部のこのような例示的な実施形態では、「組み合わせ（combination）」はエンタクトゲン心理状態を誘発するのであろう。その各々が本発明の他の開示された実施形態で使用され得る、例示的なこのような実施形態は以下の通りである。

40

50

【0312】

実施形態では、組み合わせは、アグマチンと2-AGEとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンとA-834, 735とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンとACEAとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンとAZ-11713908とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンとAZD-1940とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンとCBNとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンとCP-47497とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンとCP55940とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンとHU-210とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンとJWH-007とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンとJWH-051とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンとJWH-146とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンとJWH-176とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンとJWH-200とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンとJWH-398とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンとOrg 28611とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンとリモナバンとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンとTHCとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンとWIN 55, 212-2とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンとXLR11とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと1-メチルサイロシンとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと2C-B-FLYとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと5-MeO-AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンとAL-37350Aとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンとCP 809101とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンとDALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンとDOBとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンとDOETとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンとDOHxとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンとMEMとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンとCPPとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンとNBH-2C-CNとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンとTCB-2とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンとWAY 161503とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンとAGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンとAGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンとAMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンとアリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンとAS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンとE-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンとLSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンとLP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンとLP-44とを含む。

【0313】

実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と2-AGEとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347とA-834, 735とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347とACEAとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347とAZ-11713908とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347とAZD-1940とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347とCBNとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347とCP-47497とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347とCP55940とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347とHU-210とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347とJWH-007とを含む。実施形態では、組み合わ

せは、BDBM50091347とJWH-051とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347とJWH-146とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347とJWH-176とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347とJWH-200とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347とJWH-398とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347とOrg 28611とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347とリモナバンとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347とTHCとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347とWIN 55, 212-2とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347とXLR11とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と1-メチルサイロシンとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と2C-B-FLYとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と5-MeO-AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347とAL-37350Aとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347とCP 809101とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347とDALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347とDOBとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347とDOHxとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347とMEMとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347とCPPとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347とNBOH-2C-CNとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347とTCB-2とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347とWAY 161503とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347とAGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347とAGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347とAMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347とアリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347とAS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347とE-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347とLSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347とLP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347とLP-44とを含む。

10

20

30

40

50

【0314】

実施形態では、組み合わせは、クロニジンと2-AGEとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンとA-834, 735とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンとACEAとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンとAZ-11713908とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンとAZD-1940とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンとCBNとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンとCP-47497とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンとCP55940とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンとHU-210とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンとJWH-007とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンとJWH-051とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンとJWH-146とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンとJWH-176とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンとJWH-200とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンとJWH-398とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンとOrg 28611とを含む。実施形態では、

組み合わせは、クロニジンとリモナバンとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンとT H Cとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンとW I N 5 5, 2 1 2-2とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンとX L R 1 1とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと1-メチルサイロシンとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと2 C-B-F L Yとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと5-M e O-A M Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンとA L-3 7 3 5 0 Aとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンとC P 8 0 9 1 0 1とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンとD A L Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンとD O Bとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンとD O E Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンとD O H xとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンとM E Mとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンとC P Pとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンとN B O H-2 C-C Nとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンとT C B-2とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンとW A Y 1 6 1 5 0 3とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと5-C Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと5-M e O-D A L Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと5-M e O-D M Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと5-M e O-M i P Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンとA G H-1 9 2とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンとA G H-1 0 7とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンとA M Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンとアリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンとA S-1 9とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンとE-5 5 8 8 8とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンとL S Dとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンとL P-2 1 1とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンとL P-4 4とを含む。

10

20

【0 3 1 5】

実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと2-A G Eとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンとA-8 3 4, 7 3 5とを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンとA C E Aとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンとA Z-1 1 7 1 3 9 0 8とを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンとA Z D-1 9 4 0とを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンとC B Nとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンとC P-4 7 4 9 7とを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンとC P 5 5 9 4 0とを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンとH U-2 1 0とを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンとJ W H-0 0 7とを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンとJ W H-0 5 1とを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンとJ W H-1 4 6とを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンとJ W H-1 7 6とを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンとJ W H-2 0 0とを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンとJ W H-3 9 8とを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンとO r g 2 8 6 1 1とを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンとリモナバンとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンとT H Cとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンとW I N 5 5, 2 1 2-2とを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンとX L R 1 1とを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと1-メチルサイロシンとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと2 C-B-F L Yとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと5-M e O-A M Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンとA L-3 7 3 5 0 Aとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンとC P 8 0 9 1 0 1とを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンとD A L Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンとD O Bとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンとD O E Tとを含む。実施形態では、組み合

30

40

50

わせは、グアンファシンとDOHxとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンとMEMとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンとCPPとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンとNBOH-2C-CNとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンとTCB-2とを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンとWAY 161503とを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンとAGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンとAGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンとAMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンとアリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンとAS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンとE-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンとLSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンとLP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンとLP-44とを含む。

10

【0316】

実施形態では、組み合わせは、mCPPと2-AGEとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPとA-834, 735とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPとACEAとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPとAZ-11713908とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPとAZD-1940とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPとCBNとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPとCP-47497とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPとCP55940とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPとHU-210とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPとJWH-007とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPとJWH-051とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPとJWH-146とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPとJWH-176とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPとJWH-200とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPとJWH-398とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPとOrg 28611とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPとリモナバンとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPとTHCとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPとWIN 55, 212-2とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPとXLR11とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと1-メチルサイロシンとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと2C-B-FLYとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと5-MeO-AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPとAL-37350Aとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPとCP 809101とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPとDALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPとDOBとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPとDOETとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPとDOHxとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPとMEMとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPとCPPとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPとNBOH-2C-CNとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPとTCB-2とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPとWAY 161503とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPとAGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPとAGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPとAMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPとアリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPとAS-19と

20

30

40

50

を含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPとE-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPとLSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPとLP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPとLP-44とを含む。

【0317】

実施形態では、組み合わせは、MDMAと2-AGEとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAとA-834, 735とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAとACEAとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAとAZ-11713908とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAとAZD-1940とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAとCBNとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAとCP-47497とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAとCP55940とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAとHU-210とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAとJWH-007とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAとJWH-051とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAとJWH-146とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAとJWH-176とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAとJWH-200とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAとJWH-398とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAとOrg 28611とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAとリモナバンとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAとTHCとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAとWIN 55, 212-2とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAとXLR11とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと1-メチルサイロシンとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと2C-B-FLYとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと5-MeO-AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAとAL-37350Aとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAとCP 809101とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAとDALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAとDOBとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAとDOETとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAとDOHxとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAとMEMとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAとCPPとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAとNBOH-2C-CNとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAとTCB-2とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAとWAY 161503とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAとAGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAとAGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAとAMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAとアリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAとAS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAとE-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAとLSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAとLP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAとLP-44とを含む。

10

20

30

40

【0318】

実施形態では、組み合わせは、メマンチンと2-AGEとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンとA-834, 735とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンとACEAとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンとAZ-11713908とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンとAZD-1940とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンとCBNとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンとCP-47497とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンとCP55940とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンとHU-2

50

10とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンとJWH-007とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンとJWH-051とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンとJWH-146とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンとJWH-176とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンとJWH-200とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンとJWH-398とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンとOrg 28611とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンとリモナバンとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンとTHCとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンとWIN 55, 212-2とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンとXLR11とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと1-メチルサイロシンとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと2C-B-FLYとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと5-MeO-AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンとAL-37350Aとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンとCP 809101とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンとDALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンとDOBとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンとDOETとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンとDOHxとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンとMEMとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンとCPPとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンとNB OH-2C-CNとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンとTCB-2とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンとWAY 161503とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンとAGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンとAGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンとAMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンとアリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンとAS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンとE-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンとLSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンとLP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンとLP-44とを含む。

10

20

30

【0319】

実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと2-AGEとを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンとA-834, 735とを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンとACEAとを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンとAZ-11713908とを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンとAZD-1940とを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンとCBNとを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンとCP-47497とを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンとCP55940とを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンとHU-210とを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンとJWH-007とを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンとJWH-051とを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンとJWH-146とを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンとJWH-176とを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンとJWH-200とを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンとJWH-398とを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンとOrg 28611とを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンとリモナバンとを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンとTHCとを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンとWIN 55, 212-2とを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンとXLR11とを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと1-メチルサイロシンとを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと2C-B-

40

50

F L Yとを含む。実施形態では、組み合わせは、モキソニジンと5-MeO-AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、モキソニジンとAL-37350Aとを含む。実施形態では、組み合わせは、モキソニジンとCP 809101とを含む。実施形態では、組み合わせは、モキソニジンとDALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、モキソニジンとDOBとを含む。実施形態では、組み合わせは、モキソニジンとDOETとを含む。実施形態では、組み合わせは、モキソニジンとDOHxとを含む。実施形態では、組み合わせは、モキソニジンとMEMとを含む。実施形態では、組み合わせは、モキソニジンとCPPとを含む。実施形態では、組み合わせは、モキソニジンとNBOH-2C-CNとを含む。実施形態では、組み合わせは、モキソニジンとTCB-2とを含む。実施形態では、組み合わせは、モキソニジンとWAY 161503とを含む。実施形態では、組み合わせは、モキソニジンと5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、モキソニジンと5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、モキソニジンと5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、モキソニジンとAGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、モキソニジンとAGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、モキソニジンとAMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、モキソニジンとアリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、モキソニジンとAS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、モキソニジンとE-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、モキソニジンとLSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、モキソニジンとLP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、モキソニジンとLP-44とを含む。

10

20

【0320】

実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと2-AGEとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンとA-834, 735とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンとACEAとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンとAZ-11713908とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンとAZD-1940とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンとCBNとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンとCP-47497とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンとCP55940とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンとHU-210とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンとJWH-007とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンとJWH-051とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンとJWH-146とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンとJWH-176とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンとJWH-200とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンとJWH-398とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンとOrg 28611とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンとリモナバンとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンとTHCとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンとWIN 55, 212-2とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンとXLR11とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと1-メチルサイロシンとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと2C-B-FLYとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと5-MeO-AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンとAL-37350Aとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンとCP 809101とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンとDALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンとDOBとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンとDOETとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンとDOHxとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンとMEMとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンとCPPとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンとNBOH-2C-CNとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンとTCB-2とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンとWAY 161503とを含む。実施形態では、

30

40

50

組み合わせは、ナファゾリンと5-C Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと5-MeO-DAL Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと5-MeO-MiP Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンとAGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンとAGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンとAMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンとアリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンとAS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンとE-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンとLSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンとLP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンとLP-44とを含む。

10

【0321】

実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと2-AGEとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンとA-834, 735とを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンとACEAとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンとAZ-11713908とを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンとAZD-1940とを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンとCBNとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンとCP-47497とを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンとCP55940とを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンとHU-210とを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンとJWH-007とを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンとJWH-051とを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンとJWH-146とを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンとJWH-176とを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンとJWH-200とを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンとJWH-398とを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンとOrg 28611とを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンとリモナバンとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンとTHCとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンとWIN 55, 212-2とを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンとXLR11とを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと1-メチルサイロシンとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと2C-B-FLYとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと5-MeO-AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンとAL-37350Aとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンとCP 809101とを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンとDAL Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンとDOBとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンとDOETとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンとDOHxとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンとMEMとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンとCPPとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンとNBOH-2C-CNを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンとTCB-2とを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンとWAY 161503とを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと5-C Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと5-MeO-DAL Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと5-MeO-MiP Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンとAGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンとAGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンとAMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンとアリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンとAS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンとE-

20

30

40

50

5 5 8 8 8 とを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと L S D とを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと L P - 2 1 1 とを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと L P - 4 4 とを含む。

【 0 3 2 2 】

実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと 2 - A G E とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと A - 8 3 4 , 7 3 5 とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと A C E A とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと A Z - 1 1 7 1 3 9 0 8 とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと A Z D - 1 9 4 0 とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと C B N とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと C P - 4 7 4 9 7 とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと C P 5 5 9 4 0 とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと H U - 2 1 0 とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと J W H - 0 0 7 とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと J W H - 0 5 1 とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと J W H - 1 4 6 とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと J W H - 1 7 6 とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと J W H - 2 0 0 とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと J W H - 3 9 8 とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと O r g 2 8 6 1 1 とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンとリモナバンとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと T H C とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと W I N 5 5 , 2 1 2 - 2 とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと X L R 1 1 とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと 1 - メチルサイロシンとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと 2 C - B - F L Y とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと 5 - M e O - A M T とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと 3 7 3 5 0 A とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと C P 8 0 9 1 0 1 とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと D A L T とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと D O B とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと D O E T とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと D O H x とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと M E M とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと C P P とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと N B O H - 2 C - C N とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと T C B - 2 とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと W A Y 1 6 1 5 0 3 とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと 5 - C T とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと 5 - M e O - D A L T とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと 5 - M e O - D M T とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと 5 - M e O - M i P T とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと A G H - 1 9 2 とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと A G H - 1 0 7 とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと A M T とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンとアリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと A S - 1 9 とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと E - 5 5 8 8 8 とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと L S D とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと L P - 2 1 1 とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと L P - 4 4 とを含む。

【 0 3 2 3 】

実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと 2 - A G E とを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと A - 8 3 4 , 7 3 5 とを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと A C E A とを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと A Z - 1 1 7 1 3 9 0 8 とを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと A Z D - 1 9 4 0 とを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと C B N とを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと C P - 4 7 4 9 7 とを含む。実施形態では、組み

合わせは、テトリゾリンとC P 5 5 9 4 0とを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンとH U - 2 1 0とを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンとJ W H - 0 0 7とを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンとJ W H - 0 5 1とを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンとJ W H - 1 4 6とを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンとJ W H - 1 7 6とを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンとJ W H - 2 0 0とを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンとJ W H - 3 9 8とを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンとO r g 2 8 6 1 1とを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンとリモナバンとを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンとT H Cとを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンとW I N 5 5 , 2 1 2 - 2とを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンとX L R 1 1とを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと1 - メチルサイロシンとを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと2 C - B - F L Yとを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと5 - M e O - A M Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンとA L - 3 7 3 5 0 Aとを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンとC P 8 0 9 1 0 1とを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンとD A L Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンとD O Bとを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンとD O E Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンとD O H xとを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンとM E Mとを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンとC P Pとを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンとN B O H - 2 C - C Nとを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンとT C B - 2とを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンとW A Y 1 6 1 5 0 3とを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと5 - C Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと5 - M e O - D A L Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと5 - M e O - D M Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと5 - M e O - M i P Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンとA G H - 1 9 2とを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンとA G H - 1 0 7とを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンとA M Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンとアリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンとA S - 1 9とを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンとE - 5 5 8 8 8とを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンとL S Dとを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンとL P - 2 1 1とを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンとL P - 4 4とを含む。

10

20

30

40

50

【0324】

実施形態では、組み合わせは、チザニジンと2 - A G Eとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンとA - 8 3 4 , 7 3 5とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンとA C E Aとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンとA Z - 1 1 7 1 3 9 0 8とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンとA Z D - 1 9 4 0とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンとC B Nとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンとC P - 4 7 4 9 7とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンとC P 5 5 9 4 0とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンとH U - 2 1 0とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンとJ W H - 0 0 7とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンとJ W H - 0 5 1とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンとJ W H - 1 4 6とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンとJ W H - 1 7 6とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンとJ W H - 2 0 0とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンとJ W H - 3 9 8とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンとO r g 2 8 6 1 1とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンとリモナバンとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンとT H Cとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンとW I N 5 5 , 2 1 2 - 2とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンとX L R 1 1とを含む。実施

形態では、組み合わせは、チザニジンと1-メチルサイロシンとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと2C-B-FLYとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと5-MeO-AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンとAL-37350Aとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンとCP 809101とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンとDALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンとDOBとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンとDOETとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンとDOHxとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンとMEMとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンとCPPとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンとNB OH-2C-CNとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンとTCB-2とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンとWAY 161503とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと5-MeO-MiPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンとAGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンとAGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンとAMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンとアリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンとAS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンとE-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンとLSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンとLP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンとLP-44とを含む。

10

20

【0325】

実施形態では、組み合わせは、トロニジンと2-AGEとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンとA-834, 735とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンとACEAとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンとAZ-11713908とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンとAZD-1940とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンとCBNとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンとCP-47497とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンとCP55940とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンとHU-210とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンとJWH-007とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンとJWH-051とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンとJWH-146とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンとJWH-176とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンとJWH-200とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンとJWH-398とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンとOrg 28611とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンとリモナバンとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンとTHCとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンとWIN 55, 212-2とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンとXLR11とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと1-メチルサイロシンとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと2C-B-FLYとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと5-MeO-AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンとAL-37350Aとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンとCP 809101とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンとDALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンとDOBとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンとDOETとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンとDOHxとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンとMEMとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンとCPPとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンとNB OH-2C-CNとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンとTCB-2とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンとWAY 161503とを含む。実

30

40

50

施形態では、組み合わせは、トロニジンと5-C Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと5-Me O-D A L Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと5-Me O-D M Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと5-Me O-M i P Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンとA G H-1 9 2とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンとA G H-1 0 7とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンとA M Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンとアリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンとA S-1 9とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンとE-5 5 8 8 8とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンとL S Dとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンとL P-2 1 1とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンとL P-4 4とを含む。

10

【0326】

実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、C B₁ 剤と、1-メチルサイロシンとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、C B₁ 剤と、2 C-B-F L Yとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、C B₁ 剤と、5-Me O-A M Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、C B₁ 剤と、A L-3 7 3 5 0 Aとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、C B₁ 剤と、C P 8 0 9 1 0 1とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、C B₁ 剤と、D A L Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、C B₁ 剤と、D O Bとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、C B₁ 剤と、D O E Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、C B₁ 剤と、D O H xとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、C B₁ 剤と、M E Mとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、C B₁ 剤と、C P Pとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、C B₁ 剤と、N B O H-2 C-C Nとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、C B₁ 剤と、T C B-2とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、C B₁ 剤と、W A Y 1 6 1 5 0 3とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、C B₁ 剤と、5-C Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、C B₁ 剤と、5-Me O-D A L Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、C B₁ 剤と、5-Me O-D M Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、C B₁ 剤と、5-Me O-M i P Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、C B₁ 剤と、A G H-1 9 2とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、C B₁ 剤と、A G H-1 0 7とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、C B₁ 剤と、A M Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、C B₁ 剤と、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、C B₁ 剤と、A S-1 9とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、C B₁ 剤と、E-5 5 8 8 8とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、C B₁ 剤と、L S Dとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、C B₁ 剤と、L P-2 1 1とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、C B₁ 剤と、L P-4 4とを含む。

20

30

【0327】

実施形態では、組み合わせは、B D B M 5 0 0 9 1 3 4 7と、C B₁ 剤と、1-メチルサイロシンとを含む。実施形態では、組み合わせは、B D B M 5 0 0 9 1 3 4 7と、C B₁ 剤と、2 C-B-F L Yとを含む。実施形態では、組み合わせは、B D B M 5 0 0 9 1 3 4 7と、C B₁ 剤と、5-Me O-A M Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、B D B M 5 0 0 9 1 3 4 7と、C B₁ 剤と、A L-3 7 3 5 0 Aとを含む。実施形態では、組み合わせは、B D B M 5 0 0 9 1 3 4 7と、C B₁ 剤と、C P 8 0 9 1 0 1とを含む。実施形態では、組み合わせは、B D B M 5 0 0 9 1 3 4 7と、C B₁ 剤と、D A L Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、B D B M 5 0 0 9 1 3 4 7と、C B₁ 剤と、D O Bとを含む。実施形態では、組み合わせは、B D B M 5 0 0 9 1 3 4 7と、C B₁ 剤と、D O E Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、B D B M 5 0 0 9 1 3 4 7と、C B₁ 剤と、D O H xとを含む。実施形態では、組み合わせは、B D B M 5 0 0 9 1 3 4 7と、

40

50

CB₁ 剤と、MEMとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁ 剤と、CPPとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁ 剤と、NBOH-2C-CNとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁ 剤と、TCB-2とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁ 剤と、WAY 161503とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁ 剤と、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁ 剤と、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁ 剤と、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁ 剤と、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁ 剤と、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁ 剤と、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁ 剤と、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁ 剤と、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁ 剤と、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁ 剤と、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁ 剤と、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁ 剤と、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁ 剤と、LP-44とを含む。

10

20

【0328】

実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁ 剤と、1-メチルサイロシンとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁ 剤と、2C-B-FLYとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁ 剤と、5-MeO-AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁ 剤と、AL-37350Aとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁ 剤と、CP 809101とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁ 剤と、DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁ 剤と、DOBとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁ 剤と、DOETとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁ 剤と、DOHxとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁ 剤と、MEMとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁ 剤と、CPPとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁ 剤と、NBOH-2C-CNとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁ 剤と、TCB-2とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁ 剤と、WAY 161503とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁ 剤と、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁ 剤と、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁ 剤と、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁ 剤と、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁ 剤と、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁ 剤と、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁ 剤と、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁ 剤と、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁ 剤と、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁ 剤と、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁ 剤と、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁ 剤と、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁ 剤と、LP-44とを含む。

30

40

【0329】

実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、CB₁ 剤と、1-メチルサイロシンとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、CB₁ 剤と、2C-B-F

50

L Yとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、C B₁ 剤と、5-Me O-A M Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、C B₁ 剤と、A L-3 7 3 5 0 Aとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、C B₁ 剤と、C P 8 0 9 1 0 1とを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、C B₁ 剤と、D A L Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、C B₁ 剤と、D O Bとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、C B₁ 剤と、D O E Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、C B₁ 剤と、D O H xとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、C B₁ 剤と、M E Mとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、C B₁ 剤と、C P Pとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、C B₁ 剤と、N B O H-2 C-C Nとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、C B₁ 剤と、T C B-2とを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、C B₁ 剤と、W A Y 1 6 1 5 0 3とを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、C B₁ 剤と、5-C Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、C B₁ 剤と、5-Me O-D A L Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、C B₁ 剤と、5-Me O-D M Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、C B₁ 剤と、5-Me O-M i P Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、C B₁ 剤と、A G H-1 9 2とを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、C B₁ 剤と、A G H-1 0 7とを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、C B₁ 剤と、A M Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、C B₁ 剤と、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、C B₁ 剤と、A S-1 9とを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、C B₁ 剤と、E-5 5 8 8 8とを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、C B₁ 剤と、L S Dとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、C B₁ 剤と、L P-2 1 1とを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、C B₁ 剤と、L P-4 4とを含む。

10

20

30

40

50

【0 3 3 0】

実施形態では、組み合わせは、m C P Pと、C B₁ 剤と、1-メチルサイロシンとを含む。実施形態では、組み合わせは、m C P Pと、C B₁ 剤と、2 C-B-F L Yとを含む。実施形態では、組み合わせは、m C P Pと、C B₁ 剤と、5-Me O-A M Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、m C P Pと、C B₁ 剤と、A L-3 7 3 5 0 Aとを含む。実施形態では、組み合わせは、m C P Pと、C B₁ 剤と、C P 8 0 9 1 0 1とを含む。実施形態では、組み合わせは、m C P Pと、C B₁ 剤と、D A L Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、m C P Pと、C B₁ 剤と、D O Bとを含む。実施形態では、組み合わせは、m C P Pと、C B₁ 剤と、D O E Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、m C P Pと、C B₁ 剤と、D O H xとを含む。実施形態では、組み合わせは、m C P Pと、C B₁ 剤と、M E Mとを含む。実施形態では、組み合わせは、m C P Pと、C B₁ 剤と、C P Pとを含む。実施形態では、組み合わせは、m C P Pと、C B₁ 剤と、N B O H-2 C-C Nとを含む。実施形態では、組み合わせは、m C P Pと、C B₁ 剤と、T C B-2とを含む。実施形態では、組み合わせは、m C P Pと、C B₁ 剤と、W A Y 1 6 1 5 0 3とを含む。実施形態では、組み合わせは、m C P Pと、C B₁ 剤と、5-C Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、m C P Pと、C B₁ 剤と、5-Me O-D A L Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、m C P Pと、C B₁ 剤と、5-Me O-D M Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、m C P Pと、C B₁ 剤と、5-Me O-M i P Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、m C P Pと、C B₁ 剤と、A G H-1 9 2とを含む。実施形態では、組み合わせは、m C P Pと、C B₁ 剤と、A G H-1 0 7とを含む。実施形態では、組み合わせは、m C P Pと、C B₁ 剤と、A M Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、m C P Pと、C B₁ 剤と、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、m C P Pと、C B₁ 剤と、A S-1 9とを含む。実施形態では、組み合わせは、m C P Pと、C B₁ 剤と、E-5 5 8 8 8とを含む。実施形態では、組み合わせは、

mCPPと、CB₁剤と、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、LP-44とを含む。

【0331】

実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、2C-B-FLYとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、5-MeO-AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、AL-37350Aとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、CP 809101とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、DOBとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、DOETとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、DOHxとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、MEMとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、CPPとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、NBOH-2C-CNとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、TCB-2とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、WAY 161503とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、LP-44とを含む。

【0332】

実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、2C-B-FLYとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、5-MeO-AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、AL-37350Aとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、CP 809101とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、DOBとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、DOETとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、DOHxとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、MEMとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、CPPとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、NBOH-2C-CNとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、TCB-2とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、WAY 161503とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと

、CB₁剤と、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、LP-44とを含む。

【0333】

実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンとを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、CB₁剤と、2C-B-FLYとを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、CB₁剤と、5-MeO-AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、CB₁剤と、AL-37350Aとを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、CB₁剤と、CP809101とを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、CB₁剤と、DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、CB₁剤と、DOBとを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、CB₁剤と、DOETとを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、CB₁剤と、DOHxとを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、CB₁剤と、MEMとを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、CB₁剤と、CPPとを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、CB₁剤と、NBOH-2C-CNとを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、CB₁剤と、TCB-2とを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、CB₁剤と、WAY 161503とを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、CB₁剤と、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、CB₁剤と、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、CB₁剤と、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、CB₁剤と、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、CB₁剤と、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、CB₁剤と、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、CB₁剤と、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、CB₁剤と、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、CB₁剤と、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、CB₁剤と、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、CB₁剤と、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、CB₁剤と、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、CB₁剤と、LP-44とを含む。

【0334】

実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、CB₁剤と、2C-B-FLYとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、CB₁剤と、5-MeO-AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、CB₁剤と、AL-37350Aとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、CB₁剤と、CP809101とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、CB₁剤と、DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、CB₁剤と、DOBとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、CB₁剤と、DOETとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、CB₁剤と、DOHxとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、CB₁剤と、MEMとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、CB₁剤と、CPPとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、CB₁剤と、NBOH-2C-CNとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、CB₁剤と、TCB-2とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、CB₁剤と、WAY 161503とを含む。実施形態では

10

20

30

40

50

、組み合わせは、ナファゾリンと、 CB_1 剤と、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、 CB_1 剤と、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、 CB_1 剤と、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、 CB_1 剤と、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、 CB_1 剤と、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、 CB_1 剤と、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、 CB_1 剤と、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、 CB_1 剤と、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、 CB_1 剤と、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、 CB_1 剤と、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、 CB_1 剤と、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、 CB_1 剤と、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、 CB_1 剤と、LP-44とを含む。

10

【0335】

実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、 CB_1 剤と、1-メチルサイロシンとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、 CB_1 剤と、2C-B-FLYとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、 CB_1 剤と、5-MeO-AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、 CB_1 剤と、AL-37350Aとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、 CB_1 剤と、CP 809101とを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、 CB_1 剤と、DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、 CB_1 剤と、DOBとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、 CB_1 剤と、DOETとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、 CB_1 剤と、DOHxとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、 CB_1 剤と、MEMとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、 CB_1 剤と、CPPとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、 CB_1 剤と、NBOH-2C-CNとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、 CB_1 剤と、TCB-2とを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、 CB_1 剤と、WAY 161503とを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、 CB_1 剤と、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、 CB_1 剤と、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、 CB_1 剤と、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、 CB_1 剤と、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、 CB_1 剤と、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、 CB_1 剤と、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、 CB_1 剤と、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、 CB_1 剤と、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、 CB_1 剤と、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、 CB_1 剤と、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、 CB_1 剤と、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、 CB_1 剤と、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、 CB_1 剤と、LP-44とを含む。

20

30

40

【0336】

実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、 CB_1 剤と、1-メチルサイロシンとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、 CB_1 剤と、2C-B-FLYとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、 CB_1 剤と、5-MeO-AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、 CB_1 剤と、AL-37350Aとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、 CB_1 剤と、CP 809101とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、 CB_1 剤と、D

50

20

40

50

20

50

5 5 8 8 8 とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、C B₁ 剤と、L S D とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、C B₁ 剤と、L P - 2 1 1 とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、C B₁ 剤と、L P - 4 4 とを含む。

【0340】

実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、1-メチルサイロシンと、5-CT とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、1-メチルサイロシンと、5-MeO-DALT とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、1-メチルサイロシンと、5-MeO-DMT とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、1-メチルサイロシンと、5-MeO-MIPT とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、1-メチルサイロシンと、AGH-192 とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、1-メチルサイロシンと、AGH-107 とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、1-メチルサイロシンと、AMT とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、1-メチルサイロシンと、アリピプラゾール とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、1-メチルサイロシンと、AS-19 とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、1-メチルサイロシンと、E-55888 とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、1-メチルサイロシンと、LSD とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、1-メチルサイロシンと、LP-211 とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、1-メチルサイロシンと、LP-44 とを含む。

10

20

【0341】

実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、2C-B-FLY と、5-CT とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、2C-B-FLY と、5-MeO-DALT とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、2C-B-FLY と、5-MeO-DMT とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、2C-B-FLY と、5-MeO-MIPT とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、2C-B-FLY と、AGH-192 とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、2C-B-FLY と、AGH-107 とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、2C-B-FLY と、AMT とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、2C-B-FLY と、アリピプラゾール とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、2C-B-FLY と、AS-19 とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、2C-B-FLY と、E-55888 とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、2C-B-FLY と、LSD とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、2C-B-FLY と、LP-211 とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、2C-B-FLY と、LP-44 とを含む。

30

【0342】

実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、5-MeO-AMT と、5-CT とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、5-MeO-AMT と、5-MeO-DALT とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、5-MeO-AMT と、5-MeO-DMT とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、5-MeO-AMT と、5-MeO-MIPT とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、5-MeO-AMT と、AGH-192 とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、5-MeO-AMT と、AGH-107 とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、5-MeO-AMT と、AMT とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、5-MeO-AMT と、アリピプラゾール とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、5-MeO-AMT と、AS-19 とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、5-MeO-AMT と、E-55888 とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、5-MeO-AMT と、LSD とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、5-MeO-AMT と、LP-211 とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、5-MeO-AMT と、LP-44 とを含む。

40

50

【0343】

実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、AL-37350Aと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、AL-37350Aと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、AL-37350Aと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、AL-37350Aと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、AL-37350Aと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、AL-37350Aと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、AL-37350Aと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、AL-37350Aと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、AL-37350Aと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、AL-37350Aと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、AL-37350Aと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、AL-37350Aと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、AL-37350Aと、LP-44とを含む。

10

【0344】

実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CP 809101と、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CP 809101と、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CP 809101と、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CP 809101と、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CP 809101と、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CP 809101と、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CP 809101と、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CP 809101と、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CP 809101と、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CP 809101と、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CP 809101と、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CP 809101と、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CP 809101と、LP-44とを含む。

20

30

【0345】

実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、DALTと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、DALTと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、DALTと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、DALTと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、DALTと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、DALTと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、DALTと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、DALTと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、DALTと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、DALTと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、DALTと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、DALTと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、DALTと、LP-44とを含む。

40

【0346】

実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、DOBと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、DOBと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、DOBと、5-MeO-DMTとを含む。実施形

50

態では、組み合わせは、アグマチンと、DOBと、5-MeO-MiPTを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、DOBと、AGH-192を含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、DOBと、AGH-107を含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、DOBと、AMTを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、DOBと、アリピプラゾールを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、DOBと、AS-19を含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、DOBと、E-55888を含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、DOBと、LP-211を含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、DOBと、LP-44を含む。

10

【0347】

実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、DOETと、5-CTを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、DOETと、5-MeO-DALTを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、DOETと、5-MeO-DMTを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、DOETと、5-MeO-MiPTを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、DOETと、AGH-192を含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、DOETと、AGH-107を含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、DOETと、AMTを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、DOETと、アリピプラゾールを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、DOETと、AS-19を含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、DOETと、E-55888を含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、DOETと、LP-211を含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、DOETと、LP-44を含む。

20

【0348】

実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、DOHxと、5-CTを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、DOHxと、5-MeO-DALTを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、DOHxと、5-MeO-DMTを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、DOHxと、5-MeO-MiPTを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、DOHxと、AGH-192を含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、DOHxと、AGH-107を含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、DOHxと、AMTを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、DOHxと、アリピプラゾールを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、DOHxと、AS-19を含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、DOHxと、E-55888を含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、DOHxと、LP-211を含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、DOHxと、LP-44を含む。

30

【0349】

実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、MEMと、5-CTを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、MEMと、5-MeO-DALTを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、MEMと、5-MeO-DMTを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、MEMと、5-MeO-MiPTを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、MEMと、AGH-192を含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、MEMと、AGH-107を含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、MEMと、AMTを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、MEMと、アリピプラゾールを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、MEMと、AS-19を含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、MEMと、E-55888を含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、MEMと、LSDを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、MEMと

40

50

、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、MEMと、LP-44とを含む。

【0350】

実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CPPと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CPPと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CPPと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CPPと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CPPと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CPPと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CPPと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CPPと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CPPと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CPPと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CPPと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CPPと、LP-44とを含む。

10

【0351】

実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、NBOH-2C-CNと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、NBOH-2C-CNと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、NBOH-2C-CNと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、NBOH-2C-CNと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、NBOH-2C-CNと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、NBOH-2C-CNと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、NBOH-2C-CNと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、NBOH-2C-CNと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、NBOH-2C-CNと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、NBOH-2C-CNと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、NBOH-2C-CNと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、NBOH-2C-CNと、LP-44とを含む。

20

30

【0352】

実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、TCB-2と、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、TCB-2と、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、TCB-2と、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、TCB-2と、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、TCB-2と、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、TCB-2と、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、TCB-2と、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、TCB-2と、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、TCB-2と、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、TCB-2と、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、TCB-2と、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、TCB-2と、LP-44とを含む。

40

【0353】

実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、WAY 161503と、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、WAY 161503と、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、WAY 1615

50

03と、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、WAY 161503と、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、WAY 161503と、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、WAY 161503と、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、WAY 161503と、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、WAY 161503と、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、WAY 161503と、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、WAY 161503と、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、WAY 161503と、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、WAY 161503と、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、WAY 161503と、LP-44とを含む。

10

【0354】

実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、1-メチルサイロシンと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、1-メチルサイロシンと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、1-メチルサイロシンと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、1-メチルサイロシンと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、1-メチルサイロシンと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、1-メチルサイロシンと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、1-メチルサイロシンと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、1-メチルサイロシンと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、1-メチルサイロシンと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、1-メチルサイロシンと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、1-メチルサイロシンと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、1-メチルサイロシンと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、1-メチルサイロシンと、LP-44とを含む。

20

30

【0355】

実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、2C-B-FLYと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、2C-B-FLYと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、2C-B-FLYと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、2C-B-FLYと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、2C-B-FLYと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、2C-B-FLYと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、2C-B-FLYと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、2C-B-FLYと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、2C-B-FLYと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、2C-B-FLYと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、2C-B-FLYと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、2C-B-FLYと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、2C-B-FLYと、LP-44とを含む。

40

【0356】

実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、5-MeO-AMTと、

50

5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、5-MeO-AMTと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、5-MeO-AMTと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、5-MeO-AMTと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、5-MeO-AMTと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、5-MeO-AMTと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、5-MeO-AMTと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、5-MeO-AMTと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、5-MeO-AMTと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、5-MeO-AMTと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、5-MeO-AMTと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、5-MeO-AMTと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、5-MeO-AMTと、LP-44とを含む。

10

20

30

40

50

【0357】

実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、AL-37350Aと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、AL-37350Aと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、AL-37350Aと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、AL-37350Aと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、AL-37350Aと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、AL-37350Aと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、AL-37350Aと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、AL-37350Aと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、AL-37350Aと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、AL-37350Aと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、AL-37350Aと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、AL-37350Aと、LP-44とを含む。

【0358】

実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CP 809101と、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CP 809101と、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CP 809101と、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CP 809101と、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CP 809101と、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CP 809101と、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CP 809101と、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CP 809101と、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CP 809101と、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CP 809101と、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CP 809101と、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CP 809101と、LP-21

1 とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347 と、CP 809101 と、LP-44 とを含む。

【0359】

実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347 と、DAL T と、5-CT とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347 と、DAL T と、5-MeO-DAL T とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347 と、DAL T と、5-MeO-DMT とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347 と、DAL T と、5-MeO-MiPT とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347 と、DAL T と、AGH-192 とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347 と、DAL T と、AGH-107 とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347 と、DAL T と、AMT とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347 と、DAL T と、アリピプラゾール とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347 と、DAL T と、AS-19 とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347 と、DAL T と、E-55888 とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347 と、DAL T と、LSD とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347 と、DAL T と、LP-211 とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347 と、DAL T と、LP-44 とを含む。

10

【0360】

実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347 と、DOB と、5-CT とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347 と、DOB と、5-MeO-DAL T とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347 と、DOB と、5-MeO-DMT とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347 と、DOB と、5-MeO-MiPT とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347 と、DOB と、AGH-192 とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347 と、DOB と、AGH-107 とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347 と、DOB と、AMT とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347 と、DOB と、アリピプラゾール とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347 と、DOB と、AS-19 とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347 と、DOB と、E-55888 とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347 と、DOB と、LSD とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347 と、DOB と、LP-211 とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347 と、DOB と、LP-44 とを含む。

20

30

【0361】

実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347 と、DOET と、5-CT とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347 と、DOET と、5-MeO-DAL T とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347 と、DOET と、5-MeO-DMT とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347 と、DOET と、5-MeO-MiPT とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347 と、DOET と、AGH-192 とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347 と、DOET と、AGH-107 とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347 と、DOET と、AMT とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347 と、DOET と、アリピプラゾール とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347 と、DOET と、AS-19 とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347 と、DOET と、E-55888 とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347 と、DOET と、LSD とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347 と、DOET と、LP-211 とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347 と、DOET と、LP-44 とを含む。

40

50

【0362】

実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、DOHxと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、DOHxと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、DOHxと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、DOHxと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、DOHxと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、DOHxと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、DOHxと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、DOHxと、アリ
10
ピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、DOHxと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、DOHxと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、DOHxと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、DOHxと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、DOHxと、LP-44とを含む。

【0363】

実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、MEMと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、MEMと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、MEMと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、MEMと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、MEMと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、MEMと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、MEMと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、MEMと、アリ
20
ピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、MEMと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、MEMと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、MEMと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、MEMと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、MEMと、LP-44とを含む。
30

【0364】

実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CPPと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CPPと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CPPと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CPPと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CPPと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CPPと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CPPと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CPPと、アリ
40
ピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CPPと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CPPと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CPPと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CPPと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CPPと、LP-44とを含む。

【0365】

実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、NBOH-2C-CNと

10

20

30

40

50

、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、NBOH-2C-CNと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、NBOH-2C-CNと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、NBOH-2C-CNと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、NBOH-2C-CNと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、NBOH-2C-CNと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、NBOH-2C-CNと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、NBOH-2C-CNと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、NBOH-2C-CNと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、NBOH-2C-CNと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、NBOH-2C-CNと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、NBOH-2C-CNと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、NBOH-2C-CNと、LP-44とを含む。

10

【0366】

実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、TCB-2と、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、TCB-2と、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、TCB-2と、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、TCB-2と、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、TCB-2と、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、TCB-2と、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、TCB-2と、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、TCB-2と、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、TCB-2と、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、TCB-2と、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、TCB-2と、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、TCB-2と、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、TCB-2と、LP-44とを含む。

20

30

【0367】

実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、WAY 161503と、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、WAY 161503と、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、WAY 161503と、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、WAY 161503と、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、WAY 161503と、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、WAY 161503と、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、WAY 161503と、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、WAY 161503と、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、WAY 161503と、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、WAY 161503と、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、WAY 161503と、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、WAY 161503と、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM500

40

50

9 1 3 4 7 と、W A Y 1 6 1 5 0 3 と、L P - 4 4 とを含む。

【0368】

実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、1-メチルサイロシンと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、1-メチルサイロシンと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、1-メチルサイロシンと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、1-メチルサイロシンと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、1-メチルサイロシンと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、1-メチルサイロシンと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、1-メチルサイロシンと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、1-メチルサイロシンと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、1-メチルサイロシンと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、1-メチルサイロシンと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、1-メチルサイロシンと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、1-メチルサイロシンと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、1-メチルサイロシンと、LP-44とを含む。

10

【0369】

実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、2C-B-FLYと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、2C-B-FLYと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、2C-B-FLYと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、2C-B-FLYと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、2C-B-FLYと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、2C-B-FLYと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、2C-B-FLYと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、2C-B-FLYと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、2C-B-FLYと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、2C-B-FLYと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、2C-B-FLYと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、2C-B-FLYと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、2C-B-FLYと、LP-44とを含む。

20

30

【0370】

実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、5-MeO-AMTと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、5-MeO-AMTと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、5-MeO-AMTと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、5-MeO-AMTと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、5-MeO-AMTと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、5-MeO-AMTと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、5-MeO-AMTと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、5-MeO-AMTと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、5-MeO-AMTと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、5-MeO-AMTと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、5-MeO-AMTと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、5-MeO-AMTと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、5-MeO-AMTと、LP-44とを含む。

40

【0371】

実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、AL-37350Aと、5-CTとを含む。

50

む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、AL-37350Aと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、AL-37350Aと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、AL-37350Aと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、AL-37350Aと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、AL-37350Aと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、AL-37350Aと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、AL-37350Aと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、AL-37350Aと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、AL-37350Aと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、AL-37350Aと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、AL-37350Aと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、AL-37350Aと、LP-44とを含む。

10

20

30

40

50

【0372】

実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CP 809101と、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CP 809101と、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CP 809101と、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CP 809101と、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CP 809101と、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CP 809101と、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CP 809101と、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CP 809101と、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CP 809101と、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CP 809101と、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CP 809101と、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CP 809101と、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CP 809101と、LP-44とを含む。

【0373】

実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、DALTと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、DALTと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、DALTと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、DALTと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、DALTと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、DALTと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、DALTと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、DALTと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、DALTと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、DALTと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、DALTと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、DALTと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、DALTと、LP-44とを含む。

【0374】

実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、DOBと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、DOBと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、DOBと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、DOBと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、DOBと、AGH-192とを含む。実施形態

【0378】

実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CPPと、5-CTを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CPPと、5-MeO-DALTを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CPPと、5-MeO-DMTを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CPPと、5-MeO-MiPTを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CPPと、AGH-192を含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CPPと、AGH-107を含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CPPと、AMTを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CPPと、アリピプラゾールを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CPPと、AS-19を含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CPPと、E-55888を含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CPPと、LSDを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CPPと、LP-211を含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CPPと、LP-44を含む。

10

【0379】

実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、NBOH-2C-CNと、5-CTを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、NBOH-2C-CNと、5-MeO-DALTを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、NBOH-2C-CNと、5-MeO-DMTを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、NBOH-2C-CNと、5-MeO-MiPTを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、NBOH-2C-CNと、AGH-192を含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、NBOH-2C-CNと、AGH-107を含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、NBOH-2C-CNと、AMTを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、NBOH-2C-CNと、アリピプラゾールを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、NBOH-2C-CNと、AS-19を含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、NBOH-2C-CNと、E-55888を含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、NBOH-2C-CNと、LSDを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、NBOH-2C-CNと、LP-211を含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、NBOH-2C-CNと、LP-44を含む。

20

30

【0380】

実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、TCB-2と、5-CTを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、TCB-2と、5-MeO-DALTを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、TCB-2と、5-MeO-DMTを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、TCB-2と、5-MeO-MiPTを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、TCB-2と、AGH-192を含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、TCB-2と、AGH-107を含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、TCB-2と、AMTを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、TCB-2と、アリピプラゾールを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、TCB-2と、AS-19を含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、TCB-2と、E-55888を含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、TCB-2と、LSDを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、TCB-2と、LP-211を含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、TCB-2と、LP-44を含む。

40

【0381】

実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、WAY 161503と、5-CTを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、WAY 161503と、5-MeO-DALTを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、WAY 161503と、5-MeO-DMTを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、WAY 161503と、5-MeO-MiPTを含む。実施形態では、組み合わせは、

50

クロニジンと、WAY 161503と、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、WAY 161503と、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、WAY 161503と、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、WAY 161503と、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、WAY 161503と、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、WAY 161503と、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、WAY 161503と、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、WAY 161503と、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、WAY 161503と、LP-44とを含む。

10

【0382】

実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、1-メチルサイロシンと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、1-メチルサイロシンと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、1-メチルサイロシンと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、1-メチルサイロシンと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、1-メチルサイロシンと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、1-メチルサイロシンと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、1-メチルサイロシンと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、1-メチルサイロシンと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、1-メチルサイロシンと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、1-メチルサイロシンと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、1-メチルサイロシンと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、1-メチルサイロシンと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、1-メチルサイロシンと、LP-44とを含む。

20

【0383】

実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、2C-B-FLYと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、2C-B-FLYと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、2C-B-FLYと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、2C-B-FLYと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、2C-B-FLYと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、2C-B-FLYと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、2C-B-FLYと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、2C-B-FLYと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、2C-B-FLYと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、2C-B-FLYと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、2C-B-FLYと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、2C-B-FLYと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、2C-B-FLYと、LP-44とを含む。

30

40

【0384】

実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、5-MeO-AMTと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、5-MeO-AMTと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、5-MeO-AMTと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、5-MeO-AMTと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、5-MeO-AMTと、AGH-192とを含む。実施形態

50

－MeO－MiPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、TCB－2と、AGH－192とを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、TCB－2と、AGH－107とを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、TCB－2と、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、TCB－2と、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、TCB－2と、AS－19とを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、TCB－2と、E－55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、TCB－2と、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、TCB－2と、LP－211とを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、TCB－2と、LP－44とを含む。

10

【0395】

実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、WAY 161503と、5－CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、WAY 161503と、5－MeO－DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、WAY 161503と、5－MeO－DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、WAY 161503と、5－MeO－MiPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、WAY 161503と、AGH－192とを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、WAY 161503と、AGH－107とを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、WAY 161503と、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、WAY 161503と、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、WAY 161503と、AS－19とを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、WAY 161503と、E－55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、WAY 161503と、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、WAY 161503と、LP－211とを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、WAY 161503と、LP－44とを含む。

20

【0396】

実施形態では、組み合わせは、mCPPと、1－メチルサイロシンと、5－CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、1－メチルサイロシンと、5－MeO－DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、1－メチルサイロシンと、5－MeO－DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、1－メチルサイロシンと、5－MeO－MiPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、1－メチルサイロシンと、AGH－192とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、1－メチルサイロシンと、AGH－107とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、1－メチルサイロシンと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、1－メチルサイロシンと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、1－メチルサイロシンと、AS－19とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、1－メチルサイロシンと、E－55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、1－メチルサイロシンと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、1－メチルサイロシンと、LP－211とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、1－メチルサイロシンと、LP－44とを含む。

30

40

【0397】

実施形態では、組み合わせは、mCPPと、2C－B－FLYと、5－CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、2C－B－FLYと、5－MeO－DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、2C－B－FLYと、5－MeO－DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、2C－B－FLYと、5－MeO－MiPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、2C－B－FLYと、AGH－192とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、2C－B

50

－FLYと、AGH－107とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、2C－B－FLYと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、2C－B－FLYと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、2C－B－FLYと、AS－19とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、2C－B－FLYと、E－55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、2C－B－FLYと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、2C－B－FLYと、LP－211とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、2C－B－FLYと、LP－44とを含む。

【0398】

実施形態では、組み合わせは、mCPPと、5－MeO－AMTと、5－CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、5－MeO－AMTと、5－MeO－DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、5－MeO－AMTと、5－MeO－DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、5－MeO－AMTと、5－MeO－MIPITとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、5－MeO－AMTと、AGH－192とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、5－MeO－AMTと、AGH－107とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、5－MeO－AMTと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、5－MeO－AMTと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、5－MeO－AMTと、AS－19とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、5－MeO－AMTと、E－55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、5－MeO－AMTと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、5－MeO－AMTと、LP－211とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、5－MeO－AMTと、LP－44とを含む。

【0399】

実施形態では、組み合わせは、mCPPと、AL－37350Aと、5－CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、AL－37350Aと、5－MeO－DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、AL－37350Aと、5－MeO－DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、AL－37350Aと、5－MeO－MIPITとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、AL－37350Aと、AGH－192とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、AL－37350Aと、AGH－107とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、AL－37350Aと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、AL－37350Aと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、AL－37350Aと、AS－19とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、AL－37350Aと、E－55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、AL－37350Aと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、AL－37350Aと、LP－211とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、AL－37350Aと、LP－44とを含む。

【0400】

実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CP 809101と、5－CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CP 809101と、5－MeO－DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CP 809101と、5－MeO－DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CP 809101と、5－MeO－MIPITとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CP 809101と、AGH－192とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CP 809101と、AGH－107とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CP 809101と、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CP 809101と、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CP 809101と、AS－19とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CP 809101と、E－55888とを含む。実施形態では、組み合

わせは、mCPPと、CP 809101と、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CP 809101と、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CP 809101と、LP-44とを含む。

【0401】

実施形態では、組み合わせは、mCPPと、DALTと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、DALTと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、DALTと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、DALTと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、DALTと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、DALTと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、DALTと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、DALTと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、DALTと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、DALTと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、DALTと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、DALTと、LP-44とを含む。

10

【0402】

実施形態では、組み合わせは、mCPPと、DOBと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、DOBと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、DOBと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、DOBと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、DOBと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、DOBと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、DOBと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、DOBと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、DOBと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、DOBと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、DOBと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、DOBと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、DOBと、LP-44とを含む。

20

30

【0403】

実施形態では、組み合わせは、mCPPと、DOETと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、DOETと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、DOETと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、DOETと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、DOETと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、DOETと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、DOETと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、DOETと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、DOETと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、DOETと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、DOETと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、DOETと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、DOETと、LP-44とを含む。

40

【0404】

実施形態では、組み合わせは、mCPPと、DOHxと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、DOHxと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、DOHxと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、DOHxと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、DOHxと、AGH-192とを含む。実施形態

50

では、組み合わせは、mCPPと、DOHxと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、DOHxと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、DOHxと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、DOHxと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、DOHxと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、DOHxと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、DOHxと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、DOHxと、LP-44とを含む。

【0405】

実施形態では、組み合わせは、mCPPと、MEMと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、MEMと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、MEMと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、MEMと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、MEMと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、MEMと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、MEMと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、MEMと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、MEMと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、MEMと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、MEMと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、MEMと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、MEMと、LP-44とを含む。

【0406】

実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CPPと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CPPと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CPPと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CPPと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CPPと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CPPと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CPPと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CPPと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CPPと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CPPと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CPPと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CPPと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CPPと、LP-44とを含む。

【0407】

実施形態では、組み合わせは、mCPPと、NBOH-2C-CNと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、NBOH-2C-CNと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、NBOH-2C-CNと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、NBOH-2C-CNと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、NBOH-2C-CNと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、NBOH-2C-CNと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、NBOH-2C-CNと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、NBOH-2C-CNと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、NBOH-2C-CNと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、NBOH-2C-CNと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、NBOH-2C-CNと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、NBOH-2C-CNと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、NBOH-2C-CNと、LP-44とを含む。

【0408】

実施形態では、組み合わせは、mCPPと、TCB-2と、5-CTを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、TCB-2と、5-MeO-DALTを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、TCB-2と、5-MeO-DMTを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、TCB-2と、5-MeO-MIPTを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、TCB-2と、AGH-192を含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、TCB-2と、AGH-107を含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、TCB-2と、AMTを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、TCB-2と、アリピプラゾールを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、TCB-2と、AS-19を含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、TCB-2と、E-55888を含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、TCB-2と、LSDを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、TCB-2と、LP-211を含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、TCB-2と、LP-44を含む。

10

【0409】

実施形態では、組み合わせは、mCPPと、WAY 161503と、5-CTを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、WAY 161503と、5-MeO-DALTを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、WAY 161503と、5-MeO-DMTを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、WAY 161503と、5-MeO-MIPTを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、WAY 161503と、AGH-192を含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、WAY 161503と、AGH-107を含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、WAY 161503と、AMTを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、WAY 161503と、アリピプラゾールを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、WAY 161503と、AS-19を含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、WAY 161503と、E-55888を含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、WAY 161503と、LSDを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、WAY 161503と、LP-211を含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、WAY 161503と、LP-44を含む。

20

30

【0410】

実施形態では、組み合わせは、MDMAと、1-メチルサイロシンと、5-CTを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、1-メチルサイロシンと、5-MeO-DALTを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、1-メチルサイロシンと、5-MeO-DMTを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、1-メチルサイロシンと、5-MeO-MIPTを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、1-メチルサイロシンと、AGH-192を含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、1-メチルサイロシンと、AGH-107を含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、1-メチルサイロシンと、AMTを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、1-メチルサイロシンと、アリピプラゾールを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、1-メチルサイロシンと、AS-19を含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、1-メチルサイロシンと、E-55888を含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、1-メチルサイロシンと、LSDを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、1-メチルサイロシンと、LP-211を含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、1-メチルサイロシンと、LP-44を含む。

40

【0411】

実施形態では、組み合わせは、MDMAと、2C-B-FLYと、5-CTを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、2C-B-FLYと、5-MeO-DALTを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、2C-B-FLYと、5-MeO

50

－DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、2C－B－FLYと、5－MeO－MipTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、2C－B－FLYと、AGH－192とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、2C－B－FLYと、AGH－107とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、2C－B－FLYと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、2C－B－FLYと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、2C－B－FLYと、AS－19とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、2C－B－FLYと、E－55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、2C－B－FLYと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、2C－B－FLYと、LP－211とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、2C－B－FLYと、LP－44とを含む。

10

【0412】

実施形態では、組み合わせは、MDMAと、5－MeO－AMTと、5－CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、5－MeO－AMTと、5－MeO－DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、5－MeO－AMTと、5－MeO－DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、5－MeO－AMTと、5－MeO－MipTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、5－MeO－AMTと、AGH－192とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、5－MeO－AMTと、AGH－107とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、5－MeO－AMTと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、5－MeO－AMTと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、5－MeO－AMTと、AS－19とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、5－MeO－AMTと、E－55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、5－MeO－AMTと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、5－MeO－AMTと、LP－211とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、5－MeO－AMTと、LP－44とを含む。

20

【0413】

実施形態では、組み合わせは、MDMAと、AL－37350Aと、5－CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、AL－37350Aと、5－MeO－DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、AL－37350Aと、5－MeO－DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、AL－37350Aと、5－MeO－MipTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、AL－37350Aと、AGH－192とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、AL－37350Aと、AGH－107とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、AL－37350Aと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、AL－37350Aと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、AL－37350Aと、AS－19とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、AL－37350Aと、E－55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、AL－37350Aと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、AL－37350Aと、LP－211とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、AL－37350Aと、LP－44とを含む。

30

40

【0414】

実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CP 809101と、5－CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CP 809101と、5－MeO－DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CP 809101と、5－MeO－DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CP 809101と、5－MeO－MipTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CP 809101と、AGH－192とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CP 809101と、AGH－107とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CP 809101と、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMA

50

と、CP 809101と、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CP 809101と、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CP 809101と、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CP 809101と、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CP 809101と、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CP 809101と、LP-44とを含む。

【0415】

実施形態では、組み合わせは、MDMAと、DAL Tと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、DAL Tと、5-MeO-DAL Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、DAL Tと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、DAL Tと、5-MeO-MiPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、DAL Tと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、DAL Tと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、DAL Tと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、DAL Tと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、DAL Tと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、DAL Tと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、DAL Tと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、DAL Tと、LP-44とを含む。

【0416】

実施形態では、組み合わせは、MDMAと、DOBと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、DOBと、5-MeO-DAL Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、DOBと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、DOBと、5-MeO-MiPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、DOBと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、DOBと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、DOBと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、DOBと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、DOBと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、DOBと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、DOBと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、DOBと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、DOBと、LP-44とを含む。

【0417】

実施形態では、組み合わせは、MDMAと、DOETと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、DOETと、5-MeO-DAL Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、DOETと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、DOETと、5-MeO-MiPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、DOETと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、DOETと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、DOETと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、DOETと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、DOETと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、DOETと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、DOETと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、DOETと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、DOETと、LP-44とを含む。

【0418】

実施形態では、組み合わせは、MDMAと、DOHxと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、DOHxと、5-MeO-DAL Tとを含む。実施形

態では、組み合わせは、MDMAと、DOHxと、5-MeO-DMTを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、DOHxと、5-MeO-MIPTを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、DOHxと、AGH-192を含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、DOHxと、AGH-107を含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、DOHxと、AMTを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、DOHxと、アリピプラゾールを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、DOHxと、AS-19を含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、DOHxと、E-55888を含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、DOHxと、LSDを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、DOHxと、LP-211を含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、DOHxと、LP-44を含む。

10

【0419】

実施形態では、組み合わせは、MDMAと、MEMと、5-CTを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、MEMと、5-MeO-DALTを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、MEMと、5-MeO-DMTを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、MEMと、5-MeO-MIPTを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、MEMと、AGH-192を含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、MEMと、AGH-107を含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、MEMと、AMTを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、MEMと、アリピプラゾールを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、MEMと、AS-19を含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、MEMと、E-55888を含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、MEMと、LSDを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、MEMと、LP-211を含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、MEMと、LP-44を含む。

20

【0420】

実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CPPと、5-CTを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CPPと、5-MeO-DALTを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CPPと、5-MeO-DMTを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CPPと、5-MeO-MIPTを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CPPと、AGH-192を含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CPPと、AGH-107を含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CPPと、AMTを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CPPと、アリピプラゾールを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CPPと、AS-19を含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CPPと、E-55888を含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CPPと、LSDを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CPPと、LP-211を含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CPPと、LP-44を含む。

30

【0421】

実施形態では、組み合わせは、MDMAと、NBOH-2C-CNと、5-CTを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、NBOH-2C-CNと、5-MeO-DALTを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、NBOH-2C-CNと、5-MeO-DMTを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、NBOH-2C-CNと、5-MeO-MIPTを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、NBOH-2C-CNと、AGH-192を含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、NBOH-2C-CNと、AGH-107を含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、NBOH-2C-CNと、AMTを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、NBOH-2C-CNと、アリピプラゾールを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、NBOH-2C-CNと、AS-19を含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、NBOH-2C-CNと、E-55888を含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、NBOH-2C-CNと、LSDを含む。

40

50

。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、NBOH-2C-CNと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、NBOH-2C-CNと、LP-44とを含む。

【0422】

実施形態では、組み合わせは、MDMAと、TCB-2と、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、TCB-2と、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、TCB-2と、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、TCB-2と、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、TCB-2と、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、TCB-2と、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、TCB-2と、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、TCB-2と、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、TCB-2と、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、TCB-2と、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、TCB-2と、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、TCB-2と、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、TCB-2と、LP-44とを含む。

10

【0423】

実施形態では、組み合わせは、MDMAと、WAY 161503と、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、WAY 161503と、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、WAY 161503と、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、WAY 161503と、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、WAY 161503と、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、WAY 161503と、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、WAY 161503と、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、WAY 161503と、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、WAY 161503と、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、WAY 161503と、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、WAY 161503と、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、WAY 161503と、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、WAY 161503と、LP-44とを含む。

20

30

【0424】

実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、1-メチルサイロシンと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、1-メチルサイロシンと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、1-メチルサイロシンと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、1-メチルサイロシンと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、1-メチルサイロシンと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、1-メチルサイロシンと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、1-メチルサイロシンと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、1-メチルサイロシンと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、1-メチルサイロシンと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、1-メチルサイロシンと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、1-メチルサイロシンと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、1-メチルサイロシンと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、1-メチルサイロシンと、LP-44とを含む。

40

【0425】

50

み合わせは、メマンチンと、DOETと、E-55888を含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、DOETと、LSDを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、DOETと、LP-211を含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、DOETと、LP-44を含む。

【0432】

実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、DOHxと、5-CTを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、DOHxと、5-MeO-DALTを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、DOHxと、5-MeO-DMTを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、DOHxと、5-MeO-MIPTを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、DOHxと、AGH-192を含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、DOHxと、AGH-107を含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、DOHxと、AMTを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、DOHxと、アリピプラゾールを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、DOHxと、AS-19を含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、DOHxと、E-55888を含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、DOHxと、LSDを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、DOHxと、LP-211を含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、DOHxと、LP-44を含む。

10

【0433】

実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、MEMと、5-CTを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、MEMと、5-MeO-DALTを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、MEMと、5-MeO-DMTを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、MEMと、5-MeO-MIPTを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、MEMと、AGH-192を含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、MEMと、AGH-107を含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、MEMと、AMTを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、MEMと、アリピプラゾールを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、MEMと、AS-19を含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、MEMと、E-55888を含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、MEMと、LSDを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、MEMと、LP-211を含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、MEMと、LP-44を含む。

20

30

【0434】

実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CPPと、5-CTを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CPPと、5-MeO-DALTを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CPPと、5-MeO-DMTを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CPPと、5-MeO-MIPTを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CPPと、AGH-192を含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CPPと、AGH-107を含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CPPと、AMTを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CPPと、アリピプラゾールを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CPPと、AS-19を含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CPPと、E-55888を含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CPPと、LSDを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CPPと、LP-211を含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CPPと、LP-44を含む。

40

【0435】

実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、NBOH-2C-CNと、5-CTを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、NBOH-2C-CNと、5-MeO-DALTを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、NBOH-2C-

50

CNと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、NBOH-2C-CNと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、NBOH-2C-CNと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、NBOH-2C-CNと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、NBOH-2C-CNと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、NBOH-2C-CNと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、NBOH-2C-CNと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、NBOH-2C-CNと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、NBOH-2C-CNと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、NBOH-2C-CNと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、NBOH-2C-CNと、LP-44とを含む。

10

【0436】

実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、TCB-2と、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、TCB-2と、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、TCB-2と、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、TCB-2と、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、TCB-2と、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、TCB-2と、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、TCB-2と、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、TCB-2と、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、TCB-2と、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、TCB-2と、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、TCB-2と、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、TCB-2と、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、TCB-2と、LP-44とを含む。

20

【0437】

実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、WAY 161503と、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、WAY 161503と、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、WAY 161503と、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、WAY 161503と、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、WAY 161503と、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、WAY 161503と、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、WAY 161503と、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、WAY 161503と、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、WAY 161503と、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、WAY 161503と、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、WAY 161503と、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、WAY 161503と、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、WAY 161503と、LP-44とを含む。

30

40

【0438】

実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、1-メチルサイロシンと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、1-メチルサイロシンと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、1-メチルサイロシンと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、1-メチルサイロシンと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、1-メチルサイロシンと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、1-メチルサイロシンと、AGH-107とを含む。

50

10

20

30

40

50

実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、MEMと、5-CTを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、MEMと、5-MeO-DALTを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、MEMと、5-MeO-DMTを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、MEMと、5-MeO-MIPTを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、MEMと、AGH-192を含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、MEMと、AGH-107を含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、MEMと、AMTを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、MEMと、アリピプラゾールを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、MEMと、AS-19を含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、MEMと、E-55888を含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、MEMと、LSDを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、MEMと、LP-211を含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、MEMと、LP-44を含む。

50

実施形態では、組み合わせは、モキソニジンと、CPPと、5-CTを含む。実施形態では、組み合わせは、モキソニジンと、CPPと、5-MeO-DALTを含む。実施形態では、組み合わせは、モキソニジンと、CPPと、5-MeO-DMTを含む。実施形態では、組み合わせは、モキソニジンと、CPPと、5-MeO-MIPTを含む。実施形態では、組み合わせは、モキソニジンと、CPPと、AGH-192を含む。実施形態では、組み合わせは、モキソニジンと、CPPと、AGH-107を含む。実施形態では、組み合わせは、モキソニジンと、CPPと、AMTを含む。実施形態で

と、WAY 161503と、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、WAY 161503と、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、WAY 161503と、LP-44とを含む。

【0452】

実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、1-メチルサイロシンと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、1-メチルサイロシンと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、1-メチルサイロシンと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、1-メチルサイロシンと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、1-メチルサイロシンと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、1-メチルサイロシンと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、1-メチルサイロシンと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、1-メチルサイロシンと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、1-メチルサイロシンと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、1-メチルサイロシンと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、1-メチルサイロシンと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、1-メチルサイロシンと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、1-メチルサイロシンと、LP-44とを含む。

10

【0453】

実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、2C-B-FLYと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、2C-B-FLYと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、2C-B-FLYと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、2C-B-FLYと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、2C-B-FLYと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、2C-B-FLYと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、2C-B-FLYと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、2C-B-FLYと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、2C-B-FLYと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、2C-B-FLYと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、2C-B-FLYと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、2C-B-FLYと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、2C-B-FLYと、LP-44とを含む。

20

30

【0454】

実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、5-MeO-AMTと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、5-MeO-AMTと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、5-MeO-AMTと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、5-MeO-AMTと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、5-MeO-AMTと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、5-MeO-AMTと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、5-MeO-AMTと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、5-MeO-AMTと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、5-MeO-AMTと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、5-MeO-AMTと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、5-MeO-AMTと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、5-MeO-AMTと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、5-

40

50

MeO-AMTと、LP-44とを含む。

【0455】

実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、AL-37350Aと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、AL-37350Aと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、AL-37350Aと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、AL-37350Aと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、AL-37350Aと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、AL-37350Aと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、AL-37350Aと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、AL-37350Aと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、AL-37350Aと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、AL-37350Aと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、AL-37350Aと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、AL-37350Aと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、AL-37350Aと、LP-44とを含む。

10

【0456】

実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、CP 809101と、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、CP 809101と、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、CP 809101と、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、CP 809101と、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、CP 809101と、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、CP 809101と、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、CP 809101と、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、CP 809101と、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、CP 809101と、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、CP 809101と、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、CP 809101と、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、CP 809101と、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、CP 809101と、LP-44とを含む。

20

30

【0457】

実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、DALTと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、DALTと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、DALTと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、DALTと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、DALTと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、DALTと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、DALTと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、DALTと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、DALTと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、DALTと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、DALTと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、DALTと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、DALTと、LP-44とを含む。

40

【0458】

実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、DOBと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、DOBと、5-MeO-DALTとを含む。実

50

合わせは、ナファゾリンと、MEMと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、MEMと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、MEMと、LP-44とを含む。

【0462】

実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、CPPと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、CPPと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、CPPと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、CPPと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、CPPと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、CPPと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、CPPと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、CPPと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、CPPと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、CPPと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、CPPと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、CPPと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、CPPと、LP-44とを含む。

10

【0463】

実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、NBOH-2C-CNと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、NBOH-2C-CNと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、NBOH-2C-CNと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、NBOH-2C-CNと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、NBOH-2C-CNと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、NBOH-2C-CNと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、NBOH-2C-CNと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、NBOH-2C-CNと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、NBOH-2C-CNと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、NBOH-2C-CNと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、NBOH-2C-CNと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、NBOH-2C-CNと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、NBOH-2C-CNと、LP-44とを含む。

20

30

【0464】

実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、TCB-2と、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、TCB-2と、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、TCB-2と、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、TCB-2と、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、TCB-2と、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、TCB-2と、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、TCB-2と、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、TCB-2と、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、TCB-2と、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、TCB-2と、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、TCB-2と、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、TCB-2と、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、TCB-2と、LP-44とを含む。

40

【0465】

実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、WAY 161503と、5-CTと

50

10

20

30

40

50

実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、5-MeO-AMTと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、5-MeO-AMTと、

10

20

30

40

50

50

【 0 4 7 5 】

【 0 4 7 6 】

【 0 4 7 7 】

実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、 $\text{NBOH}-2\text{C}-\text{CN}$ と、 $5-\text{C}-\text{T}$ とを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、 $\text{NBOH}-2\text{C}-\text{CN}$ と、 $5-\text{MeO}-\text{DAL T}$ とを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、 $\text{NBOH}-2\text{C}-\text{CN}$ と、 $5-\text{MeO}-\text{DM T}$ とを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、 $\text{NBOH}-2\text{C}-\text{CN}$ と、 $5-\text{MeO}-\text{M i P T}$ とを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、 $\text{NBOH}-2\text{C}-\text{CN}$ と、 $\text{AGH}-192$ とを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、 $\text{NBOH}-2\text{C}-\text{CN}$ と、 $\text{AGH}-107$ とを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、 $\text{NBOH}-2\text{C}-\text{CN}$ と、 AM T とを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、 $\text{NBOH}-2\text{C}-\text{CN}$ と、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、 $\text{NBOH}-2\text{C}-\text{CN}$ と、 $\text{AS}-19$ とを含む。実施形態では、

20

30

40

50

50

50

実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、１－メチルサイロシンと、５－ＣＴとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、１－メチルサイロシンと、５－ＭｅＯ－ＤＡＬＴとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、１－メチルサイロシンと、５－ＭｅＯ－ＤＭＴとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、１－メチルサイロシンと、５－ＭｅＯ－ＭｉＰＴとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、１－メチルサイロシンと、ＡＧＨ－１９２とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、１－メチルサイロシンと、ＡＧＨ－１０７とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、１－メチルサイロシンと、ＡＭＴとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、１－メチルサイロシンと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、１－メチルサイロシンと、ＡＳ－１９とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、１－メチルサイロシンと、Ｅ－５５８８８とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジ

ンと、1-メチルサイロシンと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、1-メチルサイロシンと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、1-メチルサイロシンと、LP-44とを含む。

【0481】

実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、2C-B-FLYと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、2C-B-FLYと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、2C-B-FLYと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、2C-B-FLYと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、2C-B-FLYと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、2C-B-FLYと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、2C-B-FLYと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、2C-B-FLYと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、2C-B-FLYと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、2C-B-FLYと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、2C-B-FLYと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、2C-B-FLYと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、2C-B-FLYと、LP-44とを含む。

10

【0482】

実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、5-MeO-AMTと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、5-MeO-AMTと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、5-MeO-AMTと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、5-MeO-AMTと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、5-MeO-AMTと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、5-MeO-AMTと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、5-MeO-AMTと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、5-MeO-AMTと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、5-MeO-AMTと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、5-MeO-AMTと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、5-MeO-AMTと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、5-MeO-AMTと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、5-MeO-AMTと、LP-44とを含む。

20

30

【0483】

実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、AL-37350Aと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、AL-37350Aと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、AL-37350Aと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、AL-37350Aと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、AL-37350Aと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、AL-37350Aと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、AL-37350Aと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、AL-37350Aと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、AL-37350Aと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、AL-37350Aと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、AL-37350Aと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、AL-37350Aと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、AL

40

50

10

20

30

40

50

50

実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、C P Pと、5 - C Tを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、C P Pと、5 - M e O - D A L Tを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、C P Pと、5 - M e O - D M Tを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、C P Pと、5 - M e O - M i P Tを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、C P Pと、A G H - 1 9 2を含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、C P Pと、A G H - 1 0 7を含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、C P Pと、A M Tを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、C P Pと、アリピプラゾールを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、C P Pと、A S - 1 9を含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、C P Pと、E - 5 5 8 8 8を含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、C P Pと、L S Dを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、C P Pと、L P - 2 1 1を含む。実施形態では、組み合わせは、リル

メニジンと、C P Pと、L P - 4 4とを含む。

【 0 4 9 1 】

実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、N B O H - 2 C - C Nと、5 - C Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、N B O H - 2 C - C Nと、5 - M e O - D A L Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、N B O H - 2 C - C Nと、5 - M e O - D M Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、N B O H - 2 C - C Nと、5 - M e O - M i P Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、N B O H - 2 C - C Nと、A G H - 1 9 2とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、N B O H - 2 C - C Nと、A G H - 1 0 7とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、N B O H - 2 C - C Nと、A M Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、N B O H - 2 C - C Nと、アリピブラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、N B O H - 2 C - C Nと、A S - 1 9とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、N B O H - 2 C - C Nと、E - 5 5 8 8 8とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、N B O H - 2 C - C Nと、L S Dとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、N B O H - 2 C - C Nと、L P - 2 1 1とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、N B O H - 2 C - C Nと、L P - 4 4とを含む。

10

【 0 4 9 2 】

実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、T C B - 2と、5 - C Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、T C B - 2と、5 - M e O - D A L Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、T C B - 2と、5 - M e O - D M Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、T C B - 2と、5 - M e O - M i P Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、T C B - 2と、A G H - 1 9 2とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、T C B - 2と、A G H - 1 0 7とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、T C B - 2と、A M Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、T C B - 2と、アリピブラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、T C B - 2と、A S - 1 9とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、T C B - 2と、E - 5 5 8 8 8とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、T C B - 2と、L S Dとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、T C B - 2と、L P - 2 1 1とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、T C B - 2と、L P - 4 4とを含む。

20

30

【 0 4 9 3 】

実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、W A Y 1 6 1 5 0 3と、5 - C Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、W A Y 1 6 1 5 0 3と、5 - M e O - D A L Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、W A Y 1 6 1 5 0 3と、5 - M e O - D M Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、W A Y 1 6 1 5 0 3と、5 - M e O - M i P Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、W A Y 1 6 1 5 0 3と、A G H - 1 9 2とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、W A Y 1 6 1 5 0 3と、A G H - 1 0 7とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、W A Y 1 6 1 5 0 3と、A M Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、W A Y 1 6 1 5 0 3と、アリピブラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、W A Y 1 6 1 5 0 3と、A S - 1 9とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、W A Y 1 6 1 5 0 3と、E - 5 5 8 8 8とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、W A Y 1 6 1 5 0 3と、L S Dとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、W A Y 1 6 1 5 0 3と、L P - 2 1 1とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、W A Y 1 6 1 5 0 3と、L P - 4 4とを含む。

40

【 0 4 9 4 】

実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと、1 - メチルサイロシンと、5 - C Tと

50

10

20

30

40

50

50

実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと、DOBと、5-CTを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと、DOBと、5-MeO-DALTを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと、DOBと、5-MeO-DMTを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと、DOBと、5-MeO-MIPTを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと、DOBと、AGH-192を含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと、DOBと、AGH-107を含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと、DOBと、AMTを含む。実施形態で

【 0 5 0 1 】

【 0 5 0 2 】

【 0 5 0 3 】

【 0 5 0 4 】

実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと、C P Pと、5 - C Tとを含む。実施形

50

では、組み合わせは、テトリゾリンと、WAY 161503と、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと、WAY 161503と、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと、WAY 161503と、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと、WAY 161503と、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと、WAY 161503と、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと、WAY 161503と、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと、WAY 161503と、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと、WAY 161503と、LP-44とを含む。

【0508】

実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、1-メチルサイロシンと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、1-メチルサイロシンと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、1-メチルサイロシンと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、1-メチルサイロシンと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、1-メチルサイロシンと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、1-メチルサイロシンと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、1-メチルサイロシンと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、1-メチルサイロシンと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、1-メチルサイロシンと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、1-メチルサイロシンと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、1-メチルサイロシンと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、1-メチルサイロシンと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、1-メチルサイロシンと、LP-44とを含む。

【0509】

実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、2C-B-FLYと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、2C-B-FLYと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、2C-B-FLYと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、2C-B-FLYと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、2C-B-FLYと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、2C-B-FLYと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、2C-B-FLYと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、2C-B-FLYと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、2C-B-FLYと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、2C-B-FLYと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、2C-B-FLYと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、2C-B-FLYと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、2C-B-FLYと、LP-44とを含む。

【0510】

実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、5-MeO-AMTと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、5-MeO-AMTと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、5-MeO-AMTと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、5-MeO-AMTと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、5-MeO-AMTと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、5-MeO-AMTと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、5-MeO-AMTと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、5-MeO-AMTと、アリピプラゾールとを含む。実施形態で

は、組み合わせは、トロニジンと、5-MeO-AMTと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、5-MeO-AMTと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、5-MeO-AMTと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、5-MeO-AMTと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、5-MeO-AMTと、LP-44とを含む。

【0511】

実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、AL-37350Aと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、AL-37350Aと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、AL-37350Aと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、AL-37350Aと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、AL-37350Aと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、AL-37350Aと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、AL-37350Aと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、AL-37350Aと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、AL-37350Aと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、AL-37350Aと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、AL-37350Aと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、AL-37350Aと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、AL-37350Aと、LP-44とを含む。

10

20

【0512】

実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CP 809101と、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CP 809101と、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CP 809101と、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CP 809101と、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CP 809101と、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CP 809101と、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CP 809101と、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CP 809101と、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CP 809101と、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CP 809101と、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CP 809101と、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CP 809101と、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CP 809101と、LP-44とを含む。

30

【0513】

実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、DALTと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、DALTと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、DALTと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、DALTと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、DALTと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、DALTと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、DALTと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、DALTと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、DALTと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、DALTと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、DALTと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、

40

50

トロニジンと、DAL Tと、LP-211を含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、DAL Tと、LP-44を含む。

【0514】

実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、DOBと、5-CTを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、DOBと、5-MeO-DAL Tを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、DOBと、5-MeO-DMTを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、DOBと、5-MeO-MiPTを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、DOBと、AGH-192を含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、DOBと、AGH-107を含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、DOBと、AMTを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、DOBと、アリピプラゾールを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、DOBと、AS-19を含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、DOBと、E-55888を含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、DOBと、LP-211を含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、DOBと、LP-44を含む。

10

【0515】

実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、DOETと、5-CTを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、DOETと、5-MeO-DAL Tを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、DOETと、5-MeO-DMTを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、DOETと、5-MeO-MiPTを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、DOETと、AGH-192を含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、DOETと、AGH-107を含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、DOETと、AMTを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、DOETと、アリピプラゾールを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、DOETと、AS-19を含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、DOETと、E-55888を含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、DOETと、LP-211を含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、DOETと、LP-44を含む。

20

30

【0516】

実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、DOHxと、5-CTを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、DOHxと、5-MeO-DAL Tを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、DOHxと、5-MeO-DMTを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、DOHxと、5-MeO-MiPTを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、DOHxと、AGH-192を含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、DOHxと、AGH-107を含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、DOHxと、AMTを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、DOHxと、アリピプラゾールを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、DOHxと、AS-19を含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、DOHxと、E-55888を含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、DOHxと、LP-211を含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、DOHxと、LP-44を含む。

40

【0517】

実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、MEMと、5-CTを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、MEMと、5-MeO-DAL Tを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、MEMと、5-MeO-DMTを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、MEMと、5-MeO-MiPTを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、MEMと、AGH-192を含む。実施形態

50

では、組み合わせは、トロニジンと、MEMと、AGH-107を含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、MEMと、AMTを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、MEMと、アリピプラゾールを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、MEMと、AS-19を含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、MEMと、E-55888を含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、MEMと、LSDを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、MEMと、LP-211を含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、MEMと、LP-44を含む。

【0518】

実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CPPと、5-CTを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CPPと、5-MeO-DALTを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CPPと、5-MeO-DMTを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CPPと、5-MeO-MIPTを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CPPと、AGH-192を含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CPPと、AGH-107を含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CPPと、AMTを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CPPと、アリピプラゾールを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CPPと、AS-19を含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CPPと、E-55888を含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CPPと、LSDを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CPPと、LP-211を含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CPPと、LP-44を含む。

【0519】

実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、NBOH-2C-CNと、5-CTを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、NBOH-2C-CNと、5-MeO-DALTを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、NBOH-2C-CNと、5-MeO-DMTを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、NBOH-2C-CNと、5-MeO-MIPTを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、NBOH-2C-CNと、AGH-192を含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、NBOH-2C-CNと、AGH-107を含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、NBOH-2C-CNと、AMTを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、NBOH-2C-CNと、アリピプラゾールを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、NBOH-2C-CNと、AS-19を含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、NBOH-2C-CNと、E-55888を含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、NBOH-2C-CNと、LSDを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、NBOH-2C-CNと、LP-211を含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、NBOH-2C-CNと、LP-44を含む。

【0520】

実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、TCB-2と、5-CTを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、TCB-2と、5-MeO-DALTを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、TCB-2と、5-MeO-DMTを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、TCB-2と、5-MeO-MIPTを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、TCB-2と、AGH-192を含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、TCB-2と、AGH-107を含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、TCB-2と、AMTを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、TCB-2と、アリピプラゾールを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、TCB-2と、AS-19を含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、TCB-2と、E-55888を含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、TCB-2と、LSDを含む。実施形

態では、組み合わせは、トロニジンと、TCB-2と、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、TCB-2と、LP-44とを含む。

【0521】

実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、WAY 161503と、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、WAY 161503と、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、WAY 161503と、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、WAY 161503と、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、WAY 161503と、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、WAY 161503と、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、WAY 161503と、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、WAY 161503と、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、WAY 161503と、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、WAY 161503と、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、WAY 161503と、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、WAY 161503と、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、WAY 161503と、LP-44とを含む。

10

【0522】

実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、1-メチルサイロシンと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、1-メチルサイロシンと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、1-メチルサイロシンと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、1-メチルサイロシンと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、1-メチルサイロシンと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、1-メチルサイロシンと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、1-メチルサイロシンと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、1-メチルサイロシンと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、1-メチルサイロシンと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、1-メチルサイロシンと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、1-メチルサイロシンと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、1-メチルサイロシンと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、1-メチルサイロシンと、LP-44とを含む。

20

30

【0523】

実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、2C-B-FLYと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、2C-B-FLYと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、2C-B-FLYと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、2C-B-FLYと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、2C-B-FLYと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、2C-B-FLYと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、2C-B-FLYと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、2C-B-FLYと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、2C-B-FLYと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、2C-B-FLYと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、2C-B-FLYと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、2C-B-FLYと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、2C-B-FLYと、LP-44とを含む。

40

【0524】

50

10

20

30

40

50

実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、DALTと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、DALTと、5-MeO-DALTとを含む。実

合わせは、チザニジンと、DOHxと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、DOHxと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、DOHxと、LP-44とを含む。

【0531】

実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、MEMと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、MEMと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、MEMと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、MEMと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、MEMと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、MEMと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、MEMと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、MEMと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、MEMと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、MEMと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、MEMと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、MEMと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、MEMと、LP-44とを含む。

10

【0532】

実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CPPと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CPPと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CPPと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CPPと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CPPと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CPPと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CPPと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CPPと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CPPと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CPPと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CPPと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CPPと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CPPと、LP-44とを含む。

20

30

【0533】

実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、NBOH-2C-CNと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、NBOH-2C-CNと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、NBOH-2C-CNと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、NBOH-2C-CNと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、NBOH-2C-CNと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、NBOH-2C-CNと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、NBOH-2C-CNと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、NBOH-2C-CNと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、NBOH-2C-CNと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、NBOH-2C-CNと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、NBOH-2C-CNと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、NBOH-2C-CNと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、NBOH-2C-CNと、LP-44とを含む。

40

【0534】

実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、TCB-2と、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、TCB-2と、5-MeO-DALTとを含む

50

。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、TCB-2と、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、TCB-2と、5-MeO-MiPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、TCB-2と、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、TCB-2と、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、TCB-2と、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、TCB-2と、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、TCB-2と、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、TCB-2と、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、TCB-2と、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、TCB-2と、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、TCB-2と、LP-44とを含む。

10

【0535】

実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、WAY 161503と、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、WAY 161503と、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、WAY 161503と、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、WAY 161503と、5-MeO-MiPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、WAY 161503と、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、WAY 161503と、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、WAY 161503と、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、WAY 161503と、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、WAY 161503と、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、WAY 161503と、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、WAY 161503と、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、WAY 161503と、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、WAY 161503と、LP-44とを含む。

20

【0536】

実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、5-MeO-MiPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、LP-44とを含む。

30

40

【0537】

実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合

50

10

20

30

40

50

50

実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CB₁ 剤と、CP 809101と、5

10

20

30

40

50

50

実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CB₁剤と、CPPと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CB₁剤と、CPPと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CB₁剤と、CPPと

、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CB₁剤と、CPPと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CB₁剤と、CPPと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CB₁剤と、CPPと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CB₁剤と、CPPと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CB₁剤と、CPPと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CB₁剤と、CPPと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CB₁剤と、CPPと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CB₁剤と、CPPと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CB₁剤と、CPPと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CB₁剤と、CPPと、LP-44とを含む。

10

【0547】

実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、LP-44とを含む。

20

30

【0548】

実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CB₁剤と、TCB-2と、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CB₁剤と、TCB-2と、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CB₁剤と、TCB-2と、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CB₁剤と、TCB-2と、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CB₁剤と、TCB-2と、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CB₁剤と、TCB-2と、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CB₁剤と、TCB-2と、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CB₁剤と、TCB-2と、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CB₁剤と、TCB-2と、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CB₁剤と、TCB-2と、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CB₁剤と、TCB-2と、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CB₁剤と、TCB-2と、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CB₁剤と、TCB-2と、LP-44とを含む。

40

【0549】

実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CB₁剤と、WAY 161503と、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CB₁剤と、WAY 161503と、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマ

50

チンと、CB₁剤と、WAY 161503と、5-MeO-DMTを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CB₁剤と、WAY 161503と、5-MeO-MIPTを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CB₁剤と、WAY 161503と、AGH-192を含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CB₁剤と、WAY 161503と、AGH-107を含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CB₁剤と、WAY 161503と、AMTを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CB₁剤と、WAY 161503と、アリピプラゾールを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CB₁剤と、WAY 161503と、AS-19を含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CB₁剤と、WAY 161503と、E-55888を含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CB₁剤と、WAY 161503と、LSDを含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CB₁剤と、WAY 161503と、LP-211を含む。実施形態では、組み合わせは、アグマチンと、CB₁剤と、WAY 161503と、LP-44を含む。

10

20

30

40

50

【0550】

実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、5-CTを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、5-MeO-DALTを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、5-MeO-DMTを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、5-MeO-MIPTを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、AGH-192を含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、AGH-107を含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、AMTを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、アリピプラゾールを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、AS-19を含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、E-55888を含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、LSDを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、LP-211を含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、LP-44を含む。

【0551】

実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、2C-B-FLYと、5-CTを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、2C-B-FLYと、5-MeO-DALTを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、2C-B-FLYと、5-MeO-DMTを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、2C-B-FLYと、5-MeO-MIPTを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、2C-B-FLYと、AGH-192を含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、2C-B-FLYと、AGH-107を含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、2C-B-FLYと、AMTを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、2C-B-FLYと、アリピプラゾールを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、2C-B-FLYと、AS-19を含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、2C-B-FLYと、E-55888を含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、2C-B-

10

20

30

40

50

実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、CP 809101と、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、CP 809101と、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、CP 809101と、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347

と、CB₁剤と、CP 809101と、5-MeO-MiPTを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、CP 809101と、AGH-192を含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、CP 809101と、AGH-107を含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、CP 809101と、AMTを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、CP 809101と、アリピプラゾールを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、CP 809101と、AS-19を含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、CP 809101と、E-55888を含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、CP 809101と、LSDを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、CP 809101と、LP-211を含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、CP 809101と、LP-44を含む。

10

【0555】

実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、DALTと、5-CTを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、DALTと、5-MeO-DALTを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、DALTと、5-MeO-DMTを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、DALTと、5-MeO-MiPTを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、DALTと、AGH-192を含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、DALTと、AGH-107を含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、DALTと、AMTを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、DALTと、アリピプラゾールを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、DALTと、AS-19を含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、DALTと、E-55888を含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、DALTと、LSDを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、DALTと、LP-211を含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、DALTと、LP-44を含む。

20

30

【0556】

実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、DOBと、5-CTを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、DOBと、5-MeO-DALTを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、DOBと、5-MeO-DMTを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、DOBと、5-MeO-MiPTを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、DOBと、AGH-192を含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、DOBと、AGH-107を含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、DOBと、AMTを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、DOBと、アリピプラゾールを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、DOBと、AS-19を含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、DOBと、E-55888を含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、DOBと、LSDを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、DOBと、LP-211を含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、DOBと、LP-44を含む。

40

50

【0557】

実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、DOETと、5-CTを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、DOETと、5-MeO-DALTを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、DOETと、5-MeO-DMTを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、DOETと、5-MeO-MIPTを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、DOETと、AGH-192を含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、DOETと、AGH-107を含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、DOETと、AMTを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、DOETと、アリピプラゾールを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、DOETと、AS-19を含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、DOETと、E-55888を含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、DOETと、LSDを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、DOETと、LP-211を含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、DOETと、LP-44を含む。

10

【0558】

実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、DOHxと、5-CTを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、DOHxと、5-MeO-DALTを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、DOHxと、5-MeO-DMTを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、DOHxと、5-MeO-MIPTを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、DOHxと、AGH-192を含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、DOHxと、AGH-107を含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、DOHxと、AMTを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、DOHxと、アリピプラゾールを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、DOHxと、AS-19を含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、DOHxと、E-55888を含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、DOHxと、LSDを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、DOHxと、LP-211を含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、DOHxと、LP-44を含む。

20

30

【0559】

実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、MEMと、5-CTを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、MEMと、5-MeO-DALTを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、MEMと、5-MeO-DMTを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、MEMと、5-MeO-MIPTを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、MEMと、AGH-192を含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、MEMと、AGH-107を含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、MEMと、AMTを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、MEMと、アリピプラゾールを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、MEMと、AS-19を含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、MEMと、E-55888を含む。実施形態では、組み

40

50

合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、MEMと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、MEMと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、MEMと、LP-44とを含む。

【0560】

実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、CPPと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、CPPと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、CPPと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、CPPと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、CPPと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、CPPと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、CPPと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、CPPと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、CPPと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、CPPと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、CPPと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、CPPと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、CPPと、LP-44とを含む。

10

20

【0561】

実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、LP-44とを含む。

30

40

【0562】

実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、TCB-2と、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、TCB-2と、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、TCB-2と、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、TCB-2と、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、TCB-2と、AGH-192とを含む。実施形態では、組み

50

合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、TCB-2と、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、TCB-2と、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、TCB-2と、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、TCB-2と、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、TCB-2と、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、TCB-2と、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、TCB-2と、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、TCB-2と、LP-44とを含む。

10

【0563】

実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、WAY 161503と、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、WAY 161503と、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、WAY 161503と、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、WAY 161503と、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、WAY 161503と、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、WAY 161503と、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、WAY 161503と、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、WAY 161503と、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、WAY 161503と、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、WAY 161503と、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、WAY 161503と、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、WAY 161503と、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、BDBM50091347と、CB₁剤と、WAY 161503と、LP-44とを含む。

20

30

【0564】

実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、LP-44とを含む。

40

【0565】

50

10

10

20

30

40

では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁ 剤と、AL-37350Aと、LP-44とを含む。

【0568】

実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁ 剤と、CP 809101と、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁ 剤と、CP 809101と、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁ 剤と、CP 809101と、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁ 剤と、CP 809101と、5-MeO-MiPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁ 剤と、CP 809101と、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁ 剤と、CP 809101と、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁ 剤と、CP 809101と、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁ 剤と、CP 809101と、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁ 剤と、CP 809101と、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁ 剤と、CP 809101と、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁ 剤と、CP 809101と、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁ 剤と、CP 809101と、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁ 剤と、CP 809101と、LP-44とを含む。

10

20

【0569】

実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁ 剤と、DALTと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁ 剤と、DALTと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁ 剤と、DALTと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁ 剤と、DALTと、5-MeO-MiPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁ 剤と、DALTと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁ 剤と、DALTと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁ 剤と、DALTと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁ 剤と、DALTと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁ 剤と、DALTと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁ 剤と、DALTと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁ 剤と、DALTと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁ 剤と、DALTと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁ 剤と、DALTと、LP-44とを含む。

30

【0570】

実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁ 剤と、DOBと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁ 剤と、DOBと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁ 剤と、DOBと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁ 剤と、DOBと、5-MeO-MiPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁ 剤と、DOBと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁ 剤と、DOBと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁ 剤と、DOBと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁ 剤と、DOBと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁ 剤と、DOBと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁ 剤と、DOBと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁ 剤と、DOBと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁ 剤と、DOBと、LP-211と

40

50

10

20

30

40

50

50

実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、C B₁ 剤と、MEM と、5 - C T とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、C B₁ 剤と、MEM と、5 - M e O - D A L T とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、C B₁ 剤と、MEM と、5 - M e O - D M T とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、C B₁ 剤と、MEM と、5 - M e O - M i P T とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、C B₁ 剤と、MEM と、A G H - 1 9 2 とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、C B₁ 剤と、MEM と、A G H - 1 0 7 とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、C B₁ 剤と、MEM と、A M T とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、C B₁ 剤と、MEM と、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、C B₁ 剤と、MEM と、A S - 1 9 とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、C B₁ 剤と、MEM と、E - 5 5 8 8 8 とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、C B₁ 剤と、MEM と、L S D とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、C B₁ 剤と、MEM と、L P - 2 1 1 とを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、C B₁ 剤と、MEM と、L P - 4 4 とを含む。

【0574】

実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁剤と、CPPと、5-MeO-
DALTを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁剤と、CPPと、5-MeO-
DALTを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁剤と、CPPと、
5-MeO-DMTを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁剤
と、CPPと、5-MeO-MIPTを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジ
ンと、CB₁剤と、CPPと、AGH-192を含む。実施形態では、組み合わせは、
クロニジンと、CB₁剤と、CPPと、AGH-107を含む。実施形態では、組み
合わせは、クロニジンと、CB₁剤と、CPPと、AMTを含む。実施形態では、組み
合わせは、クロニジンと、CB₁剤と、CPPと、アリピプラゾールを含む。実施形態で
は、組み合わせは、クロニジンと、CB₁剤と、CPPと、AS-19を含む。実施形
態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁剤と、CPPと、E-55888を含む
。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁剤と、CPPと、LSDを含む
。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁剤と、CPPと、LP-211と
を含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁剤と、CPPと、LP-4
4を含む。

10

【0575】

実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、
5-MeO-DMTを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁剤と、NBOH
-2C-CNと、5-MeO-DALTを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニ
ジンと、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、5-MeO-DMTを含む。実施形態
では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、5-MeO-
MIPTを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁剤と、NBO
H-2C-CNと、AGH-192を含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジン
と、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、AGH-107を含む。実施形態では、組
み合わせは、クロニジンと、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、AMTを含む。実
施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、アリ
ピプラゾールを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁剤と、NB
OH-2C-CNと、AS-19を含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと
、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、E-55888を含む。実施形態では、組み
合わせは、クロニジンと、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、LSDを含む。実施
形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、LP-
211を含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁剤と、NBOH-
2C-CNと、LP-44を含む。

20

30

【0576】

実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁剤と、TCB-2と、5-MeO-
DALTを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁剤と、TCB-2と、5-
MeO-DALTを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁剤と、
TCB-2と、5-MeO-DMTを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジン
と、CB₁剤と、TCB-2と、5-MeO-MIPTを含む。実施形態では、組み
合わせは、クロニジンと、CB₁剤と、TCB-2と、AGH-192を含む。実施形態
では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁剤と、TCB-2と、AGH-107を含
む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁剤と、TCB-2と、AMTと
を含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁剤と、TCB-2と、アリ
ピプラゾールを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁剤と、TC
B-2と、AS-19を含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジンと、CB₁剤
と、TCB-2と、E-55888を含む。実施形態では、組み合わせは、クロニジン
と、CB₁剤と、TCB-2と、LSDを含む。実施形態では、組み合わせは、クロニ
ジンと、CB₁剤と、TCB-2と、LP-211を含む。実施形態では、組み合わせ
は、クロニジンと、CB₁剤と、TCB-2と、LP-44を含む。

40

50

10

20

30

40

50

実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシン

3と、5-MeO-MiPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、CB₁剤と、WAY 161503と、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、CB₁剤と、WAY 161503と、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、CB₁剤と、WAY 161503と、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、CB₁剤と、WAY 161503と、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、CB₁剤と、WAY 161503と、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、CB₁剤と、WAY 161503と、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、CB₁剤と、WAY 161503と、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、CB₁剤と、WAY 161503と、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、グアンファシンと、CB₁剤と、WAY 161503と、LP-44とを含む。

10

【0592】

実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、5-MeO-MiPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、LP-44とを含む。

20

30

【0593】

実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、5-MeO-MiPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、LP-44とを含む。

40

【0594】

実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、5-MeO-AMTと、5-

50

実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、DAL Tと、5-CTを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、DAL Tと、5-MeO-DAL Tを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、DAL Tと、5-MeO-DMTを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、DAL Tと、5-MeO-MiPTを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、DAL Tと、AGH-192を含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、DAL Tと、AGH-107を含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、DAL Tと、AMTを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、DAL Tと、アリピプラゾールを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、DAL Tと、AS-19を含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、DAL Tと、E-55888を含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、DAL Tと、LSDを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、DAL Tと、LP-211を含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、DAL Tと、LP-44を含む。

10

20

30

40

50

【0598】

実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、DOBと、5-CTを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、DOBと、5-MeO-DAL Tを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、DOBと、5-MeO-DMTを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、DOBと、5-MeO-MiPTを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、DOBと、AGH-192を含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、DOBと、AGH-107を含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、DOBと、AMTを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、DOBと、アリピプラゾールを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、DOBと、AS-19を含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、DOBと、E-55888を含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、DOBと、LSDを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、DOBと、LP-211を含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、DOBと、LP-44を含む。

【0599】

実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、DOETと、5-CTを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、DOETと、5-MeO-DAL Tを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、DOETと、5-MeO-DMTを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、DOETと、5-MeO-MiPTを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、DOETと、AGH-192を含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、DOETと、AGH-107を含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、DOETと、AMTを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、DOETと、アリピプラゾールを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、DOETと、AS-19を含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、DOETと、E-55888を含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、DOETと、LSDを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、DOETと、LP-211を含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、DOETと、LP-44を含む。

【0600】

実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、DOHxと、5-CTを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、DOHxと、5-MeO-DAL Tを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、DOHxと

、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、DOHxと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、DOHxと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、DOHxと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、DOHxと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、DOHxと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、DOHxと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、DOHxと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、DOHxと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、DOHxと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、DOHxと、LP-44とを含む。

10

【0601】

実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、MEMと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、MEMと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、MEMと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、MEMと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、MEMと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、MEMと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、MEMと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、MEMと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、MEMと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、MEMと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、MEMと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、MEMと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、MEMと、LP-44とを含む。

20

【0602】

実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、CPPと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、CPPと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、CPPと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、CPPと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、CPPと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、CPPと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、CPPと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、CPPと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、CPPと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、CPPと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、CPPと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、CPPと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、CPPと、LP-44とを含む。

30

40

【0603】

実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤

50

と、NBOH-2C-CNと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、LP-44とを含む。

10

【0604】

実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、TCB-2と、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、TCB-2と、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、TCB-2と、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、TCB-2と、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、TCB-2と、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、TCB-2と、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、TCB-2と、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、TCB-2と、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、TCB-2と、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、TCB-2と、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、TCB-2と、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、TCB-2と、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、TCB-2と、LP-44とを含む。

20

【0605】

実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、WAY 161503と、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、WAY 161503と、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、WAY 161503と、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、WAY 161503と、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、WAY 161503と、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、WAY 161503と、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、WAY 161503と、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、WAY 161503と、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、WAY 161503と、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、WAY 161503と、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、WAY 161503と、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、WAY 161503と、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、mCPPと、CB₁剤と、WAY 161503と、LP-44とを含む。

30

40

【0606】

実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、5-MeO-MIPT

50

Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、LP-44とを含む。

10

【0607】

実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、LP-44とを含む。

20

【0608】

実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、5-MeO-AMTと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、5-MeO-AMTと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、5-MeO-AMTと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、5-MeO-AMTと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、5-MeO-AMTと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、5-MeO-AMTと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、5-MeO-AMTと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、5-MeO-AMTと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、5-MeO-AMTと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、5-MeO-AMTと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、5-MeO-AMTと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、5-MeO-AMTと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、5-MeO-AMTと、LP-44とを含む。

30

40

【0609】

実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、AL-37350Aと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、AL-37350Aと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、C

50

B₁ 剤と、AL-37350Aと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、AL-37350Aと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、AL-37350Aと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、AL-37350Aと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、AL-37350Aと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、AL-37350Aと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、AL-37350Aと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、AL-37350Aと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、AL-37350Aと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、AL-37350Aと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、AL-37350Aと、LP-44とを含む。

10

20

30

40

50

【0610】

実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、CP 809101と、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、CP 809101と、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、CP 809101と、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、CP 809101と、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、CP 809101と、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、CP 809101と、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、CP 809101と、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、CP 809101と、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、CP 809101と、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、CP 809101と、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、CP 809101と、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、CP 809101と、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、CP 809101と、LP-44とを含む。

【0611】

実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、DALTと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、DALTと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、DALTと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、DALTと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、DALTと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、DALTと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、DALTと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、DALTと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、DALTと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、DALTと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、DALTと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、DALTと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、DALTと、LP-44とを含む。

【0612】

実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、DOBと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、DOBと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、DOBと、5-

MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、DOBと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、DOBと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、DOBと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、DOBと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、DOBと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、DOBと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、DOBと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、DOBと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、DOBと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、DOBと、LP-44とを含む。

10

【0613】

実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、DOETと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、DOETと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、DOETと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、DOETと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、DOETと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、DOETと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、DOETと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、DOETと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、DOETと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、DOETと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、DOETと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、DOETと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、DOETと、LP-44とを含む。

20

【0614】

実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、DOHxと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、DOHxと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、DOHxと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、DOHxと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、DOHxと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、DOHxと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、DOHxと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、DOHxと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、DOHxと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、DOHxと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、DOHxと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、DOHxと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、DOHxと、LP-44とを含む。

30

40

【0615】

実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、MEMと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、MEMと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、MEMと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、MEMと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、MEMと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと

50

、CB₁ 剤と、MEMと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、MEMと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、MEMと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、MEMと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、MEMと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、MEMと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、MEMと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、MEMと、LP-44とを含む。

【0616】

実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、CPPと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、CPPと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、CPPと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、CPPと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、CPPと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、CPPと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、CPPと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、CPPと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、CPPと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、CPPと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、CPPと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、CPPと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、CPPと、LP-44とを含む。

【0617】

実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、NBOH-2C-CNと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、NBOH-2C-CNと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、NBOH-2C-CNと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、NBOH-2C-CNと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、NBOH-2C-CNと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、NBOH-2C-CNと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、NBOH-2C-CNと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、NBOH-2C-CNと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、NBOH-2C-CNと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、NBOH-2C-CNと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、NBOH-2C-CNと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、NBOH-2C-CNと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、NBOH-2C-CNと、LP-44とを含む。

【0618】

実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、TCB-2と、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、TCB-2と、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、TCB-2と、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、TCB-2と、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、TCB-2と、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、TCB-2と、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁ 剤と、TCB-2と、AMTとを含む。実施形

態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、TCB-2と、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、TCB-2と、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、TCB-2と、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、TCB-2と、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、TCB-2と、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、TCB-2と、LP-44とを含む。

【0619】

実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、WAY 161503と、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、WAY 161503と、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、WAY 161503と、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、WAY 161503と、5-MeO-MiPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、WAY 161503と、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、WAY 161503と、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、WAY 161503と、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、WAY 161503と、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、WAY 161503と、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、WAY 161503と、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、WAY 161503と、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、WAY 161503と、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、MDMAと、CB₁剤と、WAY 161503と、LP-44とを含む。

【0620】

実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、5-MeO-MiPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、LP-44とを含む。

【0621】

実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、5-MeO-MiPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、A

G H-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、C B₁ 剤と、2 C-B-F L Yと、A G H-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、C B₁ 剤と、2 C-B-F L Yと、A M Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、C B₁ 剤と、2 C-B-F L Yと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、C B₁ 剤と、2 C-B-F L Yと、A S-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、C B₁ 剤と、2 C-B-F L Yと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、C B₁ 剤と、2 C-B-F L Yと、L S Dとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、C B₁ 剤と、2 C-B-F L Yと、L P-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、C B₁ 剤と、2 C-B-F L Yと、L P-44とを含む。

10

【0622】

実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、C B₁ 剤と、5-Me O-A M Tと、5-C Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、C B₁ 剤と、5-Me O-A M Tと、5-Me O-D A L Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、C B₁ 剤と、5-Me O-A M Tと、5-Me O-D M Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、C B₁ 剤と、5-Me O-A M Tと、5-Me O-M i P Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、C B₁ 剤と、5-Me O-A M Tと、A G H-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、C B₁ 剤と、5-Me O-A M Tと、A G H-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、C B₁ 剤と、5-Me O-A M Tと、A M Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、C B₁ 剤と、5-Me O-A M Tと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、C B₁ 剤と、5-Me O-A M Tと、A S-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、C B₁ 剤と、5-Me O-A M Tと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、C B₁ 剤と、5-Me O-A M Tと、L S Dとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、C B₁ 剤と、5-Me O-A M Tと、L P-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、C B₁ 剤と、5-Me O-A M Tと、L P-44とを含む。

20

【0623】

実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、C B₁ 剤と、A L-37350 Aと、5-C Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、C B₁ 剤と、A L-37350 Aと、5-Me O-D A L Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、C B₁ 剤と、A L-37350 Aと、5-Me O-D M Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、C B₁ 剤と、A L-37350 Aと、5-Me O-M i P Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、C B₁ 剤と、A L-37350 Aと、A G H-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、C B₁ 剤と、A L-37350 Aと、A G H-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、C B₁ 剤と、A L-37350 Aと、A M Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、C B₁ 剤と、A L-37350 Aと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、C B₁ 剤と、A L-37350 Aと、A S-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、C B₁ 剤と、A L-37350 Aと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、C B₁ 剤と、A L-37350 Aと、L S Dとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、C B₁ 剤と、A L-37350 Aと、L P-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、C B₁ 剤と、A L-37350 Aと、L P-44とを含む。

30

40

【0624】

実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、C B₁ 剤と、C P 809101と、5-C Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、C B₁ 剤と、C P 809101と、5-Me O-D A L Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチン

50

ンと、CB₁剤と、CPPと、AGH-192を含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、CPPと、AGH-107を含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、CPPと、AMTを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、CPPと、アリピプラゾールを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、CPPと、AS-19を含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、CPPと、E-55888を含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、CPPと、LSDを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、CPPと、LP-211を含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、CPPと、LP-44を含む。

10

【0631】

実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、5-CTを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、5-MeO-DALTを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、5-MeO-DMTを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、5-MeO-MIPTを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、AGH-192を含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、AGH-107を含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、AMTを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、アリピプラゾールを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、AS-19を含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、E-55888を含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、LSDを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、LP-211を含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、LP-44を含む。

20

【0632】

実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、TCB-2と、5-CTを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、TCB-2と、5-MeO-DALTを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、TCB-2と、5-MeO-DMTを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、TCB-2と、5-MeO-MIPTを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、TCB-2と、AGH-192を含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、TCB-2と、AGH-107を含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、TCB-2と、AMTを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、TCB-2と、アリピプラゾールを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、TCB-2と、AS-19を含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、TCB-2と、E-55888を含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、TCB-2と、LSDを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、TCB-2と、LP-211を含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、TCB-2と、LP-44を含む。

30

40

【0633】

実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、WAY 161503と、5-CTを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、WAY 161503と、5-MeO-DALTを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、WAY 161503と、5-MeO-DMTを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、CB₁剤と、WAY 161503と、5-MeO

50

－M i P Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、C B₁ 剤と、W A Y 1 6 1 5 0 3と、A G H－1 9 2とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、C B₁ 剤と、W A Y 1 6 1 5 0 3と、A G H－1 0 7とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、C B₁ 剤と、W A Y 1 6 1 5 0 3と、A M Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、C B₁ 剤と、W A Y 1 6 1 5 0 3と、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、C B₁ 剤と、W A Y 1 6 1 5 0 3と、A S－1 9とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、C B₁ 剤と、W A Y 1 6 1 5 0 3と、E－5 5 8 8 8とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、C B₁ 剤と、W A Y 1 6 1 5 0 3と、L S Dとを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、C B₁ 剤と、W A Y 1 6 1 5 0 3と、L P－2 1 1とを含む。実施形態では、組み合わせは、メマンチンと、C B₁ 剤と、W A Y 1 6 1 5 0 3と、L P－4 4とを含む。

10

【0 6 3 4】

実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、C B₁ 剤と、1－メチルサイロシンと、5－C Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、C B₁ 剤と、1－メチルサイロシンと、5－M e O－D A L Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、C B₁ 剤と、1－メチルサイロシンと、5－M e O－D M Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、C B₁ 剤と、1－メチルサイロシンと、5－M e O－M i P Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、C B₁ 剤と、1－メチルサイロシンと、A G H－1 9 2とを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、C B₁ 剤と、1－メチルサイロシンと、A G H－1 0 7とを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、C B₁ 剤と、1－メチルサイロシンと、A M Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、C B₁ 剤と、1－メチルサイロシンと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、C B₁ 剤と、1－メチルサイロシンと、A S－1 9とを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、C B₁ 剤と、1－メチルサイロシンと、E－5 5 8 8 8とを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、C B₁ 剤と、1－メチルサイロシンと、L S Dとを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、C B₁ 剤と、1－メチルサイロシンと、L P－2 1 1とを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、C B₁ 剤と、1－メチルサイロシンと、L P－4 4とを含む。

20

30

【0 6 3 5】

実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、C B₁ 剤と、2 C－B－F L Yと、5－C Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、C B₁ 剤と、2 C－B－F L Yと、5－M e O－D A L Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、C B₁ 剤と、2 C－B－F L Yと、5－M e O－D M Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、C B₁ 剤と、2 C－B－F L Yと、5－M e O－M i P Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、C B₁ 剤と、2 C－B－F L Yと、A G H－1 9 2とを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、C B₁ 剤と、2 C－B－F L Yと、A G H－1 0 7とを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、C B₁ 剤と、2 C－B－F L Yと、A M Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、C B₁ 剤と、2 C－B－F L Yと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、C B₁ 剤と、2 C－B－F L Yと、A S－1 9とを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、C B₁ 剤と、2 C－B－F L Yと、E－5 5 8 8 8とを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、C B₁ 剤と、2 C－B－F L Yと、L S Dとを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、C B₁ 剤と、2 C－B－F L Yと、L P－2 1 1とを含む。実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、C B₁ 剤と、2 C－B－F L Yと、L P－4 4とを含む。

40

【0 6 3 6】

実施形態では、組み合わせは、モキシニジンと、C B₁ 剤と、5－M e O－A M Tと、

50

10

20

30

40

50

【 0 6 3 9 】

【 0 6 4 0 】

【 0 6 4 1 】

実施形態では、組み合わせは、モキソニジンと、CB₁剤と、DOETと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、モキソニジンと、CB₁剤と、DOETと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、モキソニジンと、CB₁剤と、DOETと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、モキソニジンと、CB₁剤と、DOETと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、モキソニジンと、CB₁剤と、DOETと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、モキソニジンと、CB₁剤と、DOETと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、モキソニジンと、CB₁剤と、DOETと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、モキソニジンと、CB₁剤と、DOETと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、モキソニジンと、CB₁剤と、DOETと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、モキソニジンと、CB₁剤と、DOETと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、モキソニジンと、CB₁剤と、DOETと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、モキソニジンと、CB₁剤と、DOETと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、モキソニジンと、CB₁剤と、DOETと、LP-44とを含む。

は、モキシジンと、 CB_1 剤と、DOETと、LP-44とを含む。

【 0 6 4 8 】

10

【 0 6 4 9 】

20

【 0 6 5 0 】

30

40

50

10

20

30

40

50

50

【 0 6 5 7 】

【 0 6 5 8 】

【 0 6 5 9 】

実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、 CB_1 剤と、 $NBOH-2C-CN$ と、 $5-CT$ とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、 CB_1 剤と、 $NBOH-2C-CN$ と、 $5-MeO-DALT$ とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、 CB_1 剤と、 $NBOH-2C-CN$ と、 $5-MeO-DMT$ とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、 CB_1 剤と、 $NBOH-2C-CN$ と、 $5-MeO-MIPT$ とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、 CB_1 剤と、 $NBOH-2C-CN$ と、 $AGH-192$ とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、 CB_1 剤と、 $NBOH-2C-CN$ と、 $AGH-107$ とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、 CB_1 剤と、 $NBOH-2C-CN$ と、 AMT とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、 CB_1 剤と、 $NBOH-2C-CN$ と、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、 CB_1 剤と、 $NBOH-2C-CN$ と、 $AS-19$ とを含む。実施形態では、組み合わ

せは、ナファゾリンと、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、LP-44とを含む。

【0660】

実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、CB₁剤と、TCB-2と、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、CB₁剤と、TCB-2と、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、CB₁剤と、TCB-2と、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、CB₁剤と、TCB-2と、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、CB₁剤と、TCB-2と、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、CB₁剤と、TCB-2と、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、CB₁剤と、TCB-2と、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、CB₁剤と、TCB-2と、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、CB₁剤と、TCB-2と、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、CB₁剤と、TCB-2と、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、CB₁剤と、TCB-2と、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、CB₁剤と、TCB-2と、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、CB₁剤と、TCB-2と、LP-44とを含む。

【0661】

実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、CB₁剤と、WAY 161503と、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、CB₁剤と、WAY 161503と、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、CB₁剤と、WAY 161503と、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、CB₁剤と、WAY 161503と、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、CB₁剤と、WAY 161503と、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、CB₁剤と、WAY 161503と、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、CB₁剤と、WAY 161503と、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、CB₁剤と、WAY 161503と、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、CB₁剤と、WAY 161503と、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、CB₁剤と、WAY 161503と、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、CB₁剤と、WAY 161503と、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、CB₁剤と、WAY 161503と、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、ナファゾリンと、CB₁剤と、WAY 161503と、LP-44とを含む。

【0662】

実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、

１－メチルサイロシンと、ＡＭＴとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、ＣＢ_１剤と、１－メチルサイロシンと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、ＣＢ_１剤と、１－メチルサイロシンと、ＡＳ－１９とを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、ＣＢ_１剤と、１－メチルサイロシンと、Ｅ－５５８８８とを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、ＣＢ_１剤と、１－メチルサイロシンと、ＬＳＤとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、ＣＢ_１剤と、１－メチルサイロシンと、ＬＰ－２１１とを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、ＣＢ_１剤と、１－メチルサイロシンと、ＬＰ－４４とを含む。

【 0 6 6 3 】

実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、5-C-Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、LP-44とを含む。

【 0 6 6 4 】

実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、5-MeO-AMTと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、5-MeO-AMTと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、5-MeO-AMTと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、5-MeO-AMTと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、5-MeO-AMTと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、5-MeO-AMTと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、5-MeO-AMTと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、5-MeO-AMTと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、5-MeO-AMTと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、5-MeO-AMTと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、5-MeO-AMTと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、5-MeO-AMTと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、5-MeO-AMTと、LP-44とを含む。

【 0 6 6 5 】

実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、AL-37350Aと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、AL-37350Aと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは

10

20

30

40

50

、オキシメタゾリンと、C B₁剤と、A L-3 7 3 5 0 Aと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、C B₁剤と、A L-3 7 3 5 0 Aと、5-MeO-MiPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、C B₁剤と、A L-3 7 3 5 0 Aと、A G H-1 9 2とを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、C B₁剤と、A L-3 7 3 5 0 Aと、A G H-1 0 7とを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、C B₁剤と、A L-3 7 3 5 0 Aと、A M Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、C B₁剤と、A L-3 7 3 5 0 Aと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、C B₁剤と、A L-3 7 3 5 0 Aと、A S-1 9とを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、C B₁剤と、A L-3 7 3 5 0 Aと、E-5 5 8 8 8とを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、C B₁剤と、A L-3 7 3 5 0 Aと、L S Dとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、C B₁剤と、A L-3 7 3 5 0 Aと、L P-2 1 1とを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、C B₁剤と、A L-3 7 3 5 0 Aと、L P-4 4とを含む。

【 0 6 6 6 】

実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、CP 809101と、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、CP 809101と、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、CP 809101と、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、CP 809101と、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、CP 809101と、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、CP 809101と、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、CP 809101と、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、CP 809101と、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、CP 809101と、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、CP 809101と、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、CP 809101と、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、CP 809101と、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、CP 809101と、LP-44とを含む。

【 0 6 6 7 】

実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、DAL Tと、5-C Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、DAL Tと、5-MeO-DAL Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、DAL Tと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、DAL Tと、5-MeO-MiPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、DAL Tと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、DAL Tと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、DAL Tと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、DAL Tと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、DAL Tと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、DAL Tと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、DAL Tと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、DAL Tと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、

【 0 6 7 1 】

10

【 0 6 7 2 】

20

【 0 6 7 3 】

30

40

50

H-2C-CNと、E-55888を含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、LSDを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、LP-211を含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、LP-44を含む。

【0674】

実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、TCB-2と、5-CTを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、TCB-2と、5-MeO-DALTを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、TCB-2と、5-MeO-DMTを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、TCB-2と、5-MeO-MIPTを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、TCB-2と、AGH-192を含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、TCB-2と、AGH-107を含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、TCB-2と、AMTを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、TCB-2と、アリピプラゾールを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、TCB-2と、AS-19を含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、TCB-2と、E-55888を含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、TCB-2と、LSDを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、TCB-2と、LP-211を含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、TCB-2と、LP-44を含む。

【0675】

実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、WAY 161503と、5-CTを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、WAY 161503と、5-MeO-DALTを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、WAY 161503と、5-MeO-DMTを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、WAY 161503と、5-MeO-MIPTを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、WAY 161503と、AGH-192を含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、WAY 161503と、AGH-107を含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、WAY 161503と、AMTを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、WAY 161503と、アリピプラゾールを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、WAY 161503と、AS-19を含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、WAY 161503と、E-55888を含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、WAY 161503と、LSDを含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、WAY 161503と、LP-211を含む。実施形態では、組み合わせは、オキシメタゾリンと、CB₁剤と、WAY 161503と、LP-44を含む。

【0676】

実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、5-CTを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、5-MeO-DALTを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、5-MeO-DMTを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、5-MeO-MIPTを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、AGH-192を含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、AGH-107を含む。実施

形態では、組み合わせは、リルメニジンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、LP-44とを含む。

【0677】

実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、5-MeO-MiPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、LP-44とを含む。

【0678】

実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、CB₁剤と、5-MeO-AMTと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、CB₁剤と、5-MeO-AMTと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、CB₁剤と、5-MeO-AMTと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、CB₁剤と、5-MeO-AMTと、5-MeO-MiPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、CB₁剤と、5-MeO-AMTと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、CB₁剤と、5-MeO-AMTと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、CB₁剤と、5-MeO-AMTと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、CB₁剤と、5-MeO-AMTと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、CB₁剤と、5-MeO-AMTと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、CB₁剤と、5-MeO-AMTと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、CB₁剤と、5-MeO-AMTと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、CB₁剤と、5-MeO-AMTと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、CB₁剤と、5-MeO-AMTと、LP-44とを含む。

【0679】

実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、CB₁剤と、AL-37350Aと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、CB₁剤と、AL-37350Aと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、CB₁剤と、AL-37350Aと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態

10

20

30

40

50

メニジンと、CB₁剤と、TCB-2と、5-MeO-MIPTを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、CB₁剤と、TCB-2と、AGH-192を含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、CB₁剤と、TCB-2と、AGH-107を含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、CB₁剤と、TCB-2と、AMTを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、CB₁剤と、TCB-2と、アリピプラゾールを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、CB₁剤と、TCB-2と、AS-19を含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、CB₁剤と、TCB-2と、E-55888を含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、CB₁剤と、TCB-2と、LSDを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、CB₁剤と、TCB-2と、LP-211を含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、CB₁剤と、TCB-2と、LP-44を含む。

10

【0689】

実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、CB₁剤と、WAY 161503と、5-CTを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、CB₁剤と、WAY 161503と、5-MeO-DALTを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、CB₁剤と、WAY 161503と、5-MeO-DMTを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、CB₁剤と、WAY 161503と、5-MeO-MIPTを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、CB₁剤と、WAY 161503と、AGH-192を含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、CB₁剤と、WAY 161503と、AGH-107を含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、CB₁剤と、WAY 161503と、AMTを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、CB₁剤と、WAY 161503と、アリピプラゾールを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、CB₁剤と、WAY 161503と、AS-19を含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、CB₁剤と、WAY 161503と、E-55888を含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、CB₁剤と、WAY 161503と、LSDを含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、CB₁剤と、WAY 161503と、LP-211を含む。実施形態では、組み合わせは、リルメニジンと、CB₁剤と、WAY 161503と、LP-44を含む。

20

30

【0690】

実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、5-CTを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、5-MeO-DALTを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、5-MeO-DMTを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、5-MeO-MIPTを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、AGH-192を含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、AGH-107を含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、AMTを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、アリピプラゾールを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、AS-19を含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、E-55888を含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、LSDを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、LP-211を含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、LP-44を含む。

40

【0691】

実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、5

50

10

20

30

40

50

実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと、C B₁ 剤と、T C B-2 と、5-C T とを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと、C B₁ 剤と、T C B-2 と、5-M e O-D A L T とを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと、C B₁ 剤と、T C B-2 と、5-M e O-D M T とを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと、C B₁ 剤と、T C B-2 と、5-M e O-M i P T とを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと、C B₁ 剤と、T C B-2 と、A G H-1 9 2 とを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと、C B₁ 剤と、T C B-2 と、A G H-1 0 7 とを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと、C B₁ 剤と、T C B-2 と、A M T とを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと、C B₁ 剤と、T C B-2 と、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと、C B₁ 剤と、T C B-2 と、A S-1 9 とを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと、C B₁ 剤と、T C B-2 と、E-5 5 8 8 8 とを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと、C B₁ 剤と、T C B-2 と、L S D とを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと、C B₁ 剤と、T C B-2 と、L P-2 1 1 とを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと、C B₁ 剤と、T C B-2 と、L P-4 4

とを含む。

【0703】

実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと、CB₁剤と、WAY 161503と、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと、CB₁剤と、WAY 161503と、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと、CB₁剤と、WAY 161503と、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと、CB₁剤と、WAY 161503と、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと、CB₁剤と、WAY 161503と、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと、CB₁剤と、WAY 161503と、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと、CB₁剤と、WAY 161503と、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと、CB₁剤と、WAY 161503と、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと、CB₁剤と、WAY 161503と、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと、CB₁剤と、WAY 161503と、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと、CB₁剤と、WAY 161503と、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと、CB₁剤と、WAY 161503と、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、テトリゾリンと、CB₁剤と、WAY 161503と、LP-44とを含む。

10

20

【0704】

実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CB₁剤と、1-メチルサイロシンと、LP-44とを含む。

30

【0705】

実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CB₁剤と、2C-B-FLYと、E

40

50

20

30

40

50

実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CB₁剤と、CPPと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CB₁剤と、CPPと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CB₁剤と、CPPと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CB₁剤と、CPPと、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CB₁剤と、CPPと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CB₁剤と、CPPと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CB₁剤と、CPPと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CB₁剤と、CPPと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CB₁剤と、CPPと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CB₁剤と、CPPと、E-55888とを含む。

。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CB₁ 剤と、CPP と、LSD とを含む。
。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CB₁ 剤と、CPP と、LP-211 と
を含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CB₁ 剤と、CPP と、LP-4
4 とを含む。

【 0 7 1 5 】

実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、 CB_1 剤と、 $NBOH-2C-CN$ と、 $5-CT$ とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、 CB_1 剤と、 $NBOH-2C-CN$ と、 $5-MeO-DALT$ とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、 CB_1 剤と、 $NBOH-2C-CN$ と、 $5-MeO-DMT$ とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、 CB_1 剤と、 $NBOH-2C-CN$ と、 $5-MeO-MIPT$ とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、 CB_1 剤と、 $NBOH-2C-CN$ と、 $AGH-192$ とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、 CB_1 剤と、 $NBOH-2C-CN$ と、 $AGH-107$ とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、 CB_1 剤と、 $NBOH-2C-CN$ と、 AMT とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、 CB_1 剤と、 $NBOH-2C-CN$ と、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、 CB_1 剤と、 $NBOH-2C-CN$ と、 $AS-19$ とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、 CB_1 剤と、 $NBOH-2C-CN$ と、 $E-55888$ とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、 CB_1 剤と、 $NBOH-2C-CN$ と、 LSD とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、 CB_1 剤と、 $NBOH-2C-CN$ と、 $LP-211$ とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、 CB_1 剤と、 $NBOH-2C-CN$ と、 $LP-44$ とを含む。

【 0 7 1 6 】

実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CB₁剤と、TCB-2と、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CB₁剤と、TCB-2と、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CB₁剤と、TCB-2と、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CB₁剤と、TCB-2と、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CB₁剤と、TCB-2と、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CB₁剤と、TCB-2と、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CB₁剤と、TCB-2と、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CB₁剤と、TCB-2と、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CB₁剤と、TCB-2と、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CB₁剤と、TCB-2と、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CB₁剤と、TCB-2と、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CB₁剤と、TCB-2と、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CB₁剤と、TCB-2と、LP-44とを含む。

【 0 7 1 7 】

実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CB₁剤と、WAY 161503と、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CB₁剤と、WAY 161503と、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CB₁剤と、WAY 161503と、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CB₁剤と、WAY 161503と、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CB₁剤と、WAY 161503と、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CB₁剤と、WAY 161503と、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CB₁剤と、WAY 161503と、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CB₁剤と、WAY 161503と、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、トロニジンと、CB₁剤と、WAY

10

20

30

40

50

実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、5-MeO-AMTと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、5-MeO-AMTと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、5-MeO-AMTと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、5-MeO-AMTと、5-MeO-MiPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、5-MeO-AMTと、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、5-MeO-AMTと、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、

チザニジンと、CB₁剤と、5-MeO-AMTと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、5-MeO-AMTと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、5-MeO-AMTと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、5-MeO-AMTと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、5-MeO-AMTと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、5-MeO-AMTと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、5-MeO-AMTと、LP-44とを含む。

【 0 7 2 1 】

実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、AL-37350Aと、5-CTを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、AL-37350Aと、5-MeO-DALTを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、AL-37350Aと、5-MeO-DMTを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、AL-37350Aと、5-MeO-MIPTを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、AL-37350Aと、AGH-192を含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、AL-37350Aと、AGH-107を含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、AL-37350Aと、AMTを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、AL-37350Aと、アリピプラゾールを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、AL-37350Aと、AS-19を含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、AL-37350Aと、E-55888を含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、AL-37350Aと、LSDを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、AL-37350Aと、LP-211を含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、AL-37350Aと、LP-44を含む。

【 0 7 2 2 】

実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、CP 809101と、5-C Tとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、CP 809101と、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、CP 809101と、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、CP 809101と、5-MeO-MiPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、CP 809101と、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、CP 809101と、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、CP 809101と、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、CP 809101と、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、CP 809101と、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、CP 809101と、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、CP 809101と、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、CP 809101と、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、CP 809101と、LP-44とを含む。

【 0 7 2 3 】

実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、DALTと、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、DALTと、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、DALTと、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、C

み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、NBOH-2C-CNと、LP-44とを含む。

【0730】

実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、TCB-2と、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、TCB-2と、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、TCB-2と、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、TCB-2と、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、TCB-2と、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、TCB-2と、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、TCB-2と、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、TCB-2と、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、TCB-2と、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、TCB-2と、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、TCB-2と、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、TCB-2と、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、TCB-2と、LP-44とを含む。

【0731】

実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、WAY 161503と、5-CTとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、WAY 161503と、5-MeO-DALTとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、WAY 161503と、5-MeO-DMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、WAY 161503と、5-MeO-MIPTとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、WAY 161503と、AGH-192とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、WAY 161503と、AGH-107とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、WAY 161503と、AMTとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、WAY 161503と、アリピプラゾールとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、WAY 161503と、AS-19とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、WAY 161503と、E-55888とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、WAY 161503と、LSDとを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、WAY 161503と、LP-211とを含む。実施形態では、組み合わせは、チザニジンと、CB₁剤と、WAY 161503と、LP-44とを含む。

【0732】

組み合わせがMDMAと、CB₁剤と、場合により5-HT₂剤および／または5-HT₇剤とを含む実施形態では、CB₁剤は、2-AGE、A-834、735、ACEA、AZ-11713908、AZD-1940、CBN、CP-47497、CP55940、HU-210、JWH-007、JWH-051、JWH-146、JWH-176、JWH-200、JWH-398、Org 28611、リモナバン、THC、およびXLR11のうちの1つまたは複数であろう。

【0733】

組み合わせがMDMAと、CB₁剤と、場合により5-HT₂剤および／または5-HT₇剤とを含む実施形態では、CB₁剤はWIN55, 212-2ではないであろう。

【0734】

J. プライマーとプローブとを含む例示的な組み合わせ

実施形態では、治療的組み合わせまたは相乗的組み合わせは、「プライマー (primer)」と「プローブ (probe)」とを含むと言及され得る。実施形態では、本発明の少なくとも1つのプライマーと少なくとも1つのプローブとがそれぞれ治療有効量で（例えば、治療的組み合わせで、または医薬組成物で）投与される場合、それらはエンタクトゲン心理状態の主観的効果を誘発するであろう。

10

【0735】

実施形態では、プライマーは、CB₁剤、5-HT₂剤、および5-HT₇剤からなる群から選択される。実施形態では、プライマーは、CB₁アゴニスト、5-HT₂アゴニスト、および5-HT₇アゴニストからなる群から選択される。実施形態では、プライマーは、CB₁アンタゴニスト、5-HT₂アンタゴニスト、および5-HT₇アンタゴニストからなる群から選択される。実施形態では、プライマーは、CB₁アゴニスト、CB₁アンタゴニスト、5-HT₂アゴニスト、5-HT₂アンタゴニスト、5-HT₇アゴニスト、5-HT₇アンタゴニスト、またはそれらの組み合わせのいずれかを含む。したがって、実施形態では、CB₁剤、5-HT₂剤、および5-HT₇剤のいずれかがプライマーとして使用されてもよく、プライマーと見なされよう。実施形態では、CB₁アンタゴニスト、5-HT₂アンタゴニスト、および5-HT₇アンタゴニストのいずれかがプライマーとして使用されてもよく、プライマーと見なされよう。実施形態では、CB₁アゴニスト、CB₁アンタゴニスト、5-HT₂アゴニスト、5-HT₂アンタゴニスト、5-HT₇アゴニスト、5-HT₇アンタゴニスト、またはそれらの組み合わせのいずれかがプライマーとして使用されてもよく、プライマーと見なされよう。

20

【0736】

実施形態では、プローブはI₁剤を含む。実施形態では、プローブはI₁アゴニストを含む。実施形態では、プローブはI₁アンタゴニストを含む。実施形態では、プローブは、I₁アゴニスト、I₁アンタゴニスト、またはそれらの組み合わせのいずれかを含む。したがって、実施形態では、I₁剤はプローブとして使用されてもよく、プローブと見なされよう。実施形態では、I₁アゴニストはプローブとして使用されてもよく、プローブと見なされよう。実施形態では、I₁アゴニスト、I₁アンタゴニスト、またはそれらの組み合わせのいずれかがプローブとして使用されてもよく、プローブと見なされよう。

30

【0737】

実施形態では、本発明の治療的組み合わせは、I₁剤であるプローブと、CB₁剤であるプライマーとを含む。実施形態では、本発明の治療的組み合わせは、I₁アゴニストであるプローブと、CB₁アゴニストであるプライマーとを含む。実施形態では、本発明の治療的組み合わせは、I₁アゴニストであるプローブと、CB₁アンタゴニストであるプライマーとを含む。実施形態では、本発明の治療的組み合わせは、I₁アンタゴニストであるプローブと、CB₁アゴニストであるプライマーとを含む。実施形態では、本発明の治療的組み合わせは、I₁アンタゴニストであるプローブと、CB₁アンタゴニストであるプライマーとを含む。

40

【0738】

実施形態では、本発明の治療的組み合わせは、I₁剤であるプローブと、5-HT₂剤であるプライマーとを含む。実施形態では、本発明の治療的組み合わせは、I₁アゴニストであるプローブと、5-HT₂アゴニストであるプライマーとを含む。実施形態では、本発明の治療的組み合わせは、I₁アゴニストであるプローブと、5-HT₂アンタゴニストであるプライマーとを含む。実施形態では、本発明の治療的組み合わせは、I₁アンタゴニストであるプローブと、5-HT₂アゴニストであるプライマーとを含む。実施形態では、本発明の治療的組み合わせは、I₁アンタゴニストであるプローブと、5-HT

50

10

20

30

40

50

ストであるブライマーと、5-HT₂アンタゴニストであるブライマーと、5-HT₇アンタゴニストであるブライマーとを含む。実施形態では、本発明の治療的組み合わせは、I₁アンタゴニストであるプローブと、CB₁アンタゴニストであるブライマーと、5-HT₂アゴニストであるブライマーと、5-HT₇アゴニストであるブライマーとを含む。実施形態では、本発明の治療的組み合わせは、I₁アンタゴニストであるプローブと、CB₁アンタゴニストであるブライマーと、5-HT₂アゴニストであるブライマーと、5-HT₇アンタゴニストであるブライマーとを含む。実施形態では、本発明の治療的組み合わせは、I₁アンタゴニストであるプローブと、CB₁アンタゴニストであるブライマーと、5-HT₂アンタゴニストであるブライマーと、5-HT₇アゴニストであるブライマーとを含む。実施形態では、本発明の治療的組み合わせは、I₁アンタゴニストであるプローブと、CB₁アンタゴニストであるブライマーと、5-HT₂アンタゴニストであるブライマーと、5-HT₇アンタゴニストであるブライマーとを含む。

10

【0744】

実施形態では、I₁剤は、アグマチン、BDBM50091347、クロニジン、グランファシン、mCPP、MDMA、メマンチン、モキシロニジン、ナファゾリン、オキシメタゾリン、リルメニジン、テトリゾリン、トロニジン、およびチザニジンからなる群から選択される。

【0745】

実施形態では、CB₁剤は、2-AGE、A-834,735、ACEA、AZ-11713908、AZD-1940、CBN、CP-47497、CP55940、HU-210、JWH-007、JWH-051、JWH-146、JWH-176、JWH-200、JWH-398、Org 28611、リモナバン、THC、WIN 55,212-2、およびXLR11のいずれかである。

20

【0746】

実施形態では、5-HT₂剤は、1-メチルサイロシン、2C-B-FLY、5-MeO-AMT、AL-37350A、CP 809101、DALT、DOB、DOET、DOHx、MEM、CPP、NBOH-2C-CN、TCB-2、およびWAY 161503のいずれかである。

【0747】

実施形態では、5-HT₇剤は、5-CT、5-MeO-DALT、5-MeO-DMT、5-MeO-MIPT、AGH-192、AGH-107、AMT、アリピプラゾール、AS-19、E-55888、LSD、LP-211、およびLP-44のいずれかである。

30

【0748】

一部の実施形態では、ある特定の化合物は、開示されたエンタクトゲン組み合わせから除外され得る。例えば、一部の実施形態では、I₁剤がリルメニジンまたはモキシロニジンである場合、5-HT₂剤は、2C-B-FLYでも、MEMでも、DOBでも、DOETでもない。一部の実施形態では、I₁剤がリルメニジンまたはモキシロニジンである場合、I₁剤および5-HT₂剤が薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤と合わせて製剤化されない限り、5-HT₂剤は、2C-B-FLYでも、MEMでも、DOBでも、DOETでもない。一部の実施形態では、I₁剤がリルメニジンまたはモキシロニジンである場合、I₁剤および5-HT₂剤が薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤と合わせて製剤化され、かつ即時放出、制御放出、持続放出、延長放出、または修飾放出用の単位剤形として調製されない限り、5-HT₂剤は、2C-B-FLYでも、MEMでも、DOBでも、DOETでもない。一部の実施形態では、I₁剤がリルメニジンまたはモキシロニジンである場合、I₁剤および5-HT₂剤がCNS障害または状態を処置する方法において合わせて使用されない限り、5-HT₂剤は、2C-B-FLYでも、MEMでも、DOBでも、DOETでもない。一部の実施形態では、I₁剤がリルメニジンまたはモキシロニジンである場合、I₁剤および5-HT₂剤が精神衛生または精神機能を改善する方法において合わせて使用されない限り、5-HT₂剤は、2C-B-FLY

40

50

でも、MEMでも、DOBでも、DOETでもない。一部の実施形態では、I₁ 剤がリルメニジンまたはモキシニジンである場合、I₁ 剤および5-HT₂ 剤が合わせて使用され、かつ心理療法の1つまたは複数のセッションと合わせて投与されない限り、5-HT₂ 剤は、2C-B-FLYでも、MEMでも、DOBでも、DOETでもない。

【0749】

実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせにおいて、プライマーおよびプローブの量は同等である。実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせにおいて、プライマーの量はプローブの量より多い。実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせにおいて、プライマーの量はプローブの量より少ない。実施形態では、プローブの量と比較したプライマーの量は、重量比 (w/w) で表される。実施形態では、プライマーは、1つまたは複数の本明細書に記載される化合物を含み、重量比は、このような化合物の重量を組み合わせることによって決定される。実施形態では、プローブは、1つまたは複数の本明細書に記載される化合物を含み、重量比は、このような化合物の重量を組み合わせることによって決定される。実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせにおいて、プライマーとプローブとの比 (w/w) は250:1~1:50 (両端を含む) である。実施形態では、本明細書で提供されるプライマーとプローブとの組み合わせは、エンタクトゲン心理状態を有効に誘発する。

10

【0750】

実施形態では、プライマーの量 (w/w) は、プローブの量 (w/w) より多い。実施形態では、プライマーとプローブとの比 (w/w) は35,000:1~1.5:1 (両端を含む) である。実施形態では、プライマーとプローブとの比 (w/w) は、30,000:1、25,000:1、20,000:1、15,000:1、10,000:1、5,000:1、1,000:1、900:1、800:1、700:1、600:1、500:1、400:1、300:1、200:1、190:1、180:1、170:1、160:1、150:1、145:1、140:1、135:1、130:1、125:1、120:1、115:1、110:1、105:1、100:1、95:1、90:1、85:1、80:1、75:1、70:1、65:1、60:1、55:1、50:1、45:1、40:1、35:1、30:1、25:1、20:1、15:1、10:1、5:1、または1.5:1 (それらの間の値を含む) である。

20

【0751】

実施形態では、プライマーとプローブとの比 (w/w) は135:1~85:1 (両端を含む) である。実施形態では、プライマーとプローブとの比 (w/w) は、135:1、134:1、133:1、132:1、131:1、130:1、129:1、128:1、127:1、126:1、125:1、124:1、123:1、122:1、121:1、120:1、119:1、118:1、117:1、116:1、115:1、114:1、113:1、112:1、111:1、110:1、109:1、108:1、107:1、106:1、105:1、104:1、103:1、102:1、101:1、100:1、99:1、98:1、97:1、96:1、95:1、94:1、93:1、92:1、91:1、90:1、89:1、88:1、87:1、86:1、または85:1である。

30

40

【0752】

実施形態では、プライマーとプローブとの比 (w/w) は50:1~1.1:1 (両端を含む) である。実施形態では、プライマーとプローブとの比 (w/w) は、50:1、49:1、48:1、47:1、46:1、45:1、44:1、43:1、42:1、41:1、40:1、39:1、38:1、37:1、36:1、35:1、34:1、33:1、32:1、31:1、30:1、29:1、28:1、27:1、26:1、25:1、24:1、23:1、22:1、21:1、20:1、19:1、18:1、17:1、16:1、15:1、14:1、13:1、12:1、11:1、10:1、9:1、8:1、7:1、6:1、5:1、4:1、3:1、2:1、1.5:1、1.4:1、1.3:1、1.2:1、または1.1:1 (それらの間

50

の値を含む)である。

【0753】

実施形態では、プライマーの量 (w/w) は、プローブの量 (w/w) 以下である。実施形態では、プライマーとプローブとの比 (w/w) は $1:1 \sim 1:35$, 000 (両端を含む) である。実施形態では、プライマーとプローブとの比 (w/w) は、 $1:1$ 、 $1:1.5$ 、 $1:5$ 、 $1:10$ 、 $1:15$ 、 $1:20$ 、 $1:25$ 、 $1:30$ 、 $1:35$ 、 $1:40$ 、 $1:45$ 、 $1:50$ 、 $1:55$ 、 $1:60$ 、 $1:65$ 、 $1:70$ 、 $1:75$ 、 $1:80$ 、 $1:85$ 、 $1:90$ 、 $1:95$ 、 $1:100$ 、 $1:105$ 、 $1:110$ 、 $1:120$ 、 $1:130$ 、 $1:135$ 、 $1:140$ 、 $1:145$ 、 $1:150$ 、 $1:160$ 、 $1:170$ 、 $1:180$ 、 $1:190$ 、 $1:200$ 、 $1:300$ 、 $1:400$ 、 $1:500$ 、 $1:600$ 、 $1:700$ 、 $1:800$ 、 $1:900$ 、 $1:1000$ 、 $1:5,000$ 、 $1:10,000$ 、 $1:15,000$ 、 $1:20,000$ 、 $1:25,000$ 、 $1:30,000$ 、または $1:35,000$ (それらの間の値を含む) である。

10

【0754】

実施形態では、プライマーとプローブとの比 (w/w) は $1:135 \sim 1:85$ (両端を含む) である。実施形態では、プライマーとプローブとの比 (w/w) は、 $1:135$ 、 $1:134$ 、 $1:133$ 、 $1:132$ 、 $1:131$ 、 $1:130$ 、 $1:129$ 、 $1:128$ 、 $1:127$ 、 $1:126$ 、 $1:125$ 、 $1:124$ 、 $1:123$ 、 $1:122$ 、 $1:121$ 、 $1:120$ 、 $1:119$ 、 $1:118$ 、 $1:117$ 、 $1:116$ 、 $1:115$ 、 $1:114$ 、 $1:113$ 、 $1:112$ 、 $1:111$ 、 $1:110$ 、 $1:109$ 、 $1:108$ 、 $1:107$ 、 $1:106$ 、 $1:105$ 、 $1:104$ 、 $1:103$ 、 $1:102$ 、 $1:101$ 、 $1:100$ 、 $1:99$ 、 $1:98$ 、 $1:97$ 、 $1:96$ 、 $1:95$ 、 $1:94$ 、 $1:93$ 、 $1:92$ 、 $1:91$ 、 $1:90$ 、 $1:89$ 、 $1:88$ 、 $1:87$ 、 $1:86$ 、または $1:85$ である。

20

【0755】

実施形態では、プライマーとプローブとの比 (w/w) は $1:50 \sim 1:1$ (両端を含む) である。実施形態では、プライマーとプローブとの比 (w/w) は、 $1:50$ 、 $1:49$ 、 $1:48$ 、 $1:47$ 、 $1:46$ 、 $1:45$ 、 $1:44$ 、 $1:43$ 、 $1:42$ 、 $1:41$ 、 $1:40$ 、 $1:39$ 、 $1:38$ 、 $1:37$ 、 $1:36$ 、 $1:35$ 、 $1:34$ 、 $1:33$ 、 $1:32$ 、 $1:31$ 、 $1:30$ 、 $1:29$ 、 $1:28$ 、 $1:27$ 、 $1:26$ 、 $1:25$ 、 $1:24$ 、 $1:23$ 、 $1:22$ 、 $1:21$ 、 $1:20$ 、 $1:19$ 、 $1:18$ 、 $1:17$ 、 $1:16$ 、 $1:15$ 、 $1:14$ 、 $1:13$ 、 $1:12$ 、 $1:11$ 、 $1:10$ 、 $1:9$ 、 $1:8$ 、 $1:7$ 、 $1:6$ 、 $1:5$ 、 $1:4$ 、 $1:3$ 、 $1:2$ 、または $1:1$ である。

30

【0756】

K. 治療的組み合わせに使用される化合物

本明細書中に記載されるある特定の化合物は、1つまたは複数の不斉中心を含有し、エナンチオマー、ジアステレオマー、および他の立体異性体形態を生じ得る。各キラル中心は、絶対立体化学に関して、(R) - または (S) - として定義され得る。本発明は、全てのこのような可能な異性体、ならびにラセミ体および光学的に純粋な形態を含むそれらの混合物を含むことを意味する。したがって、例えば、キラル化合物は、ラセミ混合物、ならびに個々のエナンチオマーのいずれか、および任意の割合のそれらの全てのエナンチオマー的に濃縮された混合物を指すと理解されよう。

40

【0757】

光学活性 (R) - および (S) -、(-) - および (+) -、または (D) - および (L) - 異性体は、キラルシントロンもしくはキラル試薬を使用して調製され得る、または従来技術を使用して分割され得る。光学活性形態を調製し、活性を決定するための様々な方法が当技術分野で公知である。このような方法は、本明細書に記載される標準的な試験および当技術分野で周知の他の同様の試験を含む。本開示による化合物の光学異性体を得るために使用することができる方法の例としては、以下が挙げられる：i) 個々のエナンチ

50

オマーの巨視的結晶を手動で分離する結晶の物理的分離。この技術は、別個のエナンチオマーの結晶が存在し（すなわち、材料が集合体である）、結晶が視覚的に区別できる場合に特に有用であり得る；i i）個々のエナンチオマーをラセミ体の溶液から別々に結晶化させる同時結晶化（後者が固体状態の集合体である場合にのみ可能である）；i i i）エナンチオマーと酵素との異なる反応速度によるラセミ体の部分的または完全な分離による酵素的分割；i v）合成の少なくとも1つの工程が酵素反応を使用して、所望のエナンチオマーのエナンチオマー的に純粋なまたは濃縮された合成前駆体を得る合成技術である、酵素的不斉合成；v）キラル触媒またはキラル助剤を使用して達成され得る、生成物中に不斉（すなわち、キラリティー）を生成する条件下でアキラルな前駆体から所望のエナンチオマーを合成する化学的不斉合成；v i）ラセミ化合物を、個々のエナンチオマーをジアステレオマーに変換するエナンチオマー的に純粋な試薬（キラル助剤）と反応させる、ジアステレオマー分離。次いで、得られたジアステレオマーを、それらの今やより明確な構造上の相違のためにクロマトグラフィーまたは結晶化によって分離し、キラル助剤を後で除去して所望のエナンチオマーを得る；v i i）ラセミ体からのジアステレオマーが平衡化して、所望のエナンチオマーからのジアステレオマーの溶液中での優勢を生じるか、または所望のエナンチオマーからのジアステレオマーの優先的な結晶化が平衡を乱し、最終的に原則として全ての材料が所望のエナンチオマーから結晶性ジアステレオマーに変換される、一次および二次不斉転換。次いで、所望のエナンチオマーがジアステレオマーから遊離される；v i i i）速度論的条件下でのキラルな非ラセミ試薬または触媒とのエナンチオマーの不均等な反応速度による、ラセミ体の部分的または完全な分割（または部分的に分割された化合物のさらなる分割）を含む速度論的分割；i x）所望のエナンチオマーが非キラル出発物質から得られ、立体化学的完全性が合成の過程にわたって損なわれないか、または最小限しか損なわれない、非ラセミ前駆体からのエナンチオ特異的合成；x）ラセミ体のエナンチオマーが固定相との異なる相互作用によって液体移動相で分離される、キラル液体クロマトグラフィー。固定相はキラル材料から作ることができるか、または移動相は異なる相互作用を引き起こす追加のキラル材料を含有することができる；x i）固定された非ラセミキラル吸着剤相を含有するカラムを用いた、気相移動相中での異なる相互作用によってラセミ体が揮発し、エナンチオマーが分離される、キラルガスクロマトグラフィー；x i i）特定のキラル溶媒への1つのエナンチオマーの優先的溶解によってエナンチオマーが分離される、キラル溶媒による抽出；およびx i i i）ラセミ体が薄膜バリアと接触して配置される、キラル膜を通過する輸送。バリアは、典型的には、1つがラセミ体を含有する、2つの混和性流体を分離し、濃度または圧力差などの駆動力が、膜バリアを横切る優先的な輸送を引き起こす。分離は、ラセミ体の1つのエナンチオマーのみを通過させる膜の非ラセミキラル性の結果として起こる。

10

20

30

40

【0758】

開示された化合物は、エナンチオマー的に濃縮された組成物、例えば1つのエナンチオマーが過剰に、特に少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、少なくとも99%、少なくとも99.5%、少なくとも99.9%、最大100%、およびそれらの間の値の程度まで存在するエナンチオマーの混合物で提供され得る。

【0759】

本明細書に記載される化合物がオレフィン性二重結合または他の幾何学的不斉中心を含む場合、他に指定しない限り、化合物がEとZの両方の幾何異性体を含むことが意図される。同様に、互変異性形態が含まれる。

【0760】

本発明の組成物の個々の化合物は、このような化合物の薬学的に許容される塩も包含すると理解されよう。「薬学的に許容される塩（pharmaceutically acceptable salt）」という用語は、薬学的に許容される非毒性の酸または塩基から調製され、従来の化学的方法によって合成され得る塩を指し得る。一般的に、この

50

ような塩は、これらの剤の遊離酸または遊離塩基形態を、化学量論量の適切な塩基または酸と、水もしくは有機溶媒中、または2つの混合物中で反応させることによって調製される。一般的に、非水性媒体（例えば、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリル）が好ましい。治療的使用のために、化合物の塩は、対イオンが薬学的に許容されるものである。

【0761】

例示的な塩としては、それだけに限らないが、当業者に即座に明らかなように、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、2-ナプシル酸塩、3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、4-アセトアミド安息香酸塩、アセフィリナート、酢酸塩、アセツル酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アミノサリチル酸塩、アンモニウム、アムソン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、重酒石酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、エデト酸カルシウム、カルシウム、カンホカーボナート（*camphocarbonate*）、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、カンシル酸塩、炭酸塩、コール酸塩、クエン酸塩、クラブラリアート（*clavulariate*）、シクロペンタンプロピオン酸塩、シピオン酸塩、d-アスパラギン酸塩、d-カンシル酸塩、d-乳酸塩、デカン酸塩、ジクロロ酢酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エデンタート（*edentate*）、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストール酸塩、エシル酸塩、エタンスルホン酸塩、硫酸エチル、フマル酸塩、フラート（*furate*）、フシジン酸塩、ガラクトール酸塩（ムチン酸塩）、ガラクトツロン酸塩、没食子酸塩、ゲンチシン酸塩、グルセプト酸塩、グルコヘプタン酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、グルタミン酸塩、グルタル酸塩、グリセロリン酸塩、グリコール酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩（エナント酸塩）、ヘプタン酸塩、ヘキサフルオロリン酸塩、ヘキサン酸塩、ヘキシルレゾルシナート（*hexylresorcinate*）、馬尿酸塩、ヒベンズ酸塩、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、臭化水素酸塩／臭化物、塩酸塩／塩化物、フッ化水素酸塩／フッ化物、ヨウ化水素酸塩、水酸化物、ヒドロキシ安息香酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、イソチオナート（*isothionate*）、l-アスパラギン酸塩、l-カンシル酸塩、l-乳酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、ラウリルスルホン酸塩、リチウム、マグネシウム、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メソ酒石酸塩、メシル酸塩、メタンスルホン酸塩、臭化メチル、硝酸メチル、硫酸メチル、ムチン酸塩、ミリスチン酸塩、N-メチルグルカミンアンモニウム塩、ナバジシル酸塩、ナフチル酸塩、ナプシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オクタン酸塩、オレイン酸塩、オロト酸塩、シュウ酸塩、p-ートルエンスルホン酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、パントテン酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、リン酸塩 | ニリン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、ポリガラクトツロン酸塩、カリウム、プロピオン酸塩、ピロリン酸塩、サッカリン酸塩、サリチル酸塩、サリチル硫酸塩、ナトリウム、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、スルホサリクラート（*sulfosalicylate*）、スルホサリチル酸塩、スラマート（*suramate*）、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、テレフタル酸塩、チオシアン酸塩、チオサリチル酸塩、トシル酸塩、トリブロフェナート（*tribrophenate*）、トリエチオジド、ウンデカン酸塩、ウンデシレン酸塩、吉草酸塩、バルプロ酸塩、キシナホ酸塩、亜鉛などが挙げられる。（*Berge*ら（1977）「*Pharmaceutical Salts*」、*J. Pharm. Sci.* 66:1~19参照）。一部の実施形態において好ましい薬学的に許容される塩は、塩酸塩アニオンを使用するものである。他の実施形態では、好ましい塩は、フマル酸塩またはコハク酸塩であり得る。

【0762】

異なる実施形態は、以下の例を含む：開示された化合物の溶媒和物、塩、エステル、エナンチオマー、異性体（任意の水素を重水素または臭素、塩素、フッ素、およびヨウ素などのハロゲンで置換することに基づくものを含む、立体異性体および／または構造）、誘導体、またはプロドラッグを含む、各群の各薬物の薬学的に許容される複合誘導体。

10

20

30

40

50

【0763】

活性剤のプロドラッグも本開示の範囲内であると理解されよう。「プロドラッグ (prodrug)」という用語は、生物学的に活性な医薬品の前駆体を指し得る。プロドラッグは、化学変換または代謝変換を受けて、生物学的に活性な医薬品になる。プロドラッグは、化学的変換プロセスによってエキソビボで生物学的に活性な医薬品に変換され得る。インビボでは、プロドラッグは、グリコシドまたはアセチル基などのプロドラッグ部分を除去する代謝プロセス、酵素プロセス、または分解プロセスの作用によって生物学的に活性な医薬品に変換され、生物学的に活性な医薬品を形成する。他の例としては、ヒドロキシ基 (Tsujikawaら 2011. *Xenobiotica*, 41 (7), 578 ~ 584; Yamamotoら 1984. *Xenobiotica*, 14 (11), 867 ~ 875)、アシルオキシアルコキシカルボニル誘導体、アミノ酸、またはペプチド (Vigら 2013. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 65 (10), 1370 ~ 1385) の付加が挙げられ、これらは一般的にアミンに付加され、体内で化学反応または酵素によって除去され得るが、アミンおよび他の部位における他のプロドラッグおよび前駆体が本開示の範囲内にあると理解されるべきである (Simplicio, Clancyおよび Gilmer. 2008. *Molecules*, 13 (3), 519 ~ 547; Shah, Chauhan, Chauhan, および Mishra (編). 2020. *Recent Advancement in Prodrugs*. CRC Press)。

10

【0764】

20

したがって、本発明の範囲および精神内にあると考えられるプロドラッグの種類は、体内の様々な器官または位置 (例えば、肝臓、腎臓、G. I.、肺、組織) で変換されて、活性剤を放出する化合物を含む。例えば、肝臓プロドラッグには、肝臓シトクロム酵素によって作用されるまで放出されないポリマーまたは化学的部分とコンジュゲートした活性剤が含まれよう。CYP代謝には、脱アルキル化、脱水素化、還元、加水分解、酸化、および芳香環の分解が含まれる。腎臓プロドラッグには、L-ガンマグルタミン酸部分にコンジュゲートした活性剤が含まれ、その結果、それらは生物活性になる前にガンマグルタミルトランスぺプチダーゼによって代謝される。あるいは、それらをアルキルグルコシド部分にコンジュゲートして、グリコシル化ベースのプロドラッグを作製することができる。消化性またはG. I. プロドラッグには、例えば、球が酸性pHにさらされるまで分解しないミクロスフェアもしくはナノスフェアに活性剤が製剤化されているもの；結腸pHが達成されるまで生化学的分解に抵抗するアミドと製剤化されているもの；または医薬組成物が結腸内の細菌に到達するまで活性化を遅延させるペクチンなどの線状多糖とコンジュゲートしているものが含まれよう。これらの例示的なプロドラッグ形態の他に、多くの他のものが当業者に知られているであろう。

30

【0765】

固体組成物の場合、開示された方法で使用される化合物は異なる形態で存在し得ることが理解される。例えば、化合物は、安定なおよび準安定な結晶形態、等方性および非晶質形態、粉碎形態およびナノ粒子形態で存在してもよく、これらは全て本発明の範囲内であることが意図されている。さらに、本明細書に記載される化合物は、多形としても知られる結晶形を含む。多形は、同じ元素組成の化合物の異なる結晶充填配置を含む。多形は通常、異なるX線回折パターン、赤外線スペクトル、融点、密度、硬度、結晶形状、光学および電気的特性、安定性、ならびに溶解度を有する。

40

【0766】

化合物の誘導体の中には、その「生理学的に機能性の誘導体 (physiologically functional derivatives)」が含まれ、これは、例えば、体内で変換可能であり、ヒトなどの哺乳動物に投与すると、化合物もしくはその活性代謝産物を (直接的もしくは間接的に) 形成することができる (したがって、プロドラッグのように作用するか、または1つもしくは複数の構造的差異にもかかわらず、同じ生理

50

学的機能を有することによって、その同じ生理学的機能を有する化合物の生理学的に許容される化学誘導体を指し得る。本発明によると、生理学的に機能性の誘導体の例としては、エステル、アミド、カルバメート、尿素、および複素環が挙げられる。

【0767】

実施形態では、開示された化合物は合成である。「合成 (Synthetic)」は、化学合成または生合成によって、実験室で人工的に製造される化合物を指し得る。

【0768】

他の実施形態では、開示された化合物は、天然源から抽出され、そこから精製または単離される。例えば、DMTは、数ある供給源の中でも、それだけに限らないが、クサヨシ属 (Phalaris)、デロスベルマ属 (Delosperma)、アカシア属 (Acacia)、ヌスビトハギ属 (Desmodium)、ミモザ属 (Mimosa)、ピロラ属 (Virola)、およびボチョウジ属 (Psychotria) の種から抽出され得る。一般に、「天然 (natural)」は、植物、動物、または鉱物などの天然源から単離された、抽出された、またはその他の方法で得られた化合物を意味する。植物から化合物を抽出し、植物抽出物を作製する方法、ならびに望ましくない植物物質、化学物質、および他の不純物を含まない所望の化合物を含有する精製生成物を得る方法は、当技術分野で公知である。

【0769】

一般に、開示された個々の化合物は、医薬組成物または製剤の一部として投与されるが、単離または精製された化合物としてこのような組成物または製剤に含めるために調製されるであろう。ある特定の好ましい実施形態では、開示された化合物は、実質的に純粋なまたは単離された調製物中にある。本明細書で使用される「単離された (isolated)」、「精製された (purified)」、または「実質的に純粋な (substantially pure)」という用語は、材料が特定の純度に従って合成、製造、または他の方法で生成される場合、および本明細書に記載される方法または当技術分野の一般知識によって測定された場合に、に、材料に通常付随する成分を実質的にまたは本質的に含まない材料を指す。

【0770】

本開示の化合物は精製することができる。化合物（または化合物の調製物）は、少なくとも1%純粋、少なくとも2%純粋、少なくとも3%純粋、少なくとも4%純粋、少なくとも5%純粋、少なくとも6%純粋、少なくとも7%純粋、少なくとも8%純粋、少なくとも9%純粋、少なくとも10%純粋、少なくとも11%純粋、少なくとも12%純粋、少なくとも13%純粋、少なくとも14%純粋、少なくとも15%純粋、少なくとも16%純粋、少なくとも17%純粋、少なくとも18%純粋、少なくとも19%純粋、少なくとも20%純粋、少なくとも21%純粋、少なくとも22%純粋、少なくとも23%純粋、少なくとも24%純粋、少なくとも25%純粋、少なくとも26%純粋、少なくとも27%純粋、少なくとも28%純粋、少なくとも29%純粋、少なくとも30%純粋、少なくとも31%純粋、少なくとも32%純粋、少なくとも33%純粋、少なくとも34%純粋、少なくとも35%純粋、少なくとも36%純粋、少なくとも37%純粋、少なくとも38%純粋、少なくとも39%純粋、少なくとも40%純粋、少なくとも41%純粋、少なくとも42%純粋、少なくとも43%純粋、少なくとも44%純粋、少なくとも45%純粋、少なくとも46%純粋、少なくとも47%純粋、少なくとも48%純粋、少なくとも49%純粋、少なくとも50%純粋、少なくとも51%純粋、少なくとも52%純粋、少なくとも53%純粋、少なくとも54%純粋、少なくとも55%純粋、少なくとも56%純粋、少なくとも57%純粋、少なくとも58%純粋、少なくとも59%純粋、少なくとも60%純粋、少なくとも61%純粋、少なくとも62%純粋、少なくとも63%純粋、少なくとも64%純粋、少なくとも65%純粋、少なくとも66%純粋、少なくとも67%純粋、少なくとも68%純粋、少なくとも69%純粋、少なくとも70%純粋、少なくとも71%純粋、少なくとも72%純粋、少なくとも73%純粋、少なくとも74%純粋、少なくとも75%純粋、少なくとも76%純粋、少なくとも77%純粋、少なくとも

78%純粋、少なくとも79%純粋、少なくとも80%純粋、少なくとも81%純粋、少なくとも82%純粋、少なくとも83%純粋、少なくとも84%純粋、少なくとも85%純粋、少なくとも86%純粋、少なくとも87%純粋、少なくとも88%純粋、少なくとも89%純粋、少なくとも90%純粋、少なくとも91%純粋、少なくとも92%純粋、少なくとも93%純粋、少なくとも94%純粋、少なくとも95%純粋、少なくとも96%純粋、少なくとも97%純粋、少なくとも98%純粋、少なくとも99%純粋、少なくとも99.1%純粋、少なくとも99.2%純粋、少なくとも99.3%純粋、少なくとも99.4%純粋、少なくとも99.5%純粋、少なくとも99.6%純粋、少なくとも99.7%純粋、少なくとも99.8%純粋、少なくとも99.9%純粋、または最大100%純粋であり得る。

10

【0771】

「実質的に純粋な (substantially pure)」化合物 (または化合物の調製物) は、HPLCプロファイルの面積正規化または類似の検出方法によって決定される、90%超、より好ましくは95%超、より好ましくは96%超、より好ましくは97%超、より好ましくは98%超、より好ましくは99%超、より好ましくは99.25%超、より好ましくは99.50%超、より好ましくは99.75%超、最も好ましくは99.90%超、99.95%超、または99.99%超の (所望の化合物の) クロマトグラフィー純度を有する化合物または調製物として定義され得る。

【0772】

本発明で使用される実質的に純粋な化合物は、好ましくは、対象に投与されることが意図されていないいずれの他の活性剤も実質的に含まない。これに関連して、「実質的に含まない (substantially free)」は、対象に投与されることを意図した活性剤以外の活性剤がHPLCによっても他の類似の検出方法によって検出可能でないこと、または上で定義したような所望の検出閾値未満であることを意味すると解釈することができる。

20

【0773】

ここで一般的に記載される開示された化合物は、実施形態のある特定の態様の例示の目的で含まれる以下の記載および例を参照することによってより容易に理解されるであろう。当業者は、本明細書の教示および例から、他の技術および方法が特許請求の範囲を満たし、本開示の範囲から逸脱することなく使用され得ることを認識するので、以下は本発明を限定することを意図するものではない。実際、本発明は、ある特定の例示的な実施形態を参照して具体的に示され説明されてきたが、添付の特許請求の範囲によって包含される本発明の範囲からも精神からもから逸脱することなく、形態および詳細における様々な変更がなされ得ることが、当業者には理解されるであろう。

30

【0774】

L. 追加の活性剤

本発明の治療的組み合わせはまた、例えば、追加の治療効果に寄与するもしくはこれを提供するか、または相乗効果に寄与するもしくはこれを提供し得る、1種または複数の追加の活性剤と合わせて使用することもできる。

【0775】

例えば、実施形態では、治療的組み合わせは、SSRI、SNRI、NDRI、TCA、ベンゾジアゼピン、非定型抗精神病薬、刺激薬、例えばアンフェタミンおよびメチルフェニデート、ケタミン、古典的サイケデリック薬、例えばメスカリン、リゼルグ酸ジエチルアミド (LSD)、シロシビン、およびN, N-ジメチルトリプタミン (DMT) などの1種または複数の追加の治療活性成分 (「追加の活性剤」) (すなわち、このような追加の活性剤が既に、開示されたエンタクトゲン組み合わせの一部ではない場合) とさらに組み合わせ使用される。実施形態では、1種または複数の追加の活性剤は、別個の剤形で、または本発明による1つもしくは複数の化合物を1種もしくは複数の追加の活性剤と組み合わせ含み単一剤形として投与され得る。例えば、上記のSSRIの開始が遅いため、場合によっては、抗うつ効果の遅延を避けるために、SSRIと合わせて、またはS

40

50

S R I に続いて、本発明による 1 つまたは複数の化合物による処置を開始することが有益であり得る。

【0776】

実施形態では、追加の活性剤は、アミノ酸、抗酸化剤、抗炎症剤、鎮痛剤、抗神経障害剤および抗侵害受容剤、抗偏頭痛薬、抗不安薬、抗うつ薬、抗精神病薬、抗 P T S D 薬、カンナビノイド、解離性薬、免疫賦活薬、抗がん剤、制吐薬、食欲促進剤、抗潰瘍薬、抗ヒスタミン薬、降圧薬、抗痙攣薬、抗てんかん薬、気管支拡張薬、神経保護薬、エンタクトゲンおよびエンパソーゲン、エンテオゲン、サイケデリック薬、モノアミン酸化酵素阻害剤、トリプタミン、テルペン、フェネチルアミン、鎮静薬、セロトニン作動性薬、刺激薬、ならびにビタミンのうちのいずれか 1 つまたは複数である。このような剤は、イオン、遊離塩基、または塩の形態であり得、異性体、プロドラッグ、誘導体（好ましくは生理学的に機能性の誘導体）、または類似体であり得る。

【0777】

一部の実施形態では、追加の活性剤はセロトニン作動性薬である。一部の実施形態では、「セロトニン作動性薬 (serotonergic agent)」は、任意の 1 つまたは複数のセロトニン受容体サブタイプを含む、1 つまたは複数のセロトニン受容体に結合するか、これを遮断するか、これを活性化するか、これを阻害するか、またはセロトニン受容体における活性に影響を及ぼす（例えば、アロステリック反応を介して）化合物を指し得る。実施形態では、セロトニン作動性薬は、セロトニン受容体に結合する。実施形態では、セロトニン作動性薬は、例えば、セロトニン受容体における他の分子の反応性（例えば、セロトニン受容体における他の分子の反応性）に影響を及ぼす相互作用を介して、セロトニン受容体に間接的に影響を及ぼす。実施形態では、セロトニン作動性薬は、アゴニスト、例えば、セロトニン受容体を活性化する化合物である。実施形態では、セロトニン作動性薬は、アンタゴニスト、例えば、セロトニン受容体に結合するが活性化しない、例えば受容体を遮断する化合物である。実施形態では、セロトニン作動性薬は、エフェクター分子、例えば、アロステリック調節のために酵素に結合する化合物である。実施形態では、セロトニン作動性薬は、セロトニン作動性受容体または他のモノアミン作動性受容体以外の受容体を含む 2 種以上の受容体で（直接的または間接的に）作用する。実施形態では、セロトニン作動性薬は、セロトニントランスポーター (SERT) を遮断し、セロトニンのシナプス濃度の上昇および神経伝達の増加をもたらす。実施形態では、セロトニン作動性薬は、再取り込みモジュレーターとして作用し、シナプスからシナプス前ニューロンへのセロトニンの原形質膜輸送体媒介再取り込みを阻害し、セロトニンの細胞外濃度の上昇および神経伝達の増加をもたらす。実施形態では、セロトニン作動性薬は、一方または両方のモノアミン酸化酵素の活性を阻害し、セロトニンの濃度の上昇および神経伝達の増加をもたらす。実施形態では、セロトニン作動性薬は、SSRI、セロトニン-ノルエピネフリン再取り込み阻害剤 (SNRI)、三環系抗うつ薬 (TCA)、モノアミン酸化酵素阻害剤 (MAOI)、または非定型抗うつ薬などの抗うつ薬または抗不安薬である。他の実施形態では、セロトニン作動性薬は、(1) セロトニン輸送阻害剤；(2) セロトニン受容体モジュレーター；(3) セロトニン再取り込み阻害剤；(4) セロトニンおよびノルエピネフリン再取り込み阻害剤；(5) セロトニンドーパミンアンタゴニスト；(6) モノアミン再取り込み阻害剤；(7) ピリダジノールドーパミン還元酵素阻害剤；(8) セロトニン受容体刺激剤；(9) セロトニン合成刺激剤；(10) セロトニン受容体アゴニスト；(11) セロトニン受容体アンタゴニスト；および(12) セロトニン代謝産物からなる群から選択される。

【0778】

M. 医薬組成物

開示された方法で使用される化合物を製剤化なしで直接投与することが可能であるが、化合物は通常、医薬組成物の形態で投与される。

【0779】

治療的組み合わせは、複数のこのような組成物を含むことができ、例えば、2 つの開示された化合物が、別々に、例えば 1 分以内、5 分以内、10 分以内、15 分以内、30 分

10

20

30

40

50

以内、1時間以内、2時間以内、3時間以内、6時間以内、12時間以内、24時間以内、36時間以内、48時間以内、72時間以内、または1週間以内（その間の時間を含む）など、時間的に互いにある程度の距離において、同時にまたは順次に投与される。

【0780】

実施形態では、2つ以上の開示された化合物は、単一組成物として、例えば、固定用量配合剤（fixed-dose combination）として製剤化される。「固定用量配合剤（fixed-dose combination）」（「FDC」）は、単一剤形（例えば、「配合剤（single pill combination）」または「SPC」）で2種以上の活性薬物を含む組み合わせ製剤を指し得る。

【0781】

したがって、本明細書の実施形態では、2種以上の化合物または組成物は同時に、並行して、または順次に投与され得る。実施形態では、同時投与は、投与前に化合物を混合することによって、または同じ時点であるが異なる解剖学的部位に化合物を投与することによって、または異なる投与経路を使用することによって行われ得る。「並行投与（concurrent administration）」、「共投与（co-administration）」、「同時投与（simultaneous administration）」、および「同時に投与される（administered simultaneously）」などの用語は、化合物が組み合わせて投与され、「治療的組み合わせ（therapeutic combination）」を構成することを意味する。

【0782】

「医薬組成物（Pharmaceutical compositions）」は、開示された化合物を薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤と合わせてある量で（例えば、単位剤形で）含む組成物である。実施形態は、単一の担体、希釈剤、または賦形剤のみを有するのではなく、複数の担体、希釈剤、および／または賦形剤を含むことを理解すべきである。組成物は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2020) 第23版、Academic Press、マサチューセッツ州ケンブリッジ；The Merck Index (1996) 第12版、Merck Publishing Group、ニュージャージー州ホワイハウス；Pharm. Principles of Solid Dosage Forms (1993)、Technomic Publishing Co., Inc.、ペンシルバニア州ランカスター；およびAnsel and Stoklosa, Pharm. Calculations (2001) 第11版、Lippincott Williams & Wilkins、メリーランド州ボルチモア；およびPoznanskyら Drug Delivery Systems (1980)、R. L. Juliano編、ニューヨーク州オックスフォード、253～315頁に開示されるような標準的な医薬製剤技術によって調製することができる。

【0783】

担体、希釈剤、賦形剤、または他の成分に関連して使用される「薬学的に許容される（pharmaceutically acceptable）」とは、その成分が一般に安全であり、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性も、刺激も、アレルギー反応も、合併症もなしにヒトおよび他の動物の細胞と接触して使用するのに適しており、合理的なリスク／ベネフィット比に見合っていることを意味する。

【0784】

実施形態では、治療有効量の開示されたエンタクトゲン組み合わせを、それを必要とする患者に投与する。「治療有効量（therapeutically effective amount）」または「有効量（effective amount）」は、所望の治療効果を提供するのに十分な活性剤の量を指す。有効量は、処置される対象および疾患状態または求められる健康上の利益、対象の体重および年齢、疾患状態の重症度または求められる健康上の利益の程度、投与様式などに応じて変化するであろう。

【0785】

本明細書において、「治療効果 (therapeutic effect)」または「治療有効性 (therapeutic efficacy)」は、望ましいおよび／または有益であると判断される、処置後の哺乳動物、好ましくはヒトにおける応答を指し得る。したがって、処置される障害、または求められる生理学もしくは心理学的功能の改善に応じて、および検討中の本発明の組成物中の特定の構成成分に応じて、これらの応答は異なるが、当業者によって容易に理解されるであろう。好ましい実施形態では、治療効果が具体的にはエンタクトゲン「心理状態 (mind state)」または他の精神状態である場合、哺乳動物は一般にヒトであると理解されよう。

【0786】

治療効果の尺度には、患者が報告した（例えば、質問票）かどうかにかかわらず；他の患者データ（例えば、患者モニタリング）に基づく；血液もしくは尿などの実験室検査によって収集される；医師もしくは他の医療専門家による医学的検査を介する、またはオンラインツール、スマートフォン、無線デバイス、バイオセンサー、もしくはヘルスアプリなどの電子ツールを使用するなどのデジタル手段による、アウトカム尺度（一次または二次）、エンドポイント、効果尺度、および介入または処置の効果（プラスおよび／またはマイナス）を評価するために使用することができる臨床的または医学的な実務または研究内の効果の尺度が含まれる。

【0787】

「治療有効用量 (therapeutically effective dose)」は、処置を受けている患者内で所望の結果を誘発するのに必要な用量を指し得る。したがって、実施形態では、治療有効用量は、疾患／状態の処置もしくは予防、またはそれを行うのに有用な「エンタクトゲン心理状態 (entactogenic mind state)」の創出において測定可能な患者特異的生物学的効果をもたらすのに必要なCB₁ 剤、5-HT₂ 剤、5-HT₇ 剤、および／またはI₁ 剤のいずれかの用量を指し得る。治療有効用量は、「治療有効量 (therapeutically effective amount)」および「有効量 (effective amount)」とも呼ばれる。

【0788】

投与に関して、医薬組成物は様々な経路によって投与することができ、その非限定的な例としては、経腸手段（「経腸手段 (enteral means)」または「経腸投与手段 (enteral administration means)」には、それだけに限らないが、経口固体剤形および経口液体剤形、舌下、直腸、および頬側投与手段が含まれる）；および非経口手段（「非経口手段 (parenteral means)」または「非経口投与手段 (parenteral administration means)」には、それだけに限らないが、静脈内、動脈内、腹腔内、骨内、筋肉内、髄腔内、脳室内、膣、眼、鼻、皮膚、局所、耳、眼、経皮、および皮下投与手段が含まれる）が挙げられる。当業者によって直ちに理解されるように、開示された方法で使用される化合物は、経口固体剤形および経口液体剤形として、舌下で、頬側で、それだけに限らないが、静脈内、動脈内、腹腔内、骨内、筋肉内、髄腔内、および脳室内を含む注射として；直腸で、膣で、眼で、経鼻で、皮膚で、局所で、視覚的に、経皮で、および皮下で有効に投与される。さらに、開示された方法で使用される化合物は、任意の他の手段を介して有効に投与され、当業者に公知の任意の許容される組成物として調製される。このような組成物は、医薬分野で公知の方法で調製され、少なくとも1種の活性剤を含む（例えば、Remington, 2020）。

【0789】

実施形態では、本発明で使用される組成物の製造において、活性成分は、賦形剤と混合されるか、賦形剤によって希釈されるか、またはカプセル、サシェ、紙、もしくは他の容器の形態であり得るこのような担体内に封入される。賦形剤が希釈剤として働く場合、それは、活性成分のためのビヒクル、担体、または媒体として作用する固体、半固体、または液体材料であり得る。したがって、組成物は、例えば、最大10重量%の活性剤を含有

10

20

30

40

50

する、錠剤（口腔内崩壊錠、嚥下錠、舌下錠、バツカル錠、およびチュアブル錠を含む）、丸剤、粉末、ロゼンジ、トローチ、口腔用フィルム、薄いストリップ、サシェ、カシェ、エリキシル、懸濁液、エマルジョン、マイクロエマルジョン、リポソーム分散液、水性および非水性溶液、スラリー、シロップ、エアロゾル（固体または液体媒体として）、軟膏；ソフトおよびハードゼラチンカプセル、坐剤、吸入用乾燥粉末、気化および吸入用液体製剤、局所製剤、経皮パッチ、経皮ゲル、滅菌注射液、ならびに滅菌パッケージング粉末の形態であり得る。組成物は、即時放出製剤、時限放出製剤、制御放出製剤、持続（延長）放出製剤、または修飾放出製剤として製剤化され得る。

【0790】

適切な賦形剤の一部の非限定的な例としては、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアガム、リン酸カルシウム、アルギナート、トラガント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水、シロップ、およびメチルセルロースが挙げられる。製剤は、タルク、ステアリン酸マグネシウム、および鉱油などの潤滑剤；湿潤剤；乳化剤および懸濁化剤；ヒドロキシ安息香酸メチルおよびヒドロキシ安息香酸プロピルなどの保存剤のうちの少なくとも1つをさらに含み得る。本発明の組成物は、当技術分野で公知の手順を使用することによって、患者への投与後に活性成分の迅速、持続、または遅延放出を提供するように製剤化され得る。

【0791】

実施形態には、以下にさらに概説されるように、開示されたエンタクトゲン組み合わせにおける各薬物の投薬量の複数のバリエーションがある。実施形態には、固体形態、液体形態、および即時放出形態、遅延放出形態、または持続放出形態を含む様々な形態の調製物がある。当業者に知られているように、多くの種類の変形が可能である。

【0792】

一部の実施形態では、複数の投与経路が含まれ、これらは患者依存的であり、患者の好み、併存症、副作用プロファイル、薬物動態学および薬力学的考慮事項、ならびに他の因子に従って異なり得る（IV、PO、経皮等）。一部の実施形態は、様々な経路（例えば、胃腸、経皮等）を通じた吸収を促進するため、および／または薬物の効果を延長するため、および／またはより高いもしくはより安定な血清レベルを達成するため、または医薬組成物中の活性薬物の治療効果を増強するために、調製物中の充填剤、担体、ゲル、皮膚パッチ、ロゼンジ、または他の修飾などの、当業者に公知の、活性薬物と合わせた他の物質の存在を含む。

【0793】

製剤を調製する際、他の成分と組み合わせる前に、活性剤を粉砕して適切な粒径を提供することが必要となり得る。活性剤が実質的に不溶性である場合、これは通常、200メッシュ未満の粒径に粉砕される。活性剤が実質的に水溶性である場合、粒径は通常、製剤中の実質的に均一な分布を提供するために粉砕することによって、例えば40メッシュに調整される。

【0794】

一部の実施形態では、活性剤の特定のサイズが望ましい場合がある。実施形態では、活性剤は、直径3 μm 未満、直径2 μm 未満、直径1 μm 未満である。実施形態では、活性剤は、直径0.1 μm ～直径3 μm である。実施形態では、活性剤は、直径0.5 μm ～直径1.5 μm である。実施形態では、活性剤は、直径0.1 μm 、直径0.2 μm 、直径0.25 μm 、直径0.3 μm 、直径0.35 μm 、直径0.4 μm 、直径0.45 μm 、直径0.5 μm 、直径0.55 μm 、直径0.6 μm 、直径0.65 μm 、直径0.7 μm 、直径0.75 μm 、直径0.8 μm 、直径0.85 μm 、直径0.9 μm 、直径0.95 μm 、直径1 μm 、直径1.1 μm 、直径1.2 μm 、直径1.3 μm 、直径1.4 μm 、直径1.5 μm 、直径1.6 μm 、直径1.7 μm 、直径1.8 μm 、直径1.9 μm 、直径2 μm 、直径2.1 μm 、直径2.2 μm 、直径2.3 μm 、直径2.4 μm 、直径2.5 μm 、直径2.6 μm 、直径2.7 μm 、直径2.8 μm 、直径2.9

μm、直径3 μm、およびそれらの間の値である。

【0795】

実施形態では、組成物は、単位剤形に製剤化され、各投薬は、治療有効量の活性成分を、例えば以下に開示される投薬量で含有する。「単位剤形 (unit dosage form)」という用語は、処置される対象のための単位投薬量として適した物理的に別個の単位を指し得、各単位は、適切な医薬担体、希釈剤、または賦形剤と合わせて所望の治療効果をもたらすように計算された所定量の活性材料を含有する。単位剤形は、投与の容易さおよび投薬量の均一性のために使用されることが多い。単位剤形は、投与される医薬組成物の単一もしくは個々の用量もしくは単位、サブ用量、またはその適切な割合（例えば、「完全 (full)」用量の $1/4$ 、 $1/3$ 、 $1/2$ ）を含有することができる。単位剤形はまた、分割用量が容易に投与されることを可能にするために細分され得る（例えば、錠剤に割線が入れられ得る）。

10

【0796】

単位剤形には、フリーズドライまたは凍結乾燥状態の組成物を含み得るカプセル、トローチ、カシェ、ロゼンジ、錠剤、アンプル、およびバイアルが含まれる。例えば、インビボでの投与または送達の前に滅菌液体担体を添加することができる。単位剤形には、液体組成物が中に配置されたアンプルおよびバイアルも含まれる。単位剤形はさらに、経皮投与のための化合物、例えば、長期間または短期間、対象の表皮（粘膜を含む）と接触する「パッチ (patches)」を含む。

【0797】

20

実施形態では、本発明の組成物は、薬学的に許容される経口剤形に製剤化される。経口剤形には、経口液体剤形（例えば、チンキ、ドロップ、エマルジョン、シロップ、エリキシル、懸濁液、および溶液など）および経口固体剤形が含まれる。開示された医薬組成物はまた、生理学的に許容される滅菌水溶液または非水溶液、分散液、懸濁液、またはエマルジョン、リボソーム、および滅菌注射液または分散液に再構成するための滅菌粉末を含む、筋肉内、皮下、腹腔内、または静脈内注射に適した製剤として調製され得る。

【0798】

a. 経口固体剤形

経口固体剤形には、それだけに限らないが、ロゼンジ、トローチ、錠剤、カプセル剤、カプレット、粉末、ペレット、マルチパーティクル、ビーズ、スフェア、および／またはそれらの任意の組み合わせが含まれ得る。経口固体剤形は、即時放出製剤、制御放出製剤、持続放出製剤、延長放出製剤、または修飾放出製剤として製剤化され得る。

30

【0799】

一部の実施形態では、本発明の経口固体剤形は、錠剤（懸濁錠、速溶錠、咬合崩壊錠、速崩壊錠、発泡錠、またはカプレットを含む）、丸剤、粉末（滅菌パッケージング粉末、分注可能な粉末、または発泡性粉末を含む）、カプセル剤（ソフトカプセルもしくはハードカプセルの両方、例えば、動物由来ゼラチンもしくは植物由来HPMCから作製されたカプセル、または「スプリンクルカプセル」を含む）、固体分散体、固溶体、生体侵食性剤形、制御放出製剤、パルス放出剤形、マルチパーティクル剤形、ペレット、顆粒、またはエアロゾルの形態であり得る。他の実施形態では、医薬製剤は粉末の形態である。さらに、本発明の医薬製剤は、単一カプセル剤として、または複数のカプセル剤形で投与され得る。実施形態では、医薬製剤は、2個、3個、4個、またはそれ以上のカプセル剤または錠剤で投与される。

40

【0800】

経口固体剤形は、充填剤、希釈剤、潤滑剤、界面活性剤、流動促進剤、結合剤、分散剤、懸濁化剤、崩壊剤、増粘剤、フィルム形成剤、造粒助剤、香味剤、甘味剤、コーティング剤、可溶化剤、およびそれらの組み合わせなどの薬学的に許容される賦形剤を含有し得る。経口固体剤形は、単独のまたは組み合わせた、1種または複数の薬学的に許容される添加剤、例えば、適合性担体、錯化剤、イオン分散調節剤、崩壊剤、界面活性剤、潤滑剤

50

、着色剤、給湿剤、可塑剤、安定剤、湿潤剤、消泡剤、および補助活性剤を含むことができる。

【0801】

補助活性剤には、保存剤、抗酸化剤、殺生物剤およびバイオスタット（biostat）（例えば、抗菌剤、抗ウイルス剤、および抗真菌剤）を含む抗微生物剤が含まれる。「保存剤（preservatives）」は、微生物が確立することができる、別個の物質に添加された場合に微生物の増殖を減弱、阻害、または防止するのに有用な任意の物質を含む。保存剤には、抗酸化剤および抗菌剤、抗微生物剤、殺菌剤、または静菌剤（germistatic agent）が含まれる。例示的な抗酸化剤としては、グルコノラクトン、塩化ベンザルコニウム、安息香酸または安息香酸塩、例えば安息香酸ナトリウム；ビタミンA、ビタミンC（アスコルビン酸）、ビタミンE、トコフェロール、 α -リポ酸、グルタチオン、ビタミンE、スーパーオキシドジスムターゼ、カタラーゼ、pNaKtide、ブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、tert-ブチルヒドロキノン、HP β CD、レスベラトロール、レチノール、補酵素q10、ナイアシンアミド、ポリフェノール、フラボノイド、 β -カロテン、ルテイン、およびリコペンが挙げられる。実施形態では、保存剤は、フェノキシエタノール、カプリルグリコール、エチルヘキシルグリセリン、およびヘキシレングリコールのうちの1つまたは複数である。保存剤は、微生物の増殖を阻害するために、紫外光および／もしくは酸素誘発性の組成物構成成分の分解を低減するために、または同様の目的のために有効な濃度で含まれ得る。

【0802】

標準的なコーティング手順を使用して、開示された活性剤の周りにフィルムコーティングを提供することができる（上記のRemington参照）。実施形態では、開示された活性剤の一部または全部がコーティングされる。実施形態では、開示された活性剤の一部または全部がマイクロカプセル化される。実施形態では、開示された活性剤の一部または全部は、不活性賦形剤でコーティングおよび／またはマイクロカプセル化された非晶質材料である。実施形態では、開示された活性剤はマイクロカプセル化されておらず、コーティングされていない。

【0803】

経口固体剤形に使用するのに適した担体としては、それだけに限らないが、アカシア、ゼラチン、コロイド状二酸化ケイ素、グリセロリン酸カルシウム、乳酸カルシウム、マルトデキストリン、グリセリン、ケイ酸マグネシウム、カゼインナトリウム、大豆レシチン、塩化ナトリウム、リン酸三カルシウム、リン酸二カリウム、ステアロイル乳酸ナトリウム、カラギーナン、モノグリセリド、ジグリセリド、アルファ化デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセタートステアラート（HPMCAS）、スクロース、微結晶セルロース、ラクトース、およびマンニトールが挙げられる。

【0804】

経口固体剤形に使用するのに適した充填剤としては、ラクトース、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、第二リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、微結晶セルロース、セルロース粉末、デキストロース、デキストラート（dextrate）、デキストロース、デキストラン、デンプン、アルファ化デンプン、HPMC、HPMCAS、HPMCフタレート、スクロース、キシリトール、ラクチトール、マンニトール、ソルビトール、塩化ナトリウム、およびPEGが挙げられる。

【0805】

経口固体剤形に使用するのに適した崩壊剤としては、経口液体水性懸濁液および分散液について以下に開示されるものが挙げられる。

【0806】

適切な結合剤は、固体経口剤形製剤に凝集性を付与する。粉末充填カプセル剤の場合、それらは、ソフトシェルカプセルまたはハードシェルカプセルに充填することができるブラグ形成を助ける。錠剤の場合、それらは、圧縮後に錠剤がインタクトなままであること

を保証し、圧縮または充填ステップの前にブレンド均一性を保証するのに役立つ。本明細書に記載される固体剤形において結合剤として使用するのに適した材料としては、セルロース、微結晶デキストロース、アミロース、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、多糖酸、ベントナイト、ゼラチン、ポリビニルピロリドン／酢酸ビニル共重合体、クロスポビドン、ポビドン、デンプン、アルファ化デンプン、トラガント、デキストリン、糖（例えば、スクロース、グルコース、デキストロース、糖蜜、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、ラクトース）、天然または合成ガム（例えば、アカシア、トラガント、ガティガム、イサポール殻の粘液）、デンプン、PVP、カラマツアラボガラクタン、V e e g u m（登録商標）、PEG、ワックス、およびアルギン酸ナトリウムが挙げられる。

【0807】

一般に、20%～70%の結合剤レベルが粉末充填ゼラチンカプセル製剤に使用される。錠剤製剤における結合剤使用レベルは、直接圧縮、湿式造粒、ローラー圧縮、またはそれ自体が中程度の結合剤として作用することができる充填剤などの他の賦形剤の使用が使用されるかどうかの関数である。当業者である配合者は製剤の結合剤レベルを決定することができるが、錠剤製剤における最大70%の結合剤使用が一般的である。

【0808】

一部の実施形態は、潤滑剤または流動促進剤を含む。経口固体剤形に使用するのに適した潤滑剤または流動促進剤としては、それだけに限らないが、ステアリン酸、水酸化カルシウム、タルク、コーンスターチ、フマル酸ステアリルナトリウム、アルカリ金属塩およびアルカリ土類金属塩、ステアリン酸、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、ワックス、S t e a r o w e t（登録商標）、ホウ酸、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ロイシン、PEG、メトキシーポリエチレングリコール、プロピレングリコール、オレイン酸ナトリウム、ベヘン酸グリセリル、パルミトステアリン酸グリセリル、安息香酸グリセリル、およびラウリル硫酸マグネシウムまたはラウリル硫酸ナトリウムが挙げられる。

【0809】

一部の実施形態は、希釈剤を含む。経口固体剤形に使用するのに適した希釈剤としては、ラクトース、スクロース、およびデキストロースを含む糖；デキストラートおよびマルトデキストリンを含む多糖；マンニトール、キシリトール、およびソルビトールを含むポリオール；ならびにシクロデキストリンが挙げられる。リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、デンプン、加工デンプン、および微結晶セルロース、およびマイクロセルロース（例えば、約0.45 g/cm³の密度を有する、例えばA v i c e l、粉末セルロース）、およびタルクなどの非水溶性希釈剤は、医薬品の製剤に典型的に使用される化合物である。

【0810】

一部の実施形態は、湿潤剤を含む。経口固体剤形に使用するのに適した湿潤剤としては、オレイン酸、トリエタノールアミンオレアート、グリセリルモノステアラート、ソルビタンモノオレアート、ソルビタンモノラウラート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウラート、第四級アンモニウム化合物（例えば、P o l y q u a t 10（登録商標））、オレイン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ドクサートナトリウム、トリアセチン、およびビタミンE T P G Sが挙げられる。湿潤剤は、一般に、界面活性剤を含む。

【0811】

一部の実施形態は、界面活性剤を含む。本明細書に記載される固体剤形において使用するのに適した界面活性剤としては、ドクサートおよびその薬学的に許容される塩、ラウリル硫酸ナトリウム、ソルビタンモノオレアート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート、ポリソルベート、ポロキサマー、胆汁酸塩、モノステアリン酸グリセリル、エチレンオキシドとプロピレンオキシドとの共重合体、例えば、P l u r o n i c（登録商標）（B A S F）などが挙げられる。

【0812】

一部の実施形態は、懸濁化剤を含む。経口固体剤形に使用するのに適した懸濁化剤としては、それだけに限らないが、ポリビニルピロリドン、300～6000、3350～4000、または7000～18000の分子量を有するPEG；ビニルピロリドン／酢酸ビニル共重合体（S630）、アルギン酸ナトリウム、ガム、例えばトラガントガムおよびアカシアガム、グアーガム、キサンタンガムを含むキサンタン；糖、セルロース、ポリソルベート-80、ポリエトキシ化ソルビタンモノラウレート、ポリエトキシ化ソルビタンモノラウレート、ならびにポビドンが挙げられる。

【0813】

一部の実施形態は、抗酸化剤を含む。経口固体剤形に使用するのに適した抗酸化剤としては、グルコノラクトン、安息香酸ナトリウム、アスコルビン酸、 α -リポ酸、グルタチオン、ビタミンE、スーパーオキシドジスムターゼ、カタラーゼ、pNaKtide、ブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、tert-ブチルヒドロキノン、HP β CD、レスベラトロール、レチノール、co-q10、ナイアシンアミド、ポリフェノール、フラボノイド、 β -カロテン、ルテイン、およびリコペンが挙げられる。

10

【0814】

実施形態では、医薬組成物は、治療有効量の医薬組成物が、迅速な放出を促進するように対象に投与される、「即時放出製剤（immediate release formulation）」であり得る。即時放出製剤は、クロスカルメロースナトリウムなどの超崩壊剤（superdisintegrant）と異なるグレードの微結晶性セルロースとを様々な比で組み合わせることによって調製され得る。実施形態では、崩壊を助けるために、デンプングリコール酸ナトリウムが添加され得る。

20

【0815】

実施形態では、本発明の固定用量医薬組成物に含まれる様々な剤が不適合性である場合、剤を経口剤形中の異なる層に組み込み、異なる層の間に、不活性材料および非機能性材料を含むバリア層を含めることによって相互汚染を回避することができる。

【0816】

上に列挙される添加剤は、本発明の固体剤形に含まれ得る単なる例示的な種類の添加剤として解釈されるべきである。このような添加剤の量は、所望の特定の特性に従って、当業者によって容易に決定され得る。

【0817】

本発明の錠剤は、当技術分野で周知の方法によって調製することができる。即時放出剤形、修飾放出剤形、制御放出剤形、および延長放出剤形（例えば、1つまたは複数の修飾放出層、制御放出層、または延長放出層を有するマトリックス錠剤として）ならびにその中のビヒクルを調製する様々な方法は、当技術分野で周知である。例えば、錠剤は、圧縮または成形によって作製され得る。圧縮錠剤は、場合により結合剤、潤滑剤、不活性希釈剤、保存剤、界面活性剤、または分散剤と混合された粉末または顆粒などの自由流動形態の活性成分を適切な機械で圧縮することによって調製され得る。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末状化合物の混合物を適切な装置で成形することによって製造され得る。錠剤は、場合によりコーティングされても、または割線を入れられてもよく、中の活性成分の遅延放出または制御放出を提供するように製剤化されてもよい。一般に認識されている方法の全書には以下が含まれる：Remington（2020）；Shethら（1980）、Compressed tablets、Pharm. dosage forms、第1巻、LiebermanおよびLachtmann編、Dekker、NY。

30

40

【0818】

実施形態では、固体剤形は、開示された活性剤を1種または複数の医薬賦形剤と混合して「バルクブレンド（bulk blend）」組成物を形成することによって調製される。バルクブレンド組成物は均質である、すなわち、活性剤が、バルクブレンドが等しく有効な単位剤形、例えば錠剤、丸剤、およびカプセル剤に容易に細分され得るように、全体にわたって均一に分散している。個々の単位投薬量はまた、経口摂取時または希釈剤と

50

の接触時に崩壊するフィルムコーティングを含み得る。これらの製剤は、従来の医薬技術によって製造することができる。

【0819】

固体剤形を調製するための従来の医薬技術としては、それだけに限らないが、単独または組み合わせて使用され得る以下の方法が挙げられる：（１）乾式混合、（２）直接圧縮、（３）粉碎、（４）乾式もしくは非水性造粒（５）湿式造粒、または（６）融合（例えば、Lachmanら、Theory and Practice of Industrial Pharmacy（1986）参照）。他の方法としては、噴霧乾燥、パンコーティング、溶融造粒、造粒、流動床噴霧乾燥またはコーティング（例えば、Wursterコーティング）、接線コーティング、上部スプレー、打錠、および押出が挙げられる。

10

【0820】

圧縮錠剤は、バルクブレンドを圧縮することによって調製された固体剤形である。実施形態では、口の中で溶解するように設計された圧縮錠剤は、１種または複数の香味剤を含む。実施形態では、圧縮錠剤は、最終的な圧縮錠剤を取り囲むフィルムを含むであろう。実施形態では、フィルムコーティングは、開示された活性剤の遅延放出を提供することができる。実施形態では、フィルムコーティングは、患者のコンプライアンスを助ける（例えば、香味剤または甘味剤コーティング）。

【0821】

実施形態では、カプセルは、ソフトゼラチンカプセル、標準ゼラチンカプセル、または非ゼラチンカプセル、例えばHPMCを含むカプセルなどのカプセルの内部にバルクブレンドを配置することによって調製され得る。バルクブレンドはまた、スプリングルカプセル内に配置されてもよく、カプセル全体が飲み込まれてもよく、またはカプセルが開封され、内容物が食事の前に食品に振りかけられてもよい。実施形態では、治療用量は、複数のカプセルに分割される。実施形態では、本発明の活性剤の全用量は、カプセル形態で送達される。実施形態では、カプセルは、サイズ000号、サイズ00号、またはサイズ0号のソフトゼラチンカプセルである。実施形態では、カプセルは、サイズ1号、サイズ2号、サイズ3号、サイズ4号、またはサイズ5号のソフトゼラチンカプセルである。実施形態では、カプセルは、同等のサイズのハードゼラチンカプセルである。

20

【0822】

実施形態では、本発明の製剤は、固定用量の開示された医薬組成物および少なくとも１種の他の薬理学的剤である。固定用量配合剤製剤は、単層モノリシック錠剤もしくは多層モノリシック錠剤の形態で、あるいは錠剤内コア錠剤、または多層マルチディスク錠剤、またはカプセル内ビーズもしくはカプセル内錠剤の形態で、開示された活性剤および他の薬理学的剤の製剤の治療上有効な固定用量配合剤を含有し得る。

30

【0823】

所望の放出プロファイルに応じて、経口固体剤形は、即時放出製剤として、または制御放出、延長放出、持続放出、もしくは遅延放出などの修飾放出製剤として調製され得る。実施形態では、放出プロファイルは、患者から客観的測定値を得ることによって決定され、客観的測定値としては、それだけに限らないが、体重、体温、心拍数、呼吸数、血中酸素、血圧（BP）およびその変動（それだけに限らないが、収縮期圧（SBP）、拡張期圧（DBP）、平均動脈圧（MAP）、および脈圧（PP）を含む）；連続ビート・バイ・ビート血圧（Continuous Beat-by-Beat Blood Pressure）（CNIBP）、RR間隔またはその変動、QT間隔またはその変動、心拍変動（HRV）を含む心電図（ECG）からの測定値（またはECG以外の装置によって測定される）；血行動態応答（HR）、およびグルコース、コルチゾール、セロトニン、ドーパミン、コレステロールのレベル；ならびに当業者によって容易に理解されるさらに多くのものが挙げられる。

40

【0824】

修飾放出製剤の実施形態では、即時放出製剤の半減期と比較した半減期は、少なくとも

50

5 %、少なくとも10 %、少なくとも15 %、少なくとも20 %、少なくとも25 %、少なくとも30 %、少なくとも35 %、少なくとも50 %、少なくとも75 %、少なくとも100 %、少なくとも120 %、少なくとも150 %、少なくとも175 %、少なくとも200 %、およびそれらの間の値だけ長い。修飾放出製剤の実施形態では、製剤は、同等「曲線下面積 (area under the curve)」またはAUC_{0~24}、ならびに類似の安全性および有効性プロファイルをもたらすが、少なくとも5 %、少なくとも10 %、少なくとも15 %、少なくとも20 %、少なくとも25 %、少なくとも30 %、少なくとも35 %、少なくとも50 %、少なくとも75 %、少なくとも100 %、少なくとも120 %、少なくとも150 %、少なくとも175 %、少なくとも200 %、およびそれらの間の値の最大濃度までの時間 (t_{max}) の遅延を有するように設計される。一部の好ましい実施形態では、製剤は、当業者に理解されるように、30分未満、30分、45分、60分、90分、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、9時間、10時間、11時間、12時間、13時間、14時間、15時間、16時間、17時間、18時間、19時間、20時間、21時間、22時間、23時間、24時間、およびそれらの間の時間などの最適な「治療可能時間域 (therapeutic window)」に基づく特定の時間経過を有する製品となるように設計される。

10

【0825】

実施形態では、経口固体剤形は、消化管の小腸における放出に影響を及ぼすために腸溶コーティングを利用することによって遅延放出剤形として製剤化される。腸溶コーティング経口剤形は、それ自体がコーティングされているかまたはコーティングされていない活性成分および／または他の組成物構成成分の顆粒、粉末、ペレット、ビーズ、または粒子を含有する圧縮または成形または押出錠剤／型（コーティングまたは非コーティング）であり得る。腸溶コーティング経口剤形はまた、それ自体がコーティングされているかまたはコーティングされていない、固体担体または組成物のペレット、ビーズ、または顆粒を含有するカプセル（コーティングまたは非コーティング）であり得る。

20

【0826】

実施形態では、腸溶コーティングを使用して、それだけに限らないが、延長放出剤形およびパルス放出剤形を含む他の制御放出剤形を調製することができる。パルス放出剤形は、当技術分野で公知の技術、例えば米国特許第5,011,692号明細書、同第5,017,381号明細書、同第5,229,135号明細書、および同第5,840,329号明細書に記載されている技術を使用して製剤化され得る。他の適切な剤形は、米国特許第4,871,549号明細書、同第5,260,068号明細書、同第5,260,069号明細書、同第5,508,040号明細書、同第5,567,441号明細書、および同第5,837,284号明細書に記載されている。

30

【0827】

このような手段を使用して、単一単位投薬形態は、第1の投薬量および第2の投薬量の両方を単一形態で提供することができる（例えば、即時放出形態の第1の投薬量、および遅延放出形態の第2の投薬量）。

【0828】

実施形態では、胃中滞留型持続放出錠剤は、親水性ポリマー（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）と、少なくとも1種の膨潤剤（例えば、クロスポビドン、デンプン、グリコール酸ナトリウム、およびクロスカルメロースナトリウム）および発泡性物質（例えば、重炭酸ナトリウム）との組み合わせを使用することによって製剤化される。胃中滞留型錠剤は、既知の方法を使用して、最適な薬物放出および吸収のために胃内容排出時間を延長し、胃内の平均滞留時間 (MRT) を延長するように製剤化することができる（例えば、Arzaら Formulation and evaluation of swellable and floating gastroretentive ciprofloxacin hydrochloride tablets、AAPS PharmSciTech、10(1):220~226 (2009) 参照）。

40

【0829】

50

制御放出、遅延放出、または延長放出を提供するためのコーティングは、開示された医薬組成物または組成物を含有するコアに適用され得る。コーティングは、薬学的に許容される成分を、例えば、組成物の放出前に摂取後1時間～7時間の遅延放出を提供するのに十分な量で含み得る。適切なコーティングは、pH感受性コーティング（腸溶コーティング）を含む1つもしくは複数の段階的に分解可能なコーティング、または活性剤の段階的放出を提供するための可変厚さを有する非腸溶コーティングを含む。

【0830】

放出系に関する上記の議論は例示的であることを意図しており、限定的であると解釈されるべきではないことが理解されよう。多くの他の種類の修飾放出系が当業者に公知であり、本明細書に記載される製剤に適している。このような送達系の非限定的な例としては、ポリマー系と非ポリマー系の両方、シラスティック系、ペプチド系、ワックスコーティング、生体侵食性剤形、および従来の結合剤を使用した圧縮錠剤が挙げられる（例えば、L i b e r m a n ら P h a r m a c e u t i c a l D o s a g e F o r m s、第2版、第1巻、209～214頁（1990）；S i n g h ら E n c y c l o p e d i a o f P h a r m a c e u t i c a l T e c h n o l o g y、第2版、751～753頁（2002）；米国特許第4,327,725号明細書；同第4,624,848号明細書；同第4,968,509号明細書；同第5,461,140号明細書；同第5,456,923号明細書；同第5,516,527号明細書；同第5,622,721号明細書；同第5,686,105号明細書；同第5,700,410号明細書；同第5,977,175号明細書；同第6,465,014号明細書；および同第6,932,983号明細書参照）。

【0831】

b. 経口液体剤形

経口液体剤形には、チンキ、ドロップ、エマルジョン、シロップ、エリキシル、懸濁液、および溶液などが含まれる。これらの経口液体剤形は、液体剤形を調製するための当業者に公知の任意の薬学的に許容される賦形剤、ならびに活性剤および他の成分の溶解度および他の特性に適しているとして選択された溶媒、希釈剤、担体、賦形剤などを用いて製剤化され得る。溶媒は、例えば、水、グリセリン、単シロップ、アルコール、中鎖トリグリセリド（MCT）、およびそれらの組み合わせであり得る。

【0832】

液体製剤は、はるかに嚥下しやすいため、経口液体剤形は、老人集団および小児集団の処置に有利である。液体製剤はまた、吸収に利用可能になる前に消化器系によって溶解される必要がないので、固体剤形よりも迅速に吸収される。

【0833】

経口液体剤形は、単相性または二相性のいずれかであり、前者は、水または非水性溶媒に溶解した実質的に均質な溶液であり、後者は、活性成分が一般的な溶媒に完全には溶解しない経口液体剤形を指し得る。したがって、経時的に、経口液体剤形内の固体粒子（すなわち、活性成分）は、容器の底部に沈殿を形成することがあり、活性成分を再分散させるために激しく振盪する必要がある。

【0834】

単相性液体形態の例としては、シロップ、リンクタス、スピリット／エッセンス、エリキシル、および流体抽出物が挙げられる。二相性液体形態の例としては、経口懸濁液、経口エマルジョン、および混合物が挙げられる。

【0835】

経口投与のための液体剤形は、それだけに限らないが、油、水、アルコール、薬学的に適切な界面活性剤、懸濁化剤、および乳化剤の組み合わせ（本明細書においては「乳化ワックス（emulsifying wax）」）などの滅菌液体を使用して液体懸濁液または溶液として調製され得る。液体製剤はまた、単回投与飲料または複数回投与飲料として調製され得る。懸濁液は油を含み得る。このような油としては、落花生油、ゴマ油、綿実油、トウモロコシ油、およびオリーブ油が挙げられる。適切な油には、MCT油および

長鎖トリグリセリド（LCT）油などのキャリアオイルも含まれる。懸濁剤はまた、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、脂肪酸グリセリド、およびアセチル化脂肪酸グリセリドなどの脂肪酸のエステルを含有し得る。懸濁剤は、エタノール、イソプロピルアルコール、ヘキサデシルアルコールなどのアルコール；グリセロール、およびプロピレングリコールを含む。ポリエチレングリコールなどのエーテル；鉱油およびワセリンなどの石油炭化水素；ならびに水も懸濁剤に使用され得る。懸濁液は、水性液体または非水性液体、水中油型液体エマルジョン、または油中水型エマルジョンを含む。

【0836】

実施形態では、対象に経口投与するための、本発明の組成物と、少なくとも1種の分散剤または懸濁化剤とを含む製剤が提供される。製剤は、水と混和すると実質的に均一な懸濁液が形成される、懸濁用の粉末および／または顆粒であり得る。水性分散液は、経時的に制御された方法で薬物吸収を促進するための複数の有効粒径を含む非晶質粒子および非晶質以外の粒子を含み得る。

10

【0837】

経口投与のための剤形は、薬学的に許容される水性経口分散液、エマルジョン、溶液、およびシロップなどの水性懸濁液であり得る。Singhら、Encyclopedia of Pharm. Tech.、第2版、754～757（2002）を参照されたい。液体剤形は、開示された活性剤に加えて、1種または複数の（a）崩壊剤、（b）分散剤、（c）湿潤剤、（d）保存剤、（e）増粘剤、（f）甘味剤、または（g）香味剤などの添加剤を含み得る。

20

【0838】

実施形態では、本発明の組成物を含有する発泡性粉末が調製され得る。発泡性塩は、経口投与のために、薬を水に分散させるために使用される。発泡性塩はまた、単独で、またはビタミンもしくは電解質などの他の成分と組み合わせて、単回投与または複数回投与の飲料混合物としてパッケージングされ得る。発泡性塩は、通常、重炭酸ナトリウムおよび炭酸ナトリウム、クエン酸、ならびに／または酒石酸で構成される乾燥混合物中に医薬品を含有する顆粒または粗粉末である。本発明の塩を水に添加すると、酸と塩基が反応して炭酸ガスを遊離し、それによって、「発泡（effervescence）」が引き起こされる。成分が医薬用途に適しており、6.0以上のpHをもたらす限り、二酸化炭素の遊離をもたらす任意の酸-塩基組み合わせを使用することができる。

30

【0839】

実施形態では、崩壊剤が経口液体投薬剤形に含まれる。水性懸濁液および水性分散液に使用するための崩壊剤の非限定的な例としては、少なくとも1種のデンプン、例えば、コーンスターチもしくはジャガイモデンプンなどの天然デンプン、アルファ化デンプン、またはデンプングリコール酸ナトリウム；デンプングリコール酸ナトリウムなどの架橋デンプン；少なくとも1種のセルロース、例えば木材製品、微結晶セルロース、メチルセルロース、クロスカルメロース、または架橋セルロース、例えば架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、架橋カルボキシメチルセルロース、もしくは架橋クロスカルメロース；クロスビドンなどの架橋ポリマー；架橋ポリビニルピロリドン；アルギン酸、またはアルギン酸ナトリウムなどのアルギン酸の塩などのアルギナート；粘土；寒天、グアー、ローカストビーン、カラヤ、ペクチン、またはトラガントなどのガム；デンプングリコール酸ナトリウム；ベントナイト；天然スポンジ；界面活性剤；カチオン交換樹脂などの樹脂；柑橘類パルプ；およびラウリル硫酸ナトリウムが挙げられる。

40

【0840】

実施形態では、分散剤が経口液体投薬剤形に含まれる。水性懸濁液および水性分散液に適した分散剤の例としては、親水性ポリマー、電解質、Tween（登録商標）60または80、ポリエチレングリコール（PEG）、ポリビニルピロリドン（PVP）、炭水化物ベースの分散剤、非晶質セルロース、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、トリエタノールアミン、ポリビニルアルコール（PVA）、ポリビニルピロリドン／酢酸ビニル共重合体、ポロキサマー、およびポロキサミンが挙げられる。

50

【0841】

実施形態では、湿潤剤が経口液体投薬製剤に含まれる。水性懸濁液および水性分散液に適した湿潤剤（界面活性剤を含む）の非限定的な例としては、アセチルアルコール、グリセロールモノステアレート、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、PEG、オレイン酸、グリセリルモノステアレート、ソルビタンモノオレアート、ソルビタンモノラウレート、トリエタノールアミノオレアート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、オレイン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ドクサートナトリウム、トリアセチン、ビタミンE TPGS、タウロコール酸ナトリウム、シメチコン、およびホスファチジルコリンが挙げられる。

【0842】

実施形態では、保存剤が経口液体投薬製剤に含まれる。水性懸濁液または水性分散液に適した保存剤の非限定的な例としては、ソルビン酸カリウム、パラベン（例えば、メチルパラベンおよびプロピルパラベン）およびそれらの塩、安息香酸およびその塩、ブチルパラベンなどのパラヒドロキシ安息香酸の他のエステル、エチルアルコールまたはベンジルアルコールなどのアルコール、フェノールなどのフェノール化合物、ならびに塩化ベンザルコニウムなどの四級化合物が挙げられる。本明細書で使用される保存剤は、微生物の増殖を阻害するのに十分な濃度で剤形に組み込まれる。

【0843】

実施形態では、増粘剤が経口液体投薬製剤に含まれる。水性懸濁液または水性分散液に適した増粘剤の非限定的な例としては、メチルセルロース、キサンタンガム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、Plasdone（登録商標）S-630、カルボマー、ポリビニルアルコール、アルギナート、アカシア、キトサン、およびそれらの組み合わせが挙げられる。増粘剤の濃度は、選択される剤および所望の粘度に依存するであろう。

【0844】

実施形態では、液体製剤は、上に列挙される添加剤に加えて、水もしくは他の溶媒、可溶化剤、乳化剤、香味剤、および／または甘味剤などの当技術分野で一般的に使用される不活性希釈剤も含み得る。共溶媒およびアジュバントも製剤に添加され得る。共溶媒の非限定的な例は、ヒドロキシル基または他の極性基を含有する、例えばアルコール、グリコール、グリセロール、ポリオキシエチレンアルコール、およびポリオキシエチレン脂肪酸エステルがある。アジュバントとしては、大豆レシチンおよびオレイン酸、ソルビタントリオレアートなどのソルビタンエステル、ならびにPVPなどの界面活性剤が挙げられる。

【0845】

c. 経皮送達

一部の実施形態では、開示された医薬組成物は、経皮送達を介して投与され得る。一般的に言えば、経皮送達は、活性剤が皮膚に浸透して効果を引き起こすのに有効な条件下で、本発明の製剤を対象の皮膚と接触させることを伴う。実施形態では、本発明の製剤は、製剤を皮膚に直接施用することによって、または包帯、パッチなどの送達デバイスを使用することによって、腹部、背中、胸部、脚、腕、頭皮、または他の適切な皮膚表面の中および／または周囲に投与され得る。好ましい実施形態では、前述のように、本発明の製剤は、ヒドロゲル製剤として皮膚に直接投与される。代替実施形態では、製剤は、軟膏、クリーム、懸濁液、ローション、ペースト、ゲル、スプレー、フォーム、オイルなど、およびそれらの任意の組み合わせとして調製され得る。

【0846】

製剤はまた、皮膚に直接施用し、次いで、その妨害の可能性を最小限に抑えるために被覆することができる。あるいは、製剤を包帯、ガーゼ等の表面にコーティングし、次いで、これを製剤が対象の皮膚と直接接触するように対象の皮膚に施用することができる。あるいは、対象の皮膚に施用することができる包帯、パッド、フィルム、または他の種類のパッチに製剤を直接調製することによって、製剤を対象に経皮送達することができる。

【0847】

製剤を対象の皮膚に施用した後、製剤が対象の皮膚と接触したままであることができる時間の長さに関して本質的に制限は存在しない。製剤中の活性剤の量は、対象の皮膚に吸収されるにつれて減少するので、製剤中に残っている活性剤の量がもはや対象に有効ではない量まで減少したら、製剤を除去することができる。製剤中に最初に担持される活性薬剤の量は、いったん製剤が対象の皮膚に施用されると、製剤が有効である時間の長さに影響を及ぼすことを理解すべきである。しかし、製剤は、場合により、活性剤の皮膚への完全な拡散に必要なまたは推奨される時間の長さよりも長く放置されてもよく、またはそれよりも早く除去されてもよい。

【0848】

例示的な経皮送達デバイスは、それ自体が医薬組成物を含有する経皮「パッチ (patch)」である。このような経皮パッチは、制御された量の開示された化合物を連続的または不連続的に注入するために使用され得る。このようなパッチは、医薬品の連続送達、段階送達、パルス送達、またはオンデマンド送達のために構築され得る。本発明の意味の範囲内の「パッチ (patch)」は、単に薬用粘着パッチ、すなわち皮膚上に施用するための、開示された組成物を含浸させたパッチであり得る。したがって、パッチは、1つまたは複数の接着層が活性剤も含有する、単層または多層の接着剤内薬物パッチであってもよい。

【0849】

パッチはまた、接着層が薬物層を取り囲み、薬物層を覆う（活性剤の溶液または懸濁液は半固体マトリックス中にある）、「マトリックス (matrix)」(または「モノリシック (monolithic)」) パッチであってもよい。接着層とは別個の、典型的には液体区画（すなわち、リザーバー）中の活性剤の溶液または懸濁液としての薬物層を含む「リザーバー (reservoir)」パッチも使用され得る。例えば、リザーバーは、薬物不透過性金属プラスチック積層体から成形された浅い区画内に完全に封入されてもよく、酢酸ビニルまたは同様のポリマーで作られた速度制御膜が一方の表面にある。パッチはまた、例えば、使用者のモバイルデバイスに通信可能に連結され、モバイルアプリケーション（例えば、リザーバーからの送達速度を制御し、場合により送達に関する情報をアプリケーションまたは使用者に戻す）に連結された電子デバイスと共に使用される送達システムの一部であってもよい。したがって、様々な経皮パッチ技術が利用され得る。

【0850】

実施形態では、経皮パッチ技術は、低レベルの電流を生成して皮膚を加熱し、処方用量の開示された組成物を送達する内蔵バッテリーを含む自己完結型モジュールを含み、治療有効量の組成物が皮膚を通過して下層組織に入り、生物学的効果を生じる。例示的なデバイスは、接着層、保護フィルム、（開示された医薬組成物用の）薬物含有リザーバー、加熱コイル、バッテリー、ハードウェアボードを含み、場合により全てがデバイスホルダー内にあり、場合により、ダウンロード可能なアプリケーションを使用して薬物送達を制御することができるデバイス（例えば、スマートフォンなどのモバイルデバイス）に機能的に連結されている。このようなデバイスは、例えば、さらに、処方用量が投与されたら薬物送達を自動的に遮断してもよく、またはある特定の温度もしくは規定の時間に達したら自動的に遮断してもよい。このような経皮デバイスは、再使用可能または使い捨てであり得る。

【0851】

実施形態では、開示された組成物が経皮投与される場合、それは、当業者に公知の測定に基づいて決定されるように、少なくとも 0.25 mm、少なくとも 0.5 mm、少なくとも 0.75 mm、少なくとも 1 mm、少なくとも 1.25 mm、少なくとも 1.5 mm、少なくとも 1.75 mm、少なくとも 2 mm、少なくとも 2.25 mm、少なくとも 2.5 mm、少なくとも 2.75 mm、少なくとも 3 mm、少なくとも 3.25 mm、少なくとも 3.5 mm、少なくとも 3.75 mm、少なくとも 4 mm、少なくとも 4.25 mm、少なくとも 4.5 mm、少なくとも 4.75 mm、少なくとも 5 mm、およびそれら

10

20

30

40

50

の間の値の深さまで皮膚に浸透する。

【0852】

実施形態では、開示された組成物が経皮投与される場合、それは、当業者に公知の測定に基づいて決定されるように、少なくとも角化層、少なくとも角質層、少なくとも淡明層、少なくとも顆粒層、少なくとも有棘層、または少なくとも基底層の深さまで皮膚に浸透し、表皮から真皮までの全ての層に浸透することを含み、実施形態では、真皮から角皮下層まで、例えば皮下組織またはその下の浅筋膜までの全ての層に浸透することを含む。

【0853】

d. 注射

一部の実施形態では、本発明の組成物はまた、皮下、静脈内、動脈内、腹腔内、骨内、筋肉内、髄腔内、または脳室内注射を介した延長放出のために設計された懸濁製剤として調製され得る。このような製剤は初回通過代謝を回避し、経口製剤と比較した場合、同等の血漿レベルを維持するために必要な活性剤の投薬量が低くなるだろう。このような製剤では、活性剤の平均粒径および総粒径の範囲を使用して、脂肪または筋肉への溶解速度を制御することによって、これらの剤の放出を制御することができる。例えば、注射可能な形態の長期の薬物吸収は、吸収を遅延させる剤の使用によって促進され得、その非限定的な例としては、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンが挙げられる。組成物はまた、微量注射または注射カニューレのために調製され得る。

10

【0854】

注射製剤は、活性剤を、その非限定的な例として植物油などの油、合成脂肪酸グリセリド、および高級脂肪酸またはプロピレングリコールのエステルが挙げられる、水性または非水性溶媒に溶解、懸濁、または乳化することによって調製され得；可溶化剤、安定剤、および懸濁化剤、保存剤、湿潤剤、乳化剤、分注剤、および等張化剤などの添加剤を含有してもよい。本発明に有用な保存剤としては、それだけに限らないが、パラベン、安息香酸、ベンジルアルコール、クロロブタノール、フェノール、およびソルビン酸などの抗菌剤および抗真菌剤が挙げられる。本発明に有用な等張化剤としては、それだけに限らないが、糖および塩化ナトリウムが挙げられる。

20

【0855】

実施形態では、組成物は、それだけに限らないが、ハंकス液、リンゲル液、または生理食塩水緩衝液などの生理学的に適合性の緩衝液を含む水溶液に製剤化される。実施形態では、注射製剤は、上記の添加剤の有無にかかわらず、それだけに限らないが、アンプルまたは複数回投与容器を含む単位剤形で提供される。実施形態では、組成物は、油性または水性ビヒクル中の懸濁液、溶液、またはエマルジョンであり得、その非限定的な例として懸濁化剤、安定化剤、および／または分散剤が挙げられる、製剤化剤を含有してもよい。

30

【0856】

e. ナノ構造製剤

一部の実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物は、ナノエマルジョン、ナノカプセル、ナノ粒子コンジュゲート、またはナノカプセル化経口もしくは鼻腔スプレーなどのナノ構造製剤として投与するために調製される。ある特定のナノ構造製剤としての本発明の組成物の調製は、当技術分野の一般知識を参照することによって行われ得る（例えば、Jaiswalら、*Nanoemulsion: an advanced mode of drug delivery system*, *Biotech* 3 (5): 123-27 (2015) 参照）。

40

【0857】

実施形態では、リポソーム、固体脂質ナノ粒子（SLN）、およびナノ構造脂質担体（NLN）などの脂質ベースのナノ粒子（LBNP）は、疎水性分子と親水性分子の両方を輸送するために使用され得、非常に低い毒性しか示さないかまたは毒性を全く示さず、半減期の延長および活性剤の制御放出によって薬物作用時間を延長するように製剤化され得る。脂質ナノシステムはまた、免疫系検出（例えば、ガングリオシドもしくはPEG）を

50

回避するため、または活性剤の溶解性を改善するための化学修飾を含み得る。さらに、このようなナノシステムは、酸性環境で薬物放出を促進するように pH に感受性の製剤に調製され得る。

【0858】

f. 局所施用

一部の実施形態では、開示された医薬組成物は、局所剤形に製剤化され得る。局所剤形の非限定的な例としては、エアロゾル、エマルジョン、スプレー、軟膏、膏薬、ゲル、ペースト、ローション、リニメント、オイル、およびクリームが挙げられる。これらは全て皮膚上施用の例である（皮膚に直接投与されることを意味する）が、例えば、腸のイメージング用の造影剤、点眼剤（結膜上）、例えば結膜炎用の抗生物質、点耳剤、例えば外耳炎用の抗生物質およびコルチコステロイド、ならびに体内の粘膜を通して拡散するものを含む、当技術分野で公知の他の形態の局所投与がある。

10

【0859】

全てのこのような製剤について、浸透剤および担体が医薬組成物に含まれ得る。局所製剤は、同様に患者の皮膚に直接施用されるという点で経皮施用に類似しているが、このような製剤は、経皮施用によって特徴付けられる全身放出を欠く局所投与に限定され得、したがって、実施形態では、（局所）作用が望まれる場合に直接施用されることが好ましい。

【0860】

g. 追加の剤形

一部の実施形態は、適切な水性および非水性の担体、希釈剤、溶媒、またはビヒクルを含む。適切な水性および非水性の担体、希釈剤、溶媒、またはビヒクルの非限定的な例としては、水、エタノール、ポリオール、それらの適切な混合物、植物油、およびオレイン酸エチルなどの注射可能な有機エステルが挙げられる。さらに、本発明の組成物は、水溶性βシクロデキストリン（例えば、β-スルホブチル-シクロデキストリンおよび2-ヒドロキシプロピル-βシクロデキストリン）を使用して、1 mg/ml 超の濃度で溶解することができる。適切な流動性は、レシチンなどのコーティングの使用、分散液の場合に必要な粒径の維持、および界面活性剤によって維持することができる。

20

【0861】

実施形態では、開示された組成物は、舌下、頬側、局所、直腸、膣、眼、視覚的、経鼻、皮膚、局所、および経皮投与される経口固体／経口液体剤形として；または静脈内、動脈内、腹腔内、骨内、筋肉内、髄腔内、脳室内、および皮下注射として提供され、このような注射は、生理学的に許容される滅菌の水性または非水性の溶液、分散液、懸濁液、またはエマルジョン、リボソーム、および滅菌注射液または分散液に再構成するための滅菌粉末を含む。

30

【0862】

I. 投薬方法

一部の実施形態では、開示された活性剤は、当業者によって理解されるように、個々の活性剤が患者に別々に投与される「併用療法（combination therapy）」の一部として「組み合わせ薬物（combination drug）」として患者に投与される。「組み合わせ薬物（combination drug）」は、合わせて製造されるのではなく、調剤薬局によって調製された単一剤形の組み合わせ（「固定用量配合剤（fixed-dose combination）」）を含み、各単一剤形は少なくとも1種の活性剤を含む。この用語はまた、「共パッケージング薬物（co-packaged drug）」、すなわち、単一「製品（product）」として販売が承認された薬物を指し得るが、この製品は、共投与のための別個の剤形に異なる薬物を含有するプリスターパックまたは他の「医薬キット（pharmaceutical kit）」である。「治療的組み合わせ（therapeutic combination）」は、組み合わせ薬物および共パッケージング薬物、ならびに固定用量配合剤を含み、別々に投与される2つ以上の別個の医薬組成物の組み合わせをさらに含む。

40

50

【0863】

本明細書において、「併用 (combination)」療法とは、「組み合わせ薬物 (combination drugs)」を患者に別々に投与する療法を指し得る。これには、それだけに限らないが、組み合わせ薬物を順次投与すること、すなわち、ある組み合わせ薬物を別個の組み合わせ薬物を投与した直後に投与すること；および投与間で時間が経過してから組み合わせ薬物を投与することが含まれ得る。実施形態では、投与間で時間が経過してから組み合わせ薬物が投与される場合、経過時間は5分～30分であり得る。実施形態では、投与間で時間が経過してから組み合わせ薬物が投与される場合、経過時間は10分～60分であり得る。実施形態では、投与間で時間が経過してから組み合わせ薬物が投与される場合、経過時間は30分～180分であり得る。実施形態では、投与間で時間が経過してから組み合わせ薬物が投与される場合、経過時間は45分～360分であり得る。実施形態では、投与間で時間が経過してから組み合わせ薬物が投与される場合、経過時間は360分超、例えば8時間、12時間、16時間、20時間、24時間、36時間、48時間、72時間、5日、7日、10日、14日、21日、30日、およびそれらの間の任意のこのような持続時間であり得る。

10

【0864】

本明細書では、第2の組み合わせ薬物の投与が第1の組み合わせ薬物の投与に「即時に (immediately)」続く「逐次 (sequential)」投与では、「即時 (immediate)」は、第1の組み合わせ薬物の投与の5分以内、または4分以内、3分以内、2分以内、1分以内、またはそれより短い期間内などの短期間の第2の組み合わせ薬物の投与を指し得る。

20

【0865】

併用療法における投与間の経過時間は、投薬が行われる頻度と混同されるべきではない。当業者によって理解されるように、投与の頻度は、併用療法を介して投与されるか、または固定用量配合剤として投与されるかにかかわらず、処置される疾患および症状に依存するだろう。非限定的な例として、実施形態では、併用療法の一部としての組み合わせ薬物を1日2回または1日3回投与することが望ましい場合がある；実施形態では、組み合わせ薬物の一方は1日2回または1日3回投与され得、他方の組み合わせ薬物は1日1回または1日2回投与される。併用療法における別個の組み合わせ薬物の投与の頻度および投与間の経過時間の持続時間は、当業者によって容易に理解されるであろう。

30

【0866】

実施形態では、別個の施用は、所望の治療効果に応じて当業者に明らかであるように、別個の経口投与、別個の舌下投与、別個の頬側投与、別個の静脈内注射、別個の動脈内注射、別個の腹腔内注射、別個の骨内注射、別個の筋肉内注射、別個の髄腔内注射、別個の脳室内注射、別個の直腸投与、別個の膣投与、別個の眼投与、別個の経鼻投与、別個の皮膚投与、別個の局所投与、別個の耳投与、別個の経皮投与、またはそれらの組み合わせを含み得る。例えば、その非限定的な例として静脈内注射剤形および液体経口剤形が挙げられる、迅速な吸収を有する方法を、経皮施用のようなより遅い放出プロファイルのための手段と組み合わせる利用することが有利であり得る。さらに、当業者によって容易に理解されるように、併用療法の順序は所望の治療効果に依存する。

40

【0867】

実施形態では、第2の活性剤は、第1の活性剤の前に投与される。実施形態では、第1の活性剤は、第2の活性剤の前に、および第2の活性剤に続いて投与される。施用順序は、活性剤の特性およびそれらの投与方法によって決定されよう。非限定的な例として、第2の活性剤に経皮放出を使用すること（より遅い放出プロファイルを利用すること、および／または初回通過代謝を迂回すること）、ならびにより迅速な放出を誘発するために第1の活性剤に静脈内注射を使用することが有益であるが、両活性剤がそれぞれの治療効果を同時に誘発することが望ましい場合、当業者によって理解されるように、後に第1の活性剤を注射する前に、第2の活性剤を含有する経皮溶液を最初に施用することが必要となり得る。

50

【0868】

実施形態では、別個の施用は、その非限定的な例として経口固体剤形および経口液体剤形が挙げられる、経口投与手段を介した第1の活性剤の投与、ならびにその非限定的な例として経口固体剤形および経口液体剤形が挙げられる経口投与手段；舌下、頬側、静脈内、動脈内、腹腔内、骨内、筋肉内、髄腔内、脳室内、直腸、膣、眼、鼻、皮膚、局所、耳、皮下、または経皮投与手段のいずれかを介した第2の活性剤の投与を含み得る。

【0869】

実施形態では、別個の施用は、舌下投与を介した第1の活性剤の投与、ならびにその非限定的な例として経口固体剤形および経口液体剤形が挙げられる経口投与手段；舌下、頬側、静脈内、動脈内、腹腔内、骨内、筋肉内、髄腔内、脳室内、直腸、膣、眼、鼻、皮膚、局所、耳、皮下、または経皮投与手段のいずれかを介した第2の活性剤の投与を含み得る。

10

【0870】

実施形態では、別個の施用は、頬側投与を介した第1の活性剤の投与、ならびにその非限定的な例として経口固体剤形および経口液体剤形が挙げられる経口投与手段；舌下、頬側、静脈内、動脈内、腹腔内、骨内、筋肉内、髄腔内、脳室内、直腸、膣、眼、鼻、皮膚、局所、耳、皮下、または経皮投与手段のいずれかを介した第2の活性剤の投与を含み得る。

【0871】

実施形態では、別個の施用は、静脈内注射を介した第1の活性剤の投与、ならびにその非限定的な例として経口固体剤形および経口液体剤形が挙げられる経口投与手段；舌下、頬側、静脈内、動脈内、腹腔内、骨内、筋肉内、髄腔内、脳室内、直腸、膣、眼、鼻、皮膚、局所、耳、皮下、または経皮投与手段のいずれかを介した第2の活性剤の投与を含み得る。

20

【0872】

実施形態では、別個の施用は、動脈内注射を介した第1の活性剤の投与、ならびにその非限定的な例として経口固体剤形および経口液体剤形が挙げられる経口投与手段；舌下、頬側、静脈内、動脈内、腹腔内、骨内、筋肉内、髄腔内、脳室内、直腸、膣、眼、鼻、皮膚、局所、耳、皮下、または経皮投与手段のいずれかを介した第2の活性剤の投与を含み得る。

30

【0873】

実施形態では、別個の施用は、腹腔内注射を介した第1の活性剤の投与、ならびにその非限定的な例として経口固体剤形および経口液体剤形が挙げられる経口投与手段；舌下、頬側、静脈内、動脈内、腹腔内、骨内、筋肉内、髄腔内、脳室内、直腸、膣、眼、鼻、皮膚、局所、耳、皮下、または経皮投与手段のいずれかを介した第2の活性剤の投与を含み得る。

【0874】

実施形態では、別個の施用は、骨内注射を介した第1の活性剤の投与、ならびにその非限定的な例として経口固体剤形および経口液体剤形が挙げられる経口投与手段；舌下、頬側、静脈内、動脈内、腹腔内、骨内、筋肉内、髄腔内、脳室内、直腸、膣、眼、鼻、皮膚、局所、耳、皮下、または経皮投与手段のいずれかを介した第2の活性剤の投与を含み得る。

40

【0875】

実施形態では、別個の施用は、筋肉内注射を介した第1の活性剤の投与、ならびにその非限定的な例として経口固体剤形および経口液体剤形が挙げられる経口投与手段；舌下、頬側、静脈内、動脈内、腹腔内、骨内、筋肉内、髄腔内、脳室内、直腸、膣、眼、鼻、皮膚、局所、耳、皮下、または経皮投与手段のいずれかを介した第2の活性剤の投与を含み得る。

【0876】

実施形態では、別個の施用は、髄腔内注射を介した第1の活性剤の投与、ならびにその

50

非限定的な例として経口固体剤形および経口液体剤形が挙げられる経口投与手段；舌下、頬側、静脈内、動脈内、腹腔内、骨内、筋肉内、髄腔内、脳室内、直腸、膣、眼、鼻、皮膚、局所、耳、皮下、または経皮投与手段のいずれかを介した第２の活性剤の投与を含み得る。

【０８７７】

実施形態では、別個の施用は、脳室内注射を介した第１の活性剤の投与、ならびにその非限定的な例として経口固体剤形および経口液体剤形が挙げられる経口投与手段；舌下、頬側、静脈内、動脈内、腹腔内、骨内、筋肉内、髄腔内、脳室内、直腸、膣、眼、鼻、皮膚、局所、耳、皮下、または経皮投与手段のいずれかを介した第２の活性剤の投与を含み得る。

10

【０８７８】

実施形態では、別個の施用は、直腸投与を介した第１の活性剤の投与、ならびにその非限定的な例として経口固体剤形および経口液体剤形が挙げられる経口投与手段；舌下、頬側、静脈内、動脈内、腹腔内、骨内、筋肉内、髄腔内、脳室内、直腸、膣、眼、鼻、皮膚、局所、耳、皮下、または経皮投与手段のいずれかを介した第２の活性剤の投与を含み得る。

【０８７９】

実施形態では、別個の施用は、膣投与を介した第１の活性剤の投与、ならびにその非限定的な例として経口固体剤形および経口液体剤形が挙げられる経口投与手段；舌下、頬側、静脈内、動脈内、腹腔内、骨内、筋肉内、髄腔内、脳室内、直腸、膣、眼、鼻、皮膚、局所、耳、皮下、または経皮投与手段のいずれかを介した第２の活性剤の投与を含み得る。

20

【０８８０】

実施形態では、別個の施用は、眼投与を介した第１の活性剤の投与、ならびにその非限定的な例として経口固体剤形および経口液体剤形が挙げられる経口投与手段；舌下、頬側、静脈内、動脈内、腹腔内、骨内、筋肉内、髄腔内、脳室内、直腸、膣、眼、鼻、皮膚、局所、耳、皮下、または経皮投与手段のいずれかを介した第２の活性剤の投与を含み得る。

【０８８１】

実施形態では、別個の施用は、経鼻投与を介した第１の活性剤の投与、ならびにその非限定的な例として経口固体剤形および経口液体剤形が挙げられる経口投与手段；舌下、頬側、静脈内、動脈内、腹腔内、骨内、筋肉内、髄腔内、脳室内、直腸、膣、眼、鼻、皮膚、局所、耳、皮下、または経皮投与手段のいずれかを介した第２の活性剤の投与を含み得る。

30

【０８８２】

実施形態では、別個の施用は、皮膚投与を介した第１の活性剤の投与、ならびにその非限定的な例として経口固体剤形および経口液体剤形が挙げられる経口投与手段；舌下、頬側、静脈内、動脈内、腹腔内、骨内、筋肉内、髄腔内、脳室内、直腸、膣、眼、鼻、皮膚、局所、耳、皮下、または経皮投与手段のいずれかを介した第２の活性剤の投与を含み得る。

40

【０８８３】

実施形態では、別個の施用は、局所投与を介した第１の活性剤の投与、ならびにその非限定的な例として経口固体剤形および経口液体剤形が挙げられる経口投与手段；舌下、頬側、静脈内、動脈内、腹腔内、骨内、筋肉内、髄腔内、脳室内、直腸、膣、眼、鼻、皮膚、局所、耳、皮下、または経皮投与手段のいずれかを介した第２の活性剤の投与を含み得る。

【０８８４】

実施形態では、別個の施用は、耳投与を介した第１の活性剤の投与、ならびにその非限定的な例として経口固体剤形および経口液体剤形が挙げられる経口投与手段；舌下、頬側、静脈内、動脈内、腹腔内、骨内、筋肉内、髄腔内、脳室内、直腸、膣、眼、鼻、皮膚、

50

局所、耳、皮下、または経皮投与手段のいずれかを介した第2の活性剤の投与を含み得る。

【0885】

実施形態では、別個の施用は、皮下投与を介した第1の活性剤の投与、ならびにその非限定的な例として経口固体剤形および経口液体剤形が挙げられる経口投与手段；舌下、頬側、静脈内、動脈内、腹腔内、骨内、筋肉内、髄腔内、脳室内、直腸、膣、眼、鼻、皮膚、局所、耳、皮下、または経皮投与手段のいずれかを介した第2の活性剤の投与を含み得る。

【0886】

実施形態では、別個の施用は、経皮投与を介した第1の活性剤の投与、ならびにその非限定的な例として経口固体剤形および経口液体剤形が挙げられる経口投与手段；舌下、頬側、静脈内、動脈内、腹腔内、骨内、筋肉内、髄腔内、脳室内、直腸、膣、眼、鼻、皮膚、局所、耳、皮下、または経皮投与手段のいずれかを介した第2の活性剤の投与を含み得る。

【0887】

実施形態では、別個の施用は、当業者によって有効であると知られている投与方法を介した第1の活性剤の投与、および当業者によって有効であると知られている投与方法を介した第2の活性剤の投与を含み得る。

【0888】

J. 投与方法

上述のように、開示されたエンタクトゲン組み合わせは、経腸手段または非経口手段を介して投与され得、経腸手段としては、それだけに限らないが、経口固体剤形および経口液体剤形、舌下、直腸、および頬側投与が挙げられ；非経口投与手段としては、当業者に公知の他の等価な手段に加えて、それだけに限らないが、静脈内、動脈内、腹腔内、骨内、筋肉内、髄腔内、脳室内、膣、眼、鼻、皮膚、局所、耳、経皮、および皮下投与が挙げられる。

【0889】

「投与する (administering)」または「投与 (administration)」という用語は、処置または予防される疾患または状態に罹患しているか、またはそのリスクがある対象に開示された化合物または組成物を提供することを広く指し得る。本明細書では、「対象 (subject)」、「使用者 (user)」、「患者 (patient)」、および「個体 (individual)」は互換的に使用され、任意の哺乳動物、好ましくはヒトを指す。このような用語には、本明細書に記載される化合物、組成物、もしくは方法が有効であり得る適応症を有する者、または別の方法で本発明によって利益を得ることができる者が含まれる。一般に、本発明の化合物、組成物、および方法の全ては、全ての個体に機能すると理解されるが、個体差が予想され、理解されるであろう。

【0890】

「投与経路 (route of administration)」は、化合物または組成物が体内に取り込まれる経路、またはそれが身体に対して効果を及ぼす経路であり得るか、またはこれを含み得る。例えば、経腸投与には、消化管のいずれかの部分を伴う投与が含まれる。例としては、それだけに限らないが、錠剤、カプセル剤、または滴剤として製剤化され得；胃栄養チューブ、十二指腸栄養チューブ、直腸投与、または胃瘻造設術によって投与され得、経口固体剤形および経口液体剤形を含む、口による（経口）投与が挙げられる。非経口投与としては、それだけに限らないが、静脈内（静脈内への）、例えば多くの薬物、完全腸外栄養動脈内（動脈内への）、例えば血管攣縮の処置における血管拡張薬および血栓症を処置するための血栓溶解薬；骨内注入（髄腔内への）、筋肉内、脳内（脳実質内への）、脳室内（脳室系内への）、髄腔内（脊柱管内への注射）、耳（耳を通した）、眼（眼を通した）、膣、および皮下（皮膚の下への）を含む、消化管を伴わない任意の手段からの投与が挙げられる。実施形態では、非経口投与は、舌下投与およ

10

20

30

40

50

び／または頬側投与を含み得る。これらのうち、骨内注入は、骨髄が静脈系に直接流れ込むので、事実上、間接的な静脈内アクセスである。骨内注入は、静脈内アクセスが困難な場合、救急医療および小児科における薬物および流体に時折使用され得る。実施形態では、非経口投与は、腹腔内注射またはIP注射を含み得る。本明細書において、「腹腔内注射 (intraperitoneal injection)」または「IP注射 (IP injection)」は、腹膜 (体腔) 内への物質の注射を指し得る。IP注射は、ヒトよりも動物に施用されることが多い。一般に、大量の血液置換液が必要な場合、または低血圧もしくは他の問題が静脈内注射に適した血管の使用を妨げる場合、IP注射が好まれ得る。

【0891】

実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせは、経鼻または経口で；例えば、経口固体剤形および／もしくは経口液体剤形で；鼻腔スプレーもしくは経口吸入器を使用して、吸入を介して；ネブライザーからの噴霧化を介して；または頬側／舌下で対象に投与され得る。

【0892】

実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせは、注射を介して対象に投与され得、注射には、それだけに限らないが、皮下、筋肉内、静脈内、髄腔内、腹腔内、骨内、脳室内、または動脈内が含まれる。

【0893】

実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせは、経皮施用を介して対象に投与され得る。実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせは、局所施用を介して対象に投与され得る。実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせは、対象に直腸投与され得る。実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせは、対象に腔投与され得る。実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせは、対象に眼投与され得る。実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせは、対象に耳投与され得る。

【0894】

実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせは、経腸手段を介して対象に投与され得、前述したように、「経腸手段 (enteral means)」または「経腸投与手段 (enteral administration means)」には、それだけに限らないが、経口固体剤形および経口液体剤形、舌下、直腸、および頬側投与手段が含まれる。

【0895】

実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせは、非経口手段を介して対象に投与され得、前述したように、「非経口手段 (parenteral means)」または「非経口投与手段 (parenteral administration means)」には、それだけに限らないが、静脈内、動脈内、腹腔内、骨内、筋肉内、髄腔内、脳室内、直腸、眼、鼻、皮膚、局所、耳、経皮、および皮下投与手段が含まれる。

【0896】

実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせは、投与手段の組み合わせを介して対象に投与され得る。実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせは、1つまたは複数の経腸投与手段を介して対象に投与され得る。実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせは、1つまたは複数の非経口投与手段を介して対象に投与され得る。実施形態では、開示された医薬組成物は、少なくとも1つの経腸投与手段および少なくとも1つの非経口投与手段を介して対象に投与され得る。一部の実施形態では、当業者に公知の等価な投与経路が利用される。

【0897】

本開示の範囲内の組成物は、オープンエンドであると理解されるべきであり、追加の活性剤または不活性剤および成分を含み得る。開示された方法に使用される化合物の投与のために使用される製剤の種類は、一般に、使用される化合物、投与経路および化合物から所望される薬物動態プロファイルの種類、ならびに患者の状態によって決定され得る。上

10

20

30

40

50

記実施形態および実施形態のクラスのいずれかを組み合わせて追加の実施形態を形成することができることは容易に理解されよう。

【0898】

K. 投薬量

本発明は、治療有効量の開示された医薬組成物を哺乳動物、好ましくはヒトにおいて使用する方法を提供する。このような方法には、CNS障害を処置する方法、ならびに健康な個体におけるものを含む、精神衛生および精神機能を改善する方法が含まれる。

【0899】

「有効量 (effective amount)」、「治療有効量 (therapeutically effective amount)」、「治療有効用量 (therapeutically effective dose)」、または「薬理学的有効量 (pharmacologically effective amount)」の医薬組成物の投与は、非毒性であり、任意の医学的処置に伴う合理的なベネフィット／リスク比での性能で所望の治療効果を提供するのに十分な活性剤の量を指し得る。有効量は、その全てが当業者によって容易に決定され得る、処置される対象および疾患状態または求められる健康上の利益、対象の体重および年齢、疾患状態の重症度または求められる健康上の利益の程度、投与様式などに応じて変化するであろう。

【0900】

実施形態では、本明細書に開示されるように、治療有効量の5-HT₂剤、5-HT₇剤、および／またはCB₁剤（それらの薬学的に許容される塩を含む）を、I₁剤（その薬学的に許容される塩を含む）と合わせて含むエンタクトゲン組み合わせが開示される。実施形態では、「剤 (agent)」は、所与の受容体に結合するか、これを遮断するか、これを活性化するか、これを阻害するか、または所与の受容体系における活性に影響を及ぼす（例えば、アロステリック反応を介して）任意の化合物を指し得る。

【0901】

実施形態では、I₁剤（その薬学的に許容される塩を含む）と組み合わせた、治療有効量の5-HT₂剤、5-HT₇剤、および／またはCB₁剤（それらの薬学的に許容される塩を含む）のいずれかを、薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤と合わせて含む医薬組成物が開示される。

【0902】

実施形態では、5-HT₂剤は、1-メチルサイロシン、2C-B-FLY、5-MeO-AMT、AL-37350A、CP 809101、DALT、DOB、DOET、DOHx、MEM、CPP、NBOH-2C-CN、TCB-2、またはWAY 161503であり得る。

【0903】

実施形態では、5-HT₇剤は、5-CT、5-MeO-DALT、5-MeO-DMT、5-MeO-MIPT、AGH-192、AGH-107、AMT、アリピプラゾール、AS-19、E-55888、LSD、LP-211、またはLP-44であり得る。

【0904】

実施形態では、CB₁受容体剤は、2-AGE、A-834、735、ACEA、AZ-11713908、AZD-1940、CBN、CP-47497、CP55940、HU-210、JWH-007、JWH-051、JWH-146、JWH-176、JWH-200、JWH-398、Org 28611、リモナバン、THC、WIN 55,212-2、またはXLR11であり得る。

【0905】

実施形態では、I₁剤は、アグマチン、BDBM50091347、クロニジン、グアンファシン、mCPP、MDMA、メマンチン、モキシニジン、ナファゾリン、オキシメタゾリン、リルメニジン、テトリゾリン、チザニジン、またはトロニジンである。

【0906】

実施形態には、治療有効量の、1-メチルサイロシン、2C-B-FLY、5-MeO-AMT、AL-37350A、CP 809101、DALT、DOB、DOET、DOHx、MEM、CPP、NBOH-2C-CN、TCB-2、およびWAY 161503のいずれかを含む5-HT₂剤と；アグマチン、BDBM50091347、クロニジン、グアンファシン、mCPP、MDMA、メマンチン、モキソニジン、ナファゾリン、オキシメタゾリン、リルメニジン、テトリゾリン、チザニジン、またはトロニジンのいずれかを含むI₁剤とを含む治療的組み合わせがある。

【0907】

実施形態には、治療有効量の、5-CT、5-MeO-DALT、5-MeO-DMT、5-MeO-MIPT、AGH-192、AGH-107、AMT、アリピプラゾール、AS-19、E-55888、LSD、LP-211、またはLP-44を含む5-HT₇剤と；アグマチン、BDBM50091347、クロニジン、グアンファシン、mCPP、MDMA、メマンチン、モキソニジン、ナファゾリン、オキシメタゾリン、リルメニジン、テトリゾリン、チザニジン、またはトロニジンのいずれかを含むI₁剤とを含む治療的組み合わせがある。

10

【0908】

実施形態には、治療有効量の、1-メチルサイロシン、2C-B-FLY、5-MeO-AMT、AL-37350A、CP 809101、DALT、DOB、DOET、DOHx、MEM、CPP、NBOH-2C-CN、TCB-2、およびWAY 161503のいずれかを含む5-HT₂剤と；アグマチン、BDBM50091347、クロニジン、グアンファシン、mCPP、MDMA、メマンチン、モキソニジン、ナファゾリン、オキシメタゾリン、リルメニジン、テトリゾリン、チザニジン、またはトロニジンのいずれかを含むI₁剤とを、薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤と合わせて含む医薬組成物がある。

20

【0909】

実施形態には、治療有効量の、5-CT、5-MeO-DALT、5-MeO-DMT、5-MeO-MIPT、AGH-192、AGH-107、AMT、アリピプラゾール、AS-19、E-55888、LSD、LP-211、またはLP-44を含む5-HT₇剤と；アグマチン、BDBM50091347、クロニジン、グアンファシン、mCPP、MDMA、メマンチン、モキソニジン、ナファゾリン、オキシメタゾリン、リルメニジン、テトリゾリン、チザニジン、またはトロニジンのいずれかを含むI₁剤とを、薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤と合わせて含む医薬組成物がある。

30

【0910】

実施形態には、治療有効量の、1-メチルサイロシン、2C-B-FLY、5-MeO-AMT、AL-37350A、CP 809101、DALT、DOB、DOET、DOHx、MEM、CPP、NBOH-2C-CN、TCB-2、およびWAY 161503のいずれかを含む5-HT₂剤と；アグマチン、BDBM50091347、クロニジン、グアンファシン、mCPP、MDMA、メマンチン、モキソニジン、ナファゾリン、オキシメタゾリン、リルメニジン、テトリゾリン、チザニジン、またはトロニジンのいずれかを含むI₁剤と；2-AGE、A-834、735、ACEA、AZ-11713908、AZD-1940、CBN、CP-47497、CP55940、HU-210、JWH-007、JWH-051、JWH-146、JWH-176、JWH-200、JWH-398、Org 28611、リモナバン、THC、WIN 55, 212-2、およびXLR11のいずれかを含むCB₁受容体剤とを含む治療的組み合わせがある。

40

【0911】

実施形態には、治療有効量の、5-CT、5-MeO-DALT、5-MeO-DMT、5-MeO-MIPT、AGH-192、AGH-107、AMT、アリピプラゾール、AS-19、E-55888、LSD、LP-211、またはLP-44を含む5-HT₇剤と；アグマチン、BDBM50091347、クロニジン、グアンファシン、mC

50

PP、MDMA、メマンチン、モキシニジン、ナファゾリン、オキシメタゾリン、リルメニジン、テトリゾリン、チザニジン、またはトロニジンのいずれかを含むI₁剤と；2-AGE、A-834、735、ACEA、AZ-11713908、AZD-1940、CBN、CP-47497、CP55940、HU-210、JWH-007、JWH-051、JWH-146、JWH-176、JWH-200、JWH-398、Org 28611、リモナバン、THC、WIN 55, 212-2、およびXLR11のいずれかを含むCB₁受容体剤とを含む治療的組み合わせがある。

【0912】

実施形態には、治療有効量の、1-メチルサイロシン、2C-B-FLY、5-MeO-AMT、AL-37350A、CP 809101、DAL T、DOB、DOET、DOHx、MEM、CPP、NBOH-2C-CN、TCB-2、およびWAY 161503のいずれかを含む5-HT₂剤と；アグマチン、BDBM50091347、クロニジン、グアンファシン、mCPP、MDMA、メマンチン、モキシニジン、ナファゾリン、オキシメタゾリン、リルメニジン、テトリゾリン、チザニジン、またはトロニジンのいずれかを含むI₁剤と；2-AGE、A-834、735、ACEA、AZ-11713908、AZD-1940、CBN、CP-47497、CP55940、HU-210、JWH-007、JWH-051、JWH-146、JWH-176、JWH-200、JWH-398、Org 28611、リモナバン、THC、WIN 55, 212-2、およびXLR11のいずれかを含むCB₁受容体剤とを、薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤と合わせて含む医薬組成物がある。

【0913】

実施形態には、治療有効量の、5-CT、5-MeO-DAL T、5-MeO-DMT、5-MeO-MIPT、AGH-192、AGH-107、AMT、アリピプラゾール、AS-19、E-55888、LSD、LP-211、またはLP-44を含む5-HT₇剤と；アグマチン、BDBM50091347、クロニジン、グアンファシン、mCPP、MDMA、メマンチン、モキシニジン、ナファゾリン、オキシメタゾリン、リルメニジン、テトリゾリン、チザニジン、またはトロニジンのいずれかを含むI₁剤と；2-AGE、A-834、735、ACEA、AZ-11713908、AZD-1940、CBN、CP-47497、CP55940、HU-210、JWH-007、JWH-051、JWH-146、JWH-176、JWH-200、JWH-398、Org 28611、リモナバン、THC、WIN 55, 212-2、およびXLR11のいずれかを含むCB₁受容体剤とを、薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤と合わせて含む医薬組成物がある。

【0914】

実施形態では、医薬組成物は、他の活性成分または不活性成分を含む。

【0915】

投薬量は、本明細書の教示および当技術分野の一般知識を参照することによって知られるであろうが、一部の実施形態では、本発明の実施に有用であり得る特定の例示的な投薬量を参照のために以下に列挙する。開示されたエンタクトゲン組み合わせが、以下の例示的な投与経路の代わりに、代替投与形態のために製剤化された以下の化合物を含む場合、総ミリグラム、マイクログラム、mg/kg、μg/kg、または他の適用可能な量による用量の決定が、このような用量の計算または変換に関する本明細書の教示および当技術分野における一般的な知識を使用して、当業者の実施によって行われることは容易に理解されよう。以下に明記しない限り、列挙した用量は、最も一般的な投与経路に関するものである。

【0916】

実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせが、例えば、LSDを含む場合、それは、単回用量が（mg投薬量で）25 μg以下（10 μg以下、5 μg以下、1 μg以下、および0.5 μg以下の用量を含む）、少なくとも25 μg、少なくとも30 μg、少なくとも35 μg、少なくとも40 μg、少なくとも45 μg、少なくとも50 μg

、少なくとも55 μg 、少なくとも60 μg 、少なくとも65 μg 、少なくとも70 μg 、少なくとも75 μg 、少なくとも80 μg 、少なくとも85 μg 、少なくとも90 μg 、少なくとも95 μg 、少なくとも100 μg 、少なくとも105 μg 、少なくとも110 μg 、少なくとも115 μg 、少なくとも120 μg 、少なくとも125 μg 、少なくとも130 μg 、少なくとも135 μg 、少なくとも140 μg 、少なくとも145 μg 、少なくとも150 μg 、少なくとも155 μg 、少なくとも160 μg 、少なくとも165 μg 、少なくとも170 μg 、少なくとも175 μg 、少なくとも180 μg 、少なくとも185 μg 、少なくとも190 μg 、少なくとも195 μg 、少なくとも200 μg 、少なくとも225 μg 、少なくとも250 μg 、およびこれらの範囲内の量となるような量で存在し得る。実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせが、例えば、LSDを含む場合、それは、単回用量が（マイクログラム投薬量で）250 μg 超（少なくとも275 μg 、少なくとも300 μg 、または少なくとも350 μg を含む）となるような量で存在し得る。

10

【0917】

実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせが、例えば、モキシニジンを含む場合、それは、単回用量が（mg 投薬量で）0.2 mg 以下（0.19 以下、0.18 mg 以下、0.17 mg 以下、0.16 mg 以下、0.15 mg 以下、0.14 mg 以下、0.13 mg 以下、0.12 mg 以下、0.11 mg 以下、0.1 mg 以下、0.09 mg 以下、0.08 mg 以下、0.07 mg 以下、0.06 mg 以下、0.05 mg 以下、0.04 mg 以下、0.03 mg 以下、0.02 mg 以下、0.01 mg 以下、0.005 mg 以下、0.001 mg 以下の用量を含む）、少なくとも0.21 mg、少なくとも0.22 mg、少なくとも0.23 mg、少なくとも0.24 mg、少なくとも0.25 mg、少なくとも0.26 mg、少なくとも0.27 mg、少なくとも0.28 mg、少なくとも0.29 mg、少なくとも0.3 mg、少なくとも0.31 mg、少なくとも0.32 mg、少なくとも0.33 mg、少なくとも0.34 mg、少なくとも0.35 mg、少なくとも0.36 mg、少なくとも0.37 mg、少なくとも0.38 mg、少なくとも0.39 mg、少なくとも0.4 mg、およびこれらの範囲内の量となるような量で存在し得る。実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせが、例えば、モキシニジンを含む場合、それは、単回用量が（mg 投薬量で）0.4 mg 超（少なくとも0.5 mg、少なくとも0.75 mg、少なくとも0.9 mg、または少なくとも1 mg を含む）となるような量で存在し得る。

20

30

【0918】

実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせが、例えば、クロニジンを含む場合、それは、単回用量が（mg 投薬量で）0.5 mg 以下（0.4 以下、0.3 mg 以下、0.2 mg 以下、0.1 mg 以下、0.09 mg 以下、0.08 mg 以下、0.07 mg 以下、0.06 mg 以下、0.05 mg 以下、0.04 mg 以下、0.03 mg 以下、0.02 mg 以下、0.01 mg 以下、0.005 mg 以下、0.001 mg 以下の用量を含む）、少なくとも0.5 mg、少なくとも0.6 mg、少なくとも0.7 mg、少なくとも0.8 mg、少なくとも0.9 mg、少なくとも1 mg、少なくとも1.1 mg、少なくとも1.2 mg、少なくとも1.3 mg、少なくとも1.4 mg、少なくとも1.5 mg、少なくとも1.6 mg、少なくとも1.7 mg、少なくとも1.8 mg、少なくとも1.9 mg、少なくとも2 mg、少なくとも2.1 mg、少なくとも2.2 mg、少なくとも2.3 mg、少なくとも2.4 mg、少なくとも2.5 mg、少なくとも2.6 mg、少なくとも2.7 mg、少なくとも2.8 mg、少なくとも2.9 mg、少なくとも3 mg、少なくとも3.1 mg、少なくとも3.2 mg、少なくとも3.3 mg、少なくとも3.4 mg、少なくとも3.5 mg、少なくとも3.6 mg、少なくとも3.7 mg、少なくとも3.8 mg、少なくとも3.9 mg、少なくとも4 mg、およびそれらの間の値となるような量で存在し得る。実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせが、例えば、クロニジンを含む場合、それは、単回用量が（mg 投薬量で）4 mg 超（少なくとも5 mg または少なくとも7 mg を含む）となるような量で存在し得る。実施形

40

50

態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせが、例えば、クロニジンを含む場合、それは、単回用量が約0.2mgとなるような量で存在し得る。

【0919】

実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせが、例えば、DOB、グアンファシン、リルメニジン、またはトロニジンを含む場合、それは、単回用量が（mg投薬量で）0.1mg以下（0.07mg以下、0.05mg以下、0.01mg以下、および0.005mg以下の用量を含む）、少なくとも0.1mg、少なくとも0.2mg、少なくとも0.3mg、少なくとも0.4mg、少なくとも0.5mg、少なくとも0.6mg、少なくとも0.7mg、少なくとも0.8mg、少なくとも0.9mg、少なくとも1mg、少なくとも1.1mg、少なくとも1.2mg、少なくとも1.3mg、少なくとも1.4mg、少なくとも1.5mg、少なくとも1.6mg、少なくとも1.7mg、少なくとも1.8mg、少なくとも1.9mg、少なくとも2mg、少なくとも2.1mg、少なくとも2.2mg、少なくとも2.3mg、少なくとも2.4mg、少なくとも2.5mg、少なくとも2.6mg、少なくとも2.7mg、少なくとも2.8mg、少なくとも2.9mg、少なくとも3mg、少なくとも3.1mg、少なくとも3.2mg、少なくとも3.3mg、少なくとも3.4mg、少なくとも3.5mg、少なくとも3.6mg、少なくとも3.7mg、少なくとも3.8mg、少なくとも3.9mg、少なくとも4mg、少なくとも4.1mg、少なくとも4.2mg、少なくとも4.3mg、少なくとも4.4mg、少なくとも4.5mg、少なくとも4.6mg、少なくとも4.7mg、少なくとも4.8mg、少なくとも4.9mg、少なくとも5mg、少なくとも5.1mg、少なくとも5.2mg、少なくとも5.3mg、少なくとも5.4mg、少なくとも5.5mg、少なくとも5.6mg、少なくとも5.7mg、少なくとも5.8mg、少なくとも5.9mg、少なくとも6mg、少なくとも6.1mg、少なくとも6.2mg、少なくとも6.3mg、少なくとも6.4mg、少なくとも6.5mg、少なくとも6.6mg、少なくとも6.7mg、少なくとも6.8mg、少なくとも6.9mg、少なくとも7mg、少なくとも7.1mg、少なくとも7.2mg、少なくとも7.3mg、少なくとも7.4mg、少なくとも7.5mg、少なくとも7.6mg、少なくとも7.7mg、少なくとも7.8mg、少なくとも7.9mg、少なくとも8mg、およびこれらの範囲内の量となるような量で存在し得る。実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせが、例えば、DOB、グアンファシン、リルメニジン、またはトロニジンを含む場合、それは、単回用量が（mg投薬量で）8mg超（少なくとも10mg、少なくとも12mg、または少なくとも15mgを含む）となるような量で存在し得る。

10

20

30

【0920】

実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせが、例えば、DOETまたはBDM50091347を含む場合、それは、単回用量が（mg投薬量で）1mg以下（0.5mg以下、0.25mg以下、0.1mg以下、0.05mg以下、0.005mg以下、0.001mg以下、および0.0005mg以下の用量を含む）、少なくとも1.1mg、少なくとも1.2mg、少なくとも1.3mg、少なくとも1.4mg、少なくとも1.5mg、少なくとも1.6mg、少なくとも1.7mg、少なくとも1.8mg、少なくとも1.9mg、少なくとも2mg、少なくとも2.1mg、少なくとも2.2mg、少なくとも2.3mg、少なくとも2.4mg、少なくとも2.5mg、少なくとも2.6mg、少なくとも2.7mg、少なくとも2.8mg、少なくとも2.9mg、少なくとも3mg、少なくとも3.1mg、少なくとも3.2mg、少なくとも3.3mg、少なくとも3.4mg、少なくとも3.5mg、少なくとも3.6mg、少なくとも3.7mg、少なくとも3.8mg、少なくとも3.9mg、少なくとも4mg、少なくとも4.1mg、少なくとも4.2mg、少なくとも4.3mg、少なくとも4.4mg、少なくとも4.5mg、少なくとも4.6mg、少なくとも4.7mg、少なくとも4.8mg、少なくとも4.9mg、少なくとも5mg、少なくとも5.1mg、少なくとも5.2mg、少なくとも5.3mg、少なくとも5.4mg、少なくとも5.5mg

40

50

、少なくとも5.6mg、少なくとも5.7mg、少なくとも5.8mg、少なくとも5.9mg、少なくとも6mg、少なくとも6.1mg、少なくとも6.2mg、少なくとも6.3mg、少なくとも6.4mg、少なくとも6.5mg、少なくとも6.6mg、少なくとも6.7mg、少なくとも6.8mg、少なくとも6.9mg、少なくとも7mg、少なくとも7.1mg、少なくとも7.2mg、少なくとも7.3mg、少なくとも7.4mg、少なくとも7.5mg、少なくとも7.6mg、少なくとも7.7mg、少なくとも7.8mg、少なくとも7.9mg、少なくとも8mg、少なくとも8.1mg、少なくとも8.2mg、少なくとも8.3mg、少なくとも8.4mg、少なくとも8.5mg、少なくとも8.6mg、少なくとも8.7mg、少なくとも8.8mg、少なくとも8.9mg、少なくとも9mg、少なくとも9.5mg、少なくとも10mg、およびこれらの範囲内の量となるような量で存在し得る。実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせが、例えば、DOETまたはBDBM50091347を含む場合、それは、単回用量が（mg投薬量で）10mg超（少なくとも15mgまたは少なくとも20mgを含む）となるような量で存在し得る。

10

【0921】

実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせが、例えば、5-MEO-MiPTを含む場合、それは、単回用量が（ミリグラム（すなわち、「mg」）投薬量で）2mg以下（1.5mg以下、1.25mg以下、1mg以下、0.5mg以下、0.05mg以下、0.01mg以下、および0.005mg以下の用量を含む）、少なくとも2mg、少なくとも2.5mg、少なくとも3mg、少なくとも3.5mg、少なくとも4mg、少なくとも4.5mg、少なくとも5mg、少なくとも5.5mg、少なくとも6mg、少なくとも6.5mg、少なくとも7mg、少なくとも7.5mg、少なくとも8mg、少なくとも8.5mg、少なくとも9mg、少なくとも9.5mg、少なくとも10mg、少なくとも10.5mg、少なくとも11mg、少なくとも11.5mg、少なくとも12mg、少なくとも12.5mg、少なくとも13mg、少なくとも13.5mg、少なくとも14mg、少なくとも14.5mg、少なくとも15mg、少なくとも15.5mg、少なくとも16mg、少なくとも16.5mg、少なくとも17mg、少なくとも17.5mg、少なくとも18mg、少なくとも18.5mg、少なくとも19mg、少なくとも19.5mg、少なくとも20mg、少なくとも20.5mg、少なくとも21mg、少なくとも21.5mg、少なくとも22mg、少なくとも22.5mg、少なくとも23mg、少なくとも23.5mg、少なくとも24mg、少なくとも24.5mg、少なくとも25mg、およびこれらの範囲内の量となるような量で存在し得る。実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせが、例えば、5-MEO-MiPTを含む場合、それは、単回用量が（mg投薬量で）25mg超（少なくとも33mg、少なくとも37mg、または少なくとも40mgを含む）となるような量で存在し得る。

20

30

【0922】

実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせが、例えば、DOHx、5-MeO-DMT、NBOH-2C-CN、CP 809101、TCB-2、1-メチルサイロシン、CPP、WAY 161503、5-MeO-AMT、AL-37350A、5-CT、AGH-192、AGH-107、AS-19、LP-211、LP-44、A-834、735、AZ-11713908、AZD-1940、CP-47497、CP55940、HU-210、JWH-007、JWH-051、JWH-146、JWH-176、JWH-200、JWH-398、Org 28611、2C-B-FLY、またはWIN 55, 212-2を含む場合、それは、単回用量が（mg投薬量で）1mg以下（0.5mg以下、0.25mg以下、0.1mg以下、0.05mg以下、0.005mg以下、0.001mg以下、および0.0005mg以下の用量を含む）、少なくとも1mg、少なくとも1.5mg、少なくとも2mg、少なくとも2.5mg、少なくとも3mg、少なくとも3.5mg、少なくとも4mg、少なくとも4.5mg、少なくとも5mg、少なくとも5.5mg、少なくとも6mg、少なくとも6.5mg、少なくとも7mg、少なくとも7.5mg、少なくとも8mg、少なくとも8.5mg、

40

50

少なくとも9mg、少なくとも9.5mg、少なくとも10mg、少なくとも10.5mg、少なくとも11mg、少なくとも11.5mg、少なくとも12mg、少なくとも12.5mg、少なくとも13mg、少なくとも13.5mg、少なくとも14mg、少なくとも14.5mg、少なくとも15mg、少なくとも15.5mg、少なくとも16mg、少なくとも16.5mg、少なくとも17mg、少なくとも17.5mg、少なくとも18mg、少なくとも18.5mg、少なくとも19mg、少なくとも19.5mg、少なくとも20mg、少なくとも20.5mg、少なくとも21mg、少なくとも21.5mg、少なくとも22mg、少なくとも22.5mg、少なくとも23mg、少なくとも23.5mg、少なくとも24mg、少なくとも24.5mg、少なくとも25mg、少なくとも25.5mg、少なくとも26mg、少なくとも26.5mg、少なくとも27mg、少なくとも27.5mg、少なくとも28mg、少なくとも28.5mg、少なくとも29mg、少なくとも29.5mg、少なくとも30mg、およびこれらの範囲内の量となるような量で存在し得る。実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせが、例えば、OHx、5-MeO-DMT、NBOH-2C-CN、CP 809101、TCB-2、1-メチルサイロシン、CPP、WAY 161503、5-MeO-AMT、AL-37350A、5-CT、AGH-192、AGH-107、AS-19、LP-211、LP-44、A-834、735、AZ-11713908、AZD-1940、CP-47497、CP55940、HU-210、JWH-007、JWH-051、JWH-146、JWH-176、JWH-200、JWH-398、Org 28611、2C-B-FLY、またはWIN 55, 212-2を含む場合、それは、単回用量が（mg投薬量で）35mg超（少なくとも40mgまたは少なくとも50mgを含む）となるような量で存在し得る。

10

20

30

40

50

【0923】

実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせが、例えば、MEM、5-MeO-DALT、メマンチン、またはチザニジンを含む場合、それは、単回用量が（mg投薬量で）5mg以下（4.5mg以下、4mg以下、3.5mg以下、3mg以下、2.5mg以下、2mg以下、1.5mg以下、1mg以下、0.5mg以下の用量を含む）、少なくとも5mg、少なくとも6mg、少なくとも7mg、少なくとも8mg、少なくとも9mg、少なくとも10mg、少なくとも11mg、少なくとも12mg、少なくとも13mg、少なくとも14mg、少なくとも15mg、少なくとも16mg、少なくとも17mg、少なくとも18mg、少なくとも19mg、少なくとも20mg、少なくとも21mg、少なくとも22mg、少なくとも23mg、少なくとも24mg、少なくとも25mg、少なくとも26mg、少なくとも27mg、少なくとも28mg、少なくとも29mg、少なくとも30mg、少なくとも31mg、少なくとも32mg、少なくとも33mg、少なくとも34mg、少なくとも35mg、少なくとも36mg、少なくとも37mg、少なくとも38mg、少なくとも39mg、少なくとも40mg、少なくとも41mg、少なくとも42mg、少なくとも43mg、少なくとも44mg、少なくとも45mg、少なくとも46mg、少なくとも47mg、少なくとも48mg、少なくとも49mg、少なくとも50mg、少なくとも51mg、少なくとも52mg、少なくとも53mg、少なくとも54mg、少なくとも55mg、少なくとも56mg、少なくとも57mg、少なくとも58mg、少なくとも59mg、少なくとも60mg、少なくとも61mg、少なくとも62mg、少なくとも63mg、少なくとも64mg、少なくとも65mg、少なくとも66mg、少なくとも67mg、少なくとも68mg、少なくとも69mg、少なくとも70mg、少なくとも71mg、少なくとも72mg、少なくとも73mg、少なくとも74mg、少なくとも75mg、およびこれらの範囲内の量となるような量で存在し得る。実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせが、例えば、MEM、5-MeO-DALT、メマンチン、またはチザニジンを含む場合、それは、単回用量が（mg投薬量で）75mg超（少なくとも85mg、少なくとも90mg、または少なくとも100mgを含む）となるような量で存在し得る。

【0924】

実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせが、例えば、mC P PまたはMDMAを含む場合、それは、単回用量が（mg投薬量で）15mg以下（10mg以下、5mg以下、1mg以下、および0.5mg以下の用量を含む）、少なくとも15mg、少なくとも20mg、少なくとも25mg、少なくとも30mg、少なくとも35mg、少なくとも40mg、少なくとも45mg、少なくとも50mg、少なくとも55mg、少なくとも60mg、少なくとも65mg、少なくとも70mg、少なくとも75mg、少なくとも80mg、少なくとも85mg、少なくとも90mg、少なくとも95mg、少なくとも100mg、少なくとも105mg、少なくとも110mg、少なくとも115mg、少なくとも120mg、少なくとも125mg、少なくとも130mg、少なくとも135mg、少なくとも140mg、少なくとも145mg、少なくとも150mg、少なくとも155mg、少なくとも160mg、少なくとも165mg、少なくとも170mg、少なくとも175mg、およびこれらの範囲内の量となるような量で存在し得る。実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせが、例えば、mC P PまたはMDMAを含む場合、それは、単回用量が（mg投薬量で）175mg超（少なくとも200mg、少なくとも225mg、または少なくとも250mgを含む）となるような量で存在し得る。

10

20

30

40

50

【0925】

実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせが、例えば、DAL T、AM T、アリピプラゾール、E-55888、2-AGE、ACEA、CBN、リモナバン、THC、またはXLR-11を含む場合、それは、単回用量が（mg投薬量で）25mg以下（10mg以下、5mg以下、1mg以下、および0.5mg以下の用量を含む）、少なくとも25mg、少なくとも30mg、少なくとも35mg、少なくとも40mg、少なくとも45mg、少なくとも50mg、少なくとも55mg、少なくとも60mg、少なくとも65mg、少なくとも70mg、少なくとも75mg、少なくとも80mg、少なくとも85mg、少なくとも90mg、少なくとも95mg、少なくとも100mg、少なくとも105mg、少なくとも110mg、少なくとも115mg、少なくとも120mg、少なくとも125mg、少なくとも130mg、少なくとも135mg、少なくとも140mg、少なくとも145mg、少なくとも150mg、少なくとも155mg、少なくとも160mg、少なくとも165mg、少なくとも170mg、少なくとも175mg、少なくとも180mg、少なくとも185mg、少なくとも190mg、少なくとも195mg、少なくとも200mg、少なくとも225mg、少なくとも250mg、およびこれらの範囲内の量となるような量で存在し得る。実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせが、例えば、DAL T、AM T、アリピプラゾール、E-55888、2-AGE、ACEA、CBN、リモナバン、THC、またはXLR-11を含む場合、それは、単回用量が（mg投薬量で）250mg超（少なくとも275mg、少なくとも300mg、または少なくとも350mgを含む）となるような量で存在し得る。

【0926】

実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせが、例えば、アグマチンを含む場合、それは、単回用量が（mg投薬量で）300mg以下（200mg以下、150mg以下、100mg以下、および50mg以下の用量を含む）、少なくとも300mg、少なくとも310mg、少なくとも320mg、少なくとも330mg、少なくとも340mg、少なくとも350mg、少なくとも360mg、少なくとも370mg、少なくとも380mg、少なくとも390mg、少なくとも400mg、少なくとも410mg、少なくとも420mg、少なくとも430mg、少なくとも440mg、少なくとも450mg、少なくとも460mg、少なくとも470mg、少なくとも480mg、少なくとも490mg、少なくとも500mg、少なくとも510mg、少なくとも520mg、少なくとも530mg、少なくとも540mg、少なくとも550mg、少なくとも560mg、少なくとも570mg、少なくとも580mg、少なくとも590mg、少なくとも600mg、少なくとも610mg、少なくとも620mg、少なくとも630mg、少なくとも640mg、少なくとも650mg、少なくとも660mg、少なくとも

670mg、少なくとも680mg、少なくとも690mg、少なくとも700mg、およびこれらの範囲内の量となるような量で存在し得る。実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせが、例えば、アグマチンを含む場合、それは、単回用量が(mg投薬量で)700mg超(少なくとも750mg、少なくとも800mg、または少なくとも850mgを含む)となるような量で存在し得る。

【0927】

実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせが、例えば、ナファゾリンを含む場合、単回投薬量は、必要に応じて3~4時間ごとに結膜嚢に1~2滴の0.1%溶液を含む。本発明に関連して、単一液滴は62 μ L~80 μ Lを送達することが理解される。したがって、単回用量は62 μ L~160 μ Lであり、最大1日量は372 μ L~1,280 μ Lである(Hakimら、2016)。したがって、実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせが、例えば、ナファゾリンを含む場合、単回投薬量は、100 μ L以下(90 μ L以下、70 μ L以下、50 μ L以下、25 μ L以下、10 μ L以下を含む)、少なくとも100 μ L、少なくとも110 μ L、少なくとも120 μ L、少なくとも130 μ L、少なくとも140 μ L、少なくとも150 μ L、少なくとも160 μ L、少なくとも170 μ L、少なくとも180 μ L、少なくとも190 μ L、少なくとも200 μ L、少なくとも210 μ L、少なくとも220 μ L、少なくとも230 μ L、少なくとも240 μ L、少なくとも250 μ L、少なくとも260 μ L、少なくとも270 μ L、少なくとも280 μ L、少なくとも290 μ L、少なくとも300 μ L、少なくとも310 μ L、少なくとも320 μ L、少なくとも330 μ L、少なくとも340 μ L、少なくとも350 μ L、およびこれらの範囲内の量を含む。実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせが、例えば、ナファゾリンを含む場合、それは、単回用量が350 μ L超(少なくとも375 μ L、少なくとも400 μ L、または少なくとも450 μ Lを含む)となるような量で存在し得る。実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせが、例えば、経口投与などの代替投与形態のために製剤化されたナファゾリンを含む場合、総mg量またはmg/kg量による投薬量の決定は当業者の実施によって行われるであろう。このような実施形態では、用量は(mg投薬量で)0.3mg以下(0.2mg以下、0.1mg以下、0.09mg以下、0.08mg以下、0.07mg以下、0.06mg以下、0.05mg以下、0.04mg以下、0.03mg以下、0.02mg以下、0.01mg以下、0.005mg以下、0.001mg以下の用量を含む)、少なくとも0.3mg、少なくとも0.4mg、少なくとも0.5mg、少なくとも0.6mg、少なくとも0.7mg、少なくとも0.8mg、少なくとも0.9mg、少なくとも1mg、少なくとも1.1mg、少なくとも1.2mg、少なくとも1.3mg、少なくとも1.4mg、少なくとも1.5mg、少なくとも1.6mg、少なくとも1.7mg、少なくとも1.8mg、少なくとも1.9mg、少なくとも2mg、少なくとも2.1mg、少なくとも2.2mg、少なくとも2.3mg、少なくとも2.4mg、少なくとも2.5mg、少なくとも2.6mg、少なくとも2.7mg、少なくとも2.8mg、少なくとも2.9mg、少なくとも3mg、少なくとも3.1mg、少なくとも3.2mg、少なくとも3.3mg、少なくとも3.4mg、少なくとも3.5mg、およびそれらの間の値である。

【0928】

実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせが、例えば、オキシメタゾリンを含む場合、単回投薬量は、10時間~12時間ごとに各鼻孔に2~3滴または2~3スプレーの0.05%溶液を含み、最大用量は、24時間の期間に2回対象に投与される上述の単回用量である。本発明に関連して、単一液滴、または直立位置からのボトルの単一スプレーは62 μ L~80 μ Lを送達することが理解される。したがって、単回用量は124 μ L~240 μ Lである(Hakimら、2016)。したがって、実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせが、例えば、オキシメタゾリンを含む場合、単回投薬量は、100 μ L以下(90 μ L以下、70 μ L以下、50 μ L以下、25 μ L以下、10 μ L以下を含む)、少なくとも100 μ L、少なくとも110 μ L、少なくとも120

μL 、少なくとも $130\mu\text{L}$ 、少なくとも $140\mu\text{L}$ 、少なくとも $150\mu\text{L}$ 、少なくとも $160\mu\text{L}$ 、少なくとも $170\mu\text{L}$ 、少なくとも $180\mu\text{L}$ 、少なくとも $190\mu\text{L}$ 、少なくとも $200\mu\text{L}$ 、少なくとも $210\mu\text{L}$ 、少なくとも $220\mu\text{L}$ 、少なくとも $230\mu\text{L}$ 、少なくとも $240\mu\text{L}$ 、少なくとも $250\mu\text{L}$ 、少なくとも $260\mu\text{L}$ 、少なくとも $270\mu\text{L}$ 、少なくとも $280\mu\text{L}$ 、少なくとも $290\mu\text{L}$ 、少なくとも $300\mu\text{L}$ 、少なくとも $310\mu\text{L}$ 、少なくとも $320\mu\text{L}$ 、少なくとも $330\mu\text{L}$ 、少なくとも $340\mu\text{L}$ 、少なくとも $350\mu\text{L}$ 、およびこれらの範囲内の量を含む。実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせが、例えば、オキシメタゾリンを含む場合、それは、単回用量が $350\mu\text{L}$ 超（少なくとも $375\mu\text{L}$ 、少なくとも $400\mu\text{L}$ 、または少なくとも $450\mu\text{L}$ を含む）となるような量で存在し得る。実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせが、例えば、経口投与などの代替投与形態のために製剤化されたオキシメタゾリンを含む場合、総 mg 量または mg/kg 量による投薬量の決定は当業者の実施によって行われるであろう。このような実施形態では、用量は（ mg 投薬量で） 0.5mg 以下（ 0.4mg 以下、 0.3mg 以下、 0.2mg 以下、 0.1mg 以下、 0.09mg 以下、 0.08mg 以下、 0.07mg 以下、 0.06mg 以下、 0.05mg 以下、 0.04mg 以下、 0.03mg 以下、 0.02mg 以下、 0.01mg 以下、 0.005mg 以下、 0.001mg 以下の用量を含む）、少なくとも 0.5mg 、少なくとも 0.6mg 、少なくとも 0.7mg 、少なくとも 0.8mg 、少なくとも 0.9mg 、少なくとも 1mg 、少なくとも 1.1mg 、少なくとも 1.2mg 、少なくとも 1.3mg 、少なくとも 1.4mg 、少なくとも 1.5mg 、少なくとも 1.6mg 、少なくとも 1.7mg 、少なくとも 1.8mg 、少なくとも 1.9mg 、少なくとも 2mg 、少なくとも 2.1mg 、少なくとも 2.2mg 、少なくとも 2.3mg 、少なくとも 2.4mg 、少なくとも 2.5mg 、少なくとも 2.6mg 、少なくとも 2.7mg 、少なくとも 2.8mg 、少なくとも 2.9mg 、少なくとも 3mg 、少なくとも 3.1mg 、少なくとも 3.2mg 、少なくとも 3.3mg 、少なくとも 3.4mg 、少なくとも 3.5mg 、少なくとも 3.6mg 、少なくとも 3.7mg 、少なくとも 3.8mg 、少なくとも 3.9mg 、少なくとも 4mg 、およびそれらの間の値である。

10

20

30

40

50

【0929】

実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせが、例えば、テトリゾリンを含む場合、単回投薬量は、1日最大4回の各眼に1～2滴の 0.05% 溶液を含む。本発明に関連して、単一液滴は $62\mu\text{L}$ ～ $80\mu\text{L}$ を送達することが理解される。したがって、単回用量は $62\mu\text{L}$ ～ $160\mu\text{L}$ であり、最大1日量は $248\mu\text{L}$ ～ $640\mu\text{L}$ である（Hakimら、2016）。したがって、実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせが、例えば、テトリゾリンを含む場合、単回投薬量は、 $100\mu\text{L}$ 以下（ $90\mu\text{L}$ 以下、 $70\mu\text{L}$ 以下、 $50\mu\text{L}$ 以下、 $25\mu\text{L}$ 以下、 $10\mu\text{L}$ 以下を含む）、少なくとも $100\mu\text{L}$ 、少なくとも $110\mu\text{L}$ 、少なくとも $120\mu\text{L}$ 、少なくとも $130\mu\text{L}$ 、少なくとも $140\mu\text{L}$ 、少なくとも $150\mu\text{L}$ 、少なくとも $160\mu\text{L}$ 、少なくとも $170\mu\text{L}$ 、少なくとも $180\mu\text{L}$ 、少なくとも $190\mu\text{L}$ 、少なくとも $200\mu\text{L}$ 、少なくとも $210\mu\text{L}$ 、少なくとも $220\mu\text{L}$ 、少なくとも $230\mu\text{L}$ 、少なくとも $240\mu\text{L}$ 、少なくとも $250\mu\text{L}$ 、少なくとも $260\mu\text{L}$ 、少なくとも $270\mu\text{L}$ 、少なくとも $280\mu\text{L}$ 、少なくとも $290\mu\text{L}$ 、少なくとも $300\mu\text{L}$ 、少なくとも $310\mu\text{L}$ 、少なくとも $320\mu\text{L}$ 、少なくとも $330\mu\text{L}$ 、少なくとも $340\mu\text{L}$ 、少なくとも $350\mu\text{L}$ 、およびこれらの範囲内の量を含む。実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせが、例えば、テトリゾリンを含む場合、それは、単回用量が $350\mu\text{L}$ 超（少なくとも $375\mu\text{L}$ 、少なくとも $400\mu\text{L}$ 、少なくとも $450\mu\text{L}$ 、少なくとも $500\mu\text{L}$ 、少なくとも $550\mu\text{L}$ 、または少なくとも $600\mu\text{L}$ を含む）となるような量で存在し得る。実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせが、経口投与などの代替投与形態のために製剤化されたテトリゾリンを含む場合、総 mg 量または mg/kg 量による投薬量の決定は当業者の実施によって行われるであろう。このような実施形態では、用量は（ mg 投薬量で） 0.5mg 以下（ 0.4mg 以下、 0.3mg 以下、 0.2mg 以下、 0

．1mg以下、0．09mg以下、0．08mg以下、0．07mg以下、0．06mg以下、0．05mg以下、0．04mg以下、0．03mg以下、0．02mg以下、0．01mg以下、0．005mg以下、0．001mg以下の用量を含む）、少なくとも0．5mg、少なくとも0．6mg、少なくとも0．7mg、少なくとも0．8mg、少なくとも0．9mg、少なくとも1mg、少なくとも1．1mg、少なくとも1．2mg、少なくとも1．3mg、少なくとも1．4mg、少なくとも1．5mg、少なくとも1．6mg、少なくとも1．7mg、少なくとも1．8mg、少なくとも1．9mg、少なくとも2mg、少なくとも2．1mg、少なくとも2．2mg、少なくとも2．3mg、少なくとも2．4mg、少なくとも2．5mg、少なくとも2．6mg、少なくとも2．7mg、少なくとも2．8mg、少なくとも2．9mg、少なくとも3mg、少なくとも3．1mg、少なくとも3．2mg、少なくとも3．3mg、少なくとも3．4mg、少なくとも3．5mg、少なくとも3．6mg、少なくとも3．7mg、少なくとも3．8mg、少なくとも3．9mg、少なくとも4mg、およびそれらの間の値である。

10

【0930】

実施形態では、それを必要とする患者に投与されるか、またはそれを必要とする患者によって摂取される上記の化合物の投薬量は、それが投与される患者によって用量が知覚可能ではない「マイクロドーズ (microdose)」(そのように命名されているか否かにかかわらず) である。実施形態では、マイクロドーズは、0．001～0．25のマイクロドーズ、例えば、それだけに限らないが、0．003、0．005、0．007、0．009、0．01、0．03、0．05、0．07、0．09、0．1、0．2、および0．25のマイクロドーズ(リストは包括的であり、「約 (about)」という用語で修飾される) であり得る。したがって、必然的に、当業者であれば、患者に投与される特定のエンタクトゲン組み合わせに基づいて、患者に十分な用量を決定することができるであろう。すなわち、それを必要とする患者にとって適切な用量が100mgである場合、マイクロドーズは0．1mg～20mgであり得る。したがって、前述の化合物のそれぞれについて患者にとって適切なマイクロドーズを決定することは、当業者の技能の範囲内であり、当業者には容易に明らかであるはずである。

20

【0931】

実施形態では、患者は、定期的または「慢性 (chronic)」的に(患者は、組み合わせまたは組成物を毎日、1日数回(1日に少なくとも1回、少なくとも2回、少なくとも3回、少なくとも4回、または4回超)投与される)；設定された反復スケジュールで(患者は、組み合わせまたは組成物を1日おきに、3日ごと、4日ごとに、5日ごとに、6日ごとに、7日ごとに、または7日超ごとに投与される)開示されたエンタクトゲン組み合わせのマイクロドーズを投与されるか、または実施形態では、変動するスケジュールは、当業者に明らかであるように(例えば、StametsまたはFadimenのマイクロドージングプロトコル参照)、複数の「オン」の日(組み合わせまたは組成物のマイクロドーズが投与される)および複数の「オフ」の日(投与が行われない)、例えば1日オン2日オフ、2日オン3日オフ、3日オン4日オフ、または他のこのようなスケジュールを含む。

30

【0932】

実施形態では、治療有効量のI₁剤と、治療有効量のCB₁剤、5-HT₂剤、および／または5-HT₇剤のうちのいずれかとを含む治療有効量の医薬組成物が対象に投与される。

40

【0933】

実施形態では、投与は、サイケデリック支援療法セッションの一部である。

【0934】

実施形態では、医薬組成物は併用療法の一部として投与され、治療有効量のI₁剤と、治療有効量のCB₁剤、5-HT₂剤、または5-HT₇剤のうちのいずれかが、別々の手段を介して患者に投与され、該手段は、当業者によって直ちに理解されるように、経口固体形態および経口液体形態を含む経口；頬側、舌下、静脈内注射、動脈内注射、腹腔

50

内注射、骨内注射、筋肉内注射、髄腔内注射、脳室内注射、および皮下注射を含む注射を通して；直腸、膣、眼、経鼻投与、気化装置もしくはペープペンなどを通して、または燃焼された煙を通して、パイプ、紙巻きタバコ、葉巻、ブラント、もしくはダブを通して蒸気として吸入；パッチ、ヒドロゲル、もしくは液体包帯製剤を通した、皮膚、聴覚的、経皮；膏薬、エアロゾル、エマルジョン、スプレー、軟膏、ゲル、ペースト、ローション、リニメント、オイル、もしくはクリーム、またはそれらの組み合わせを通した局所のいずれかである。さらに、当業者であれば、本明細書で論じられる投与方法と等価であることが知られている投与方法をさらに選択し得る。

【0935】

実施形態では、患者は、治療有効量のI₁剤と、治療有効量のCB₁剤、5-HT₂剤、または5-HT₇剤のうちのいずれかとを含む治療有効量の医薬組成物を投与され、治療有効量のI₁剤はアグマチンである。

10

【0936】

実施形態では、患者は、治療有効量のI₁剤と、治療有効量のCB₁剤、5-HT₂剤、または5-HT₇剤のうちのいずれかとを含む治療有効量の医薬組成物を投与され、治療有効量のI₁剤はBDBM50091347である。

【0937】

実施形態では、患者は、治療有効量のI₁剤と、治療有効量のCB₁剤、5-HT₂剤、または5-HT₇剤のうちのいずれかとを含む治療有効量の医薬組成物を投与され、治療有効量のI₁剤はクロニジンである。

20

【0938】

実施形態では、患者は、治療有効量のI₁剤と、治療有効量のCB₁剤、5-HT₂剤、または5-HT₇剤のうちのいずれかとを含む治療有効量の医薬組成物を投与され、治療有効量のI₁剤はグアンファシンである。

【0939】

実施形態では、患者は、治療有効量のI₁剤と、治療有効量のCB₁剤、5-HT₂剤、または5-HT₇剤のうちのいずれかとを含む治療有効量の医薬組成物を投与され、治療有効量のI₁剤はmCPPである。

【0940】

実施形態では、患者は、治療有効量のI₁剤と、治療有効量のCB₁剤、5-HT₂剤、または5-HT₇剤のうちのいずれかとを含む治療有効量の医薬組成物を投与され、治療有効量のI₁剤はMDMAである。

30

【0941】

実施形態では、患者は、治療有効量のI₁剤と、治療有効量のCB₁剤、5-HT₂剤、または5-HT₇剤のうちのいずれかとを含む治療有効量の医薬組成物を投与され、治療有効量のI₁剤はメマンチンである。

【0942】

実施形態では、患者は、治療有効量のI₁剤と、治療有効量のCB₁剤、5-HT₂剤、または5-HT₇剤のうちのいずれかとを含む治療有効量の医薬組成物を投与され、治療有効量のI₁剤はモキシロニジンである。

40

【0943】

実施形態では、患者は、治療有効量のI₁剤と、治療有効量のCB₁剤、5-HT₂剤、または5-HT₇剤のうちのいずれかとを含む治療有効量の医薬組成物を投与され、治療有効量のI₁剤はナファゾリンである。

【0944】

実施形態では、患者は、治療有効量のI₁剤と、治療有効量のCB₁剤、5-HT₂剤、または5-HT₇剤のうちのいずれかとを含む治療有効量の医薬組成物を投与され、治療有効量のI₁剤はオキシメタゾリンである。

【0945】

実施形態では、患者は、治療有効量のI₁剤と、治療有効量のCB₁剤、5-HT₂剤

50

、または5-H T₇剤のうちのいずれかとを含む治療有効量の医薬組成物を投与され、治療有効量のI₁剤はリルメニジンである。

【0946】

実施形態では、患者は、治療有効量のI₁剤と、治療有効量のC B₁剤、5-H T₂剤、または5-H T₇剤のうちのいずれかとを含む治療有効量の医薬組成物を投与され、治療有効量のI₁剤はテトリゾリンである。

【0947】

実施形態では、患者は、治療有効量のI₁剤と、治療有効量のC B₁剤、5-H T₂剤、または5-H T₇剤のうちのいずれかとを含む治療有効量の医薬組成物を投与され、治療有効量のI₁剤はトロニジンである。

【0948】

実施形態では、患者は、治療有効量のI₁剤と、治療有効量のC B₁剤、5-H T₂剤、または5-H T₇剤のうちのいずれかとを含む治療有効量の医薬組成物を投与され、治療有効量のI₁剤はチザニジンである。

【0949】

実施形態では、患者は、治療有効量のI₁剤と、治療有効量のC B₁剤とを含む治療有効量の医薬組成物を投与され、治療有効量のC B₁剤は2-A G Eである。

【0950】

実施形態では、患者は、治療有効量のI₁剤と、治療有効量のC B₁剤とを含む治療有効量の医薬組成物を投与され、治療有効量のC B₁剤はA-834, 735である。

【0951】

実施形態では、患者は、治療有効量のI₁剤と、治療有効量のC B₁剤とを含む治療有効量の医薬組成物を投与され、治療有効量のC B₁剤はA C E Aである。

【0952】

実施形態では、患者は、治療有効量のI₁剤と、治療有効量のC B₁剤とを含む治療有効量の医薬組成物を投与され、治療有効量のC B₁剤はA Z-11713908である。

【0953】

実施形態では、患者は、治療有効量のI₁剤と、治療有効量のC B₁剤とを含む治療有効量の医薬組成物を投与され、治療有効量のC B₁剤はA Z D-1940である。

【0954】

実施形態では、患者は、治療有効量のI₁剤と、治療有効量のC B₁剤とを含む治療有効量の医薬組成物を投与され、治療有効量のC B₁剤はC B Nである。

【0955】

実施形態では、患者は、治療有効量のI₁剤と、治療有効量のC B₁剤とを含む治療有効量の医薬組成物を投与され、治療有効量のC B₁剤はC P-47497である。

【0956】

実施形態では、患者は、治療有効量のI₁剤と、治療有効量のC B₁剤とを含む治療有効量の医薬組成物を投与され、治療有効量のC B₁剤はC P 55940である。

【0957】

実施形態では、患者は、治療有効量のI₁剤と、治療有効量のC B₁剤とを含む治療有効量の医薬組成物を投与され、治療有効量のC B₁剤はH U-210である。

【0958】

実施形態では、患者は、治療有効量のI₁剤と、治療有効量のC B₁剤とを含む治療有効量の医薬組成物を投与され、治療有効量のC B₁剤はJ W H-007である。

【0959】

実施形態では、患者は、治療有効量のI₁剤と、治療有効量のC B₁剤とを含む治療有効量の医薬組成物を投与され、治療有効量のC B₁剤はJ W H-051である。

【0960】

実施形態では、患者は、治療有効量のI₁剤と、治療有効量のC B₁剤とを含む治療有効量の医薬組成物を投与され、治療有効量のC B₁剤はJ W H-146である。

10

20

30

40

50

【0961】

実施形態では、患者は、治療有効量のI₁剤と、治療有効量のCB₁剤とを含む治療有効量の医薬組成物を投与され、治療有効量のCB₁剤はJWH-176である。

【0962】

実施形態では、患者は、治療有効量のI₁剤と、治療有効量のCB₁剤とを含む治療有効量の医薬組成物を投与され、治療有効量のCB₁剤はJWH-200である。

【0963】

実施形態では、患者は、治療有効量のI₁剤と、治療有効量のCB₁剤とを含む治療有効量の医薬組成物を投与され、治療有効量のCB₁剤はJWH-398である。

【0964】

実施形態では、患者は、治療有効量のI₁剤と、治療有効量のCB₁剤とを含む治療有効量の医薬組成物を投与され、治療有効量のCB₁剤はOrg 28611である。

【0965】

実施形態では、患者は、治療有効量のI₁剤と、治療有効量のCB₁剤とを含む治療有効量の医薬組成物を投与され、治療有効量のCB₁剤はリモナバンである。

【0966】

実施形態では、患者は、治療有効量のI₁剤と、治療有効量のCB₁剤とを含む治療有効量の医薬組成物を投与され、治療有効量のCB₁剤はTHCである。

【0967】

実施形態では、患者は、治療有効量のI₁剤と、治療有効量のCB₁剤とを含む治療有効量の医薬組成物を投与され、治療有効量のCB₁剤はWIN 55, 212-2である。

【0968】

実施形態では、患者は、治療有効量のI₁剤と、治療有効量のCB₁剤とを含む治療有効量の医薬組成物を投与され、治療有効量のCB₁剤はXLR11である。

【0969】

実施形態では、患者は、治療有効量のI₁剤と、治療有効量の5-HT₂剤とを含む治療有効量の医薬組成物を投与され、治療有効量の5-HT₂剤は1-メチルサイロシンである。

【0970】

実施形態では、患者は、治療有効量のI₁剤と、治療有効量の5-HT₂剤とを含む治療有効量の医薬組成物を投与され、治療有効量の5-HT₂剤は5-MeO-AMTである。

【0971】

実施形態では、患者は、治療有効量のI₁剤と、治療有効量の5-HT₂剤とを含む治療有効量の医薬組成物を投与され、治療有効量の5-HT₂剤は2C-B-FLYである。

【0972】

実施形態では、患者は、治療有効量のI₁剤と、治療有効量の5-HT₂剤とを含む治療有効量の医薬組成物を投与され、治療有効量の5-HT₂剤はAL-37350Aである。

【0973】

実施形態では、患者は、治療有効量のI₁剤と、治療有効量の5-HT₂剤とを含む治療有効量の医薬組成物を投与され、治療有効量の5-HT₂剤はDALTである。

【0974】

実施形態では、患者は、治療有効量のI₁剤と、治療有効量の5-HT₂剤とを含む治療有効量の医薬組成物を投与され、治療有効量の5-HT₂剤はDOBである。

【0975】

実施形態では、患者は、治療有効量のI₁剤と、治療有効量の5-HT₂剤とを含む治療有効量の医薬組成物を投与され、治療有効量の5-HT₂剤はMEMである。

【0976】

10

20

30

40

50

実施形態では、患者は、治療有効量の I_1 剤と、治療有効量の $5-HT_2$ 剤とを含む治療有効量の医薬組成物を投与され、治療有効量の $5-HT_2$ 剤は $DOET$ である。

【0977】

実施形態では、患者は、治療有効量の I_1 剤と、治療有効量の $5-HT_2$ 剤とを含む治療有効量の医薬組成物を投与され、治療有効量の $5-HT_2$ 剤は $DOHx$ である。

【0978】

実施形態では、患者は、治療有効量の I_1 剤と、治療有効量の $5-HT_2$ 剤とを含む治療有効量の医薬組成物を投与され、治療有効量の $5-HT_2$ 剤は $NBOH-2C-CN$ である。

【0979】

実施形態では、患者は、治療有効量の I_1 剤と、治療有効量の $5-HT_2$ 剤とを含む治療有効量の医薬組成物を投与され、治療有効量の $5-HT_2$ 剤は $CP\ 809101$ である。

【0980】

実施形態では、患者は、治療有効量の I_1 剤と、治療有効量の $5-HT_2$ 剤とを含む治療有効量の医薬組成物を投与され、治療有効量の $5-HT_2$ 剤は $TCB-2$ である。

【0981】

実施形態では、患者は、治療有効量の I_1 剤と、治療有効量の $5-HT_2$ 剤とを含む治療有効量の医薬組成物を投与され、治療有効量の $5-HT_2$ 剤は CPP である。

【0982】

実施形態では、患者は、治療有効量の I_1 剤と、治療有効量の $5-HT_2$ 剤とを含む治療有効量の医薬組成物を投与され、治療有効量の $5-HT_2$ 剤は $WAY\ 161503$ である。

【0983】

実施形態では、患者は、治療有効量の I_1 剤と、治療有効量の $5-HT_7$ 剤とを含む治療有効量の医薬組成物を投与され、治療有効量の $5-HT_7$ 剤は $5-MeO-DMT$ である。

【0984】

実施形態では、患者は、治療有効量の I_1 剤と、治療有効量の $5-HT_7$ 剤とを含む治療有効量の医薬組成物を投与され、治療有効量の $5-HT_7$ 剤は $5-MeO-DALT$ である。

【0985】

実施形態では、患者は、治療有効量の I_1 剤と、治療有効量の $5-HT_7$ 剤とを含む治療有効量の医薬組成物を投与され、治療有効量の $5-HT_7$ 剤は $5-MeO-MIPT$ である。

【0986】

実施形態では、患者は、治療有効量の I_1 剤と、治療有効量の $5-HT_7$ 剤とを含む治療有効量の医薬組成物を投与され、治療有効量の $5-HT_7$ 剤は $5-CT$ である。

【0987】

実施形態では、患者は、治療有効量の I_1 剤と、治療有効量の $5-HT_7$ 剤とを含む治療有効量の医薬組成物を投与され、治療有効量の $5-HT_7$ 剤はアリピプラゾールである。

【0988】

実施形態では、患者は、治療有効量の I_1 剤と、治療有効量の $5-HT_7$ 剤とを含む治療有効量の医薬組成物を投与され、治療有効量の $5-HT_7$ 剤は $AS-19$ である。

【0989】

実施形態では、患者は、治療有効量の I_1 剤と、治療有効量の $5-HT_7$ 剤とを含む治療有効量の医薬組成物を投与され、治療有効量の $5-HT_7$ 剤は $E-55888$ である。

【0990】

実施形態では、患者は、治療有効量の I_1 剤と、治療有効量の $5-HT_7$ 剤とを含む治

10

20

30

40

50

療有効量の医薬組成物を投与され、治療有効量の 5-H T 7 剤は L P - 4 4 である。

【0991】

実施形態では、患者は、治療有効量の I₁ 剤と、治療有効量の 5-H T 7 剤とを含む治療有効量の医薬組成物を投与され、治療有効量の 5-H T 7 剤は L P - 2 1 1 である。

【0992】

実施形態では、患者は、治療有効量の I₁ 剤と、治療有効量の 5-H T 7 剤とを含む治療有効量の医薬組成物を投与され、治療有効量の 5-H T 7 剤は A M T である。

【0993】

実施形態では、患者は、治療有効量の I₁ 剤と、治療有効量の 5-H T 7 剤とを含む治療有効量の医薬組成物を投与され、治療有効量の 5-H T 7 剤は L S D である。

【0994】

実施形態では、患者は、治療有効量の I₁ 剤と、治療有効量の 5-H T 7 剤とを含む治療有効量の医薬組成物を投与され、治療有効量の 5-H T 7 剤は A G H - 1 0 7 である。

【0995】

実施形態では、患者は、治療有効量の I₁ 剤と、治療有効量の 5-H T 7 剤とを含む治療有効量の医薬組成物を投与され、治療有効量の 5-H T 7 剤は A G H - 1 9 2 である。

【0996】

投薬量は、処置が治療的であるかまたは予防的であるか、処置が向けられる症状の発症、進行、重症度、頻度、持続時間、確率、または感受性、所望される臨床的エンドポイント、以前の、同時の、または後続の処置、対象の健康全般、年齢、性別、および人種、バイオアベイラビリティ、全身性、領域性、または局所性の有害副作用の可能性、対象における他の障害または疾患の存在、ならびに当業者によって理解される他の因子（例えば、病歴または家族歴）に応じて変化し得ることが容易に理解されよう。

【0997】

所望の臨床転帰、病態もしくは症状の状態、処置もしくは治療の任意の有害副作用、または併用薬によって示されるように、投与量、頻度、または持続時間を増加または減少させることができる。本開示の教示を手元に有する当業者であれば、治療効果または利益を提供するのに十分または有効な量を提供するために、および所望の治療効果の種類に応じてそうするために、ならびに有害効果を回避または最小化するために必要な投薬量、頻度、およびタイミングに影響を及ぼし得る因子を理解するであろう。

【0998】

実施形態では、実際に投与される用量は、処置される障害、選択された投与経路、投与される実際の組成物または製剤、個々の患者の年齢、体重、および応答、患者の症状の重症度を含む関連する状況に照らして、本明細書で論じられるこのような「客観的測定値 (objective measurements)」を考慮して、医師によって決定されることが理解され、したがって、本明細書に開示されるいずれの投薬量範囲も、本開示の範囲を限定することを意図するものではない。一部の例では、開示された範囲の下限未満の投薬量レベルが十分以上であり得るが、他の例では、有害な副作用を引き起こすことなく範囲を超える用量を使用することができ、例えばこのようなより大きな用量は、合わせてまたは別々に摂取される、投与のためのいくつかのより小さな用量に分割することもできる。

【0999】

これらの実施形態では、開示された医薬組成物は、投与の方法およびスケジュール、以前のおよび併用の薬および医療サプリメント、個々の患者の臨床状態および基礎疾患の重症度、患者の年齢、性別、体重、ならびに医療従事者に関連する他のこのような因子、ならびに本明細書で論じられるこのような「客観的測定値 (objective measurements)」を含む、使用される特定の化合物の知識を考慮して、適正診療規範に従って投与および投薬されよう。したがって、開始投薬量レベルおよび維持投薬量レベルは、患者間で、経時的に個々の患者ごとに、ならびに異なる医薬組成物および製剤ごとに異なり得るが、当業者が決定することができるものとなる。

【1000】

実施形態では、患者は、開示された医薬組成物を投与する（または、実施形態では、自己投与するように言われる）前に評価されるであろう。実施形態では、評価は、質問票に答えること、それだけに限らないが、体重、体温、心拍数（HR）、呼吸数、血中酸素、血圧（BP）およびその変動（それだけに限らないが、収縮期圧（SBP）、拡張期圧（DBP）、平均動脈圧（MAP）、および脈圧（PP）を含む）；連続非侵襲的ビート・バイ・ビート血圧（CNIBP）；RR間隔またはその変動、QT間隔またはその変動、心拍変動（HRV）を含む心電図（ECG）からの測定値（またはECG以外の装置によって測定される）；血行動態応答（HR）、およびグルコース、コルチゾール、セロトニン、ドーパミン、コレステロールのレベル；脳波（EEG）測定、例えば定量的EEG（qEEG）；蝸牛電図（ECoChG）、筋電図（EMG）、眼電図（EOG）、脳磁図（MEG）；皮質電図（ECoG）；磁気共鳴画像法（MRI）：機能的MRI（fMRI）；コンピュータ断層撮影（CT）；陽電子放出断層撮影（PET）；核磁気共鳴（NMR）分光法または磁気共鳴分光法（MSR）；単一光子放射断層撮影（SPECT）；近赤外分光法（NIRS）；イベント関連光信号（EROS）；コンピュータX線体軸断層撮影；拡散光イメージング（DOI）；頭蓋超音波；または機能的超音波イメージング（fUS）（合わせて「EEG測定」）；脳由来神経栄養因子（BDNF）；CYP酵素または薬物代謝に関するものを含む遺伝子マーカー；mGluR5またはFKBP5の遺伝的変異を含む患者由来の客観的健康測定値（本明細書では「客観的測定値（objective measurements）」）を得ること；ならびにそれだけに限らないが、CYP2D6およびCYP2B6遺伝子などのサイケデリック薬の不十分な代謝を示し得るバイオマーカー；それだけに限らないが、HTR2A遺伝子などの、セロトニンに対する応答に影響を及ぼし得るバイオマーカー；それだけに限らないが、C4A、NRG1、およびDISC1遺伝子などの精神衛生リスクをもたらし得る遺伝子；およびそれだけに限らないが、より多様なエグゼクティブネットワークノード（すなわち、あまり効率的でないネットワーク分離）を有すること、およびより小さい吻側前帯状（rACC）厚さを有することを含む、患者が完全なサイケデリック経験を知覚しないことを示し得る生理学的変動；ならびに当業者によって認識されるさらに多数などの「バイオマーカー（biomarkers）」について患者を評価することを含み得る。

10

20

【1001】

他の実施形態では、例えば、本発明の組成物が医療専門家の直接介入も指導もなしに摂取される場合、任意の用量範囲の上限および下限を含む、治療効果を達成するための適切な投薬量は、利用可能な公開情報および知識を参照し、所望の転帰および効果に関する主観的な考慮事項を参照することによって、個体によって決定され得ることを理解すべきである。

30

【1002】

適切な投薬の決定は、単回投与量の決定だけでなく、投与の回数およびタイミング、例えば、1日1回、1日2回、または1日2回を超える特定の投薬量の投与、およびそれらの投与に好ましい処置中の時刻または時間の決定も含むものとする。

【1003】

実施形態では、特に製剤がカプセル剤、錠剤、またはロゼンジなどの単一単位剤形で調製される場合、提案される投薬量は、製剤自体の形式を参照することによって知られ得る。他の実施形態では、製剤が複数の剤形、例えば液体懸濁液および局所製剤で調製される場合、提案される投薬量は、投与手段を参照することによって、またはパッケージングおよびラベリング、添付文書、マーケティング資料、訓練資料、または当業者もしくは公衆に利用可能な他の情報および知識を参照することによって知られ得る。

40

【1004】

L. 医薬キット

実施形態では、特に組み合わせが単一単位剤形で調製される場合、提案される投薬量は、製剤自体の形式を参照することによって知られるだろう。他の実施形態では、提案され

50

る投薬量は、投与手段を参照することによって、またはパッケージングおよびラベリング、添付文書、マーケティング資料、訓練資料、または当業者もしくは公衆に利用可能な他の情報および知識を参照することによって知られ得る。したがって、本開示の別の態様は、本明細書で提供される治療的組み合わせを含む医薬キット、容器、および製造品を提供する。実施形態では、医薬キット、容器、および製造品は、そのための提案される投与ガイドラインまたは処方情報を含む。

【1005】

実施形態では、個々の単位剤形は、複数回投与キットまたは容器に含まれ得る。実施形態では、開示された組み合わせおよび組成物は、投薬量の均一性および投与の容易さのために、単一または複数の単位剤形にパッケージングすることができる。したがって、本開示の別の態様は、開示された組み合わせまたは組成物と、したがって提案された投与ガイドラインまたは処方情報と、適切な容器とを含有する医薬キットを提供する。個々の単位剤形は、複数回投与キットまたは容器に含まれ得る。実施形態では、本明細書で提供される容器のいずれも、その中の内容物を光、例えばUV照射から保護する。

【1006】

例示的な医薬キットでは、カプセル剤、錠剤、カプレット、または他の単位剤形がブリスターパックにパッケージングされる。「ブリスターパック (blister pack)」は、単一の単位用量用の別個のレセプタクル (例えば、空洞またはポケット) を含有し、このような別個のレセプタクルが個別に密封され、個別に開封することができる、いくつかのタイプの予め形成された容器、特にプラスチックパッケージングのいずれかを指し得る。ブリスターパックには、例えば、Aclar (登録商標) Rx 160、Rx 200、SupRx、ならびにUltRx 2000、3000、4000、および6000 (Honeywell) を含む、当業者に公知のこのような医薬ブリスターパックが含まれる。複数回投与量容器の定義内にあり、ブリスターパックとも呼ばれることも多いのは、ブリスタートレイ、ブリスターカード、ストリップパック、プッシュスルーパックなどである。好ましくは、投薬および適切な投与に関する情報 (必要な場合) が、複数回投与キット (例えば、本発明の組成物または製剤を保持するブリスターパックまたは他の内部パッケージング) に直接印刷されるであろう。しかし、本発明のキットは、本発明の組成物を投与するための、およびそれらの適切な治療的使用のための添付文書および他の印刷された説明書 (例えば、外部パッケージング上) をさらに含有することができる。

【1007】

実施形態では、開示されたキットは、当技術分野で公知であり、例えばその各々全体が本明細書に組み込まれる、米国特許第5,323,907号明細書、同第5,052,558号明細書、および同第5,033,252号明細書に記載されているような医薬品のパッケージングに使用するためのパッケージング材料を含む。医薬パッケージング材料の例としては、それだけに限らないが、ブリスターパック、ボトル、チューブ、吸入器、ポンプ、バッグ、バイアル、容器、シリンジ、ボトル、ならびに例えばベープカートを含む、選択された製剤、および意図した投与および処置の様式に適した任意のパッケージング材料が挙げられる。パッケージの選択は、剤に依存する。一般に、パッケージングは、その中に含有される組成物と非反応性である。

【1008】

実施形態では、I₁ 剤、ならびに5-HT₂ 剤、5-HT₇ 剤、およびCB₁ 剤のうちの1つまたは複数などの本明細書で提供される剤は、異なる容器にパッケージングすることができる。実施形態では、本明細書で提供される剤は同じ容器にパッケージングされる。実施形態では、同じ容器に充填された剤は、剤間の相互作用を防ぐために別々に密封される。剤が投与前に他の構成成分から分離される限り、任意の容器または他の製造品が企図される。適切な実施形態については、例えば、米国特許第3,539,794号明細書および同第5,171,081号明細書に記載される容器を参照されたい。実施形態では、I₁ 剤と、5-HT₂ 剤、5-HT₇ 剤、およびCB₁ 剤のうちの1つまたは複数とをそれぞれ別々に含有する複数の容器が提供される。実施形態では、本明細書で提供される

容器は、医薬キットなどのキットとして合わせて詰められる。

【1009】

実施形態では、患者は、コンプライアンスを支援するために、または処置に関するデータを提供するために、ウェブサイトなどのオンラインソフトウェア、またはモバイルアプリケーションなどのダウンロード可能なソフトウェアを使用する選択肢を有するであろう。このようなソフトウェアを使用して、例えば、最後に摂取した用量および摂取した総用量を追跡し、今後の用量についてのリマインダーおよびアラートを提供し、設定されたスケジュール外の用量の摂取を阻止するためのフィードバックを提供し、特定の主観的効果の記録を可能にし、または構造化されていないジャーナリングのための手段を提供することができる。このようなデータ収集は、個々の患者のコンプライアンスを支援することができ、個々の患者ケアプランを改善または調整するために使用することができ、様々な処置方法の効果の研究を可能にするために匿名化、集約、および分析する（AIまたは自然言語処理手段によるものを含む）ことができる。

10

【1010】

M. 処置方法

一部の実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせは、「サイケデリック支援療法（psychedelic-assisted therapy）」の一部として利用され得る。サイケデリック支援療法は、患者が「サイケデリック薬（psychedelic）」と呼ばれる剤を摂取し、サイケデリック薬の影響下にある間、1人または複数人の訓練されたメンタルヘルス専門家によってモニタリング、支援、および／または他の方法で関与される、少なくとも1つのセッションを伴う様々な関連アプローチを広く含む（例えば、Schenberg 2018参照）。「サイケデリック支援療法（psychedelic-assisted therapy）」という用語が使用されるか、またはそれに関連して「サイケデリック（psychedelic）」という用語が使用される場合、治療に使用される薬物化合物は、そのクラスが「古典的（classic）」サイケデリック薬のクラスとして理解されるように「サイケデリック（psychedelic）」である必要はなく、MDMA（エンタクトゲン）およびケタミン（解離性麻酔薬）のような薬物を含んでもよいことが容易に理解されよう。したがって、「サイケデリック支援療法（psychedelic-assisted therapy）」またはそれに関連する「サイケデリック（psychedelic）」という用語が本明細書で使用される場合、これらの用語は開示されたエンタクトゲン組み合わせを含み得るが、それにもかかわらず、「エンタクトゲン支援療法（entactogen-assisted therapy）」または「エンタクトゲン支援心理療法（entactogen-assisted psychotherapy）」で使用される「エンタクトゲン（entactogen）」または「エンタクトゲン組み合わせ（entactogenic combination）」とより適切に称され得ることが理解されよう（他の箇所ではそのように呼ばれているが、全ての用語は、薬理学的同等性などの特定の同等性ではなく、単に省略の目的で使用され得る）。

20

30

【1011】

MDMA支援心理療法の方法は当業者に知られており、例えば、Grof (2008) LSD Psychotherapy (Ben Lomond, CA: Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies); Passie (2012) Healing with Entactogens: Therapist and Patient Perspectives on MDMA-Assisted Group Psychotherapy (Ben Lomond, CA: Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies); Johnson, Richard S.、および Griffiths (2008. Human hallucinogen research: guidelines for safety. Journal of psychopharmacology, 22 (6)、603~620); Sessa お

40

50

よびFischer (2015, Underground MDMA-, LSD- and 2-CB-assisted individual and group psychotherapy in Zurich: Outcomes, implications and commentary. Drug Science, Policy and Law, 2, 2050324515578080); Schmid, Gasser, Oehen, およびLiechti (2020. Acute subjective effects in LSD- and MDMA-assisted psychotherapy. Journal of psychopharmacology, 0269881120959604); Greer およびTolbert (1998. A method of conducting therapeutic sessions with MDMA. Journal of psychoactive drugs, 30 (4), 371~379); Mithoefer ら A Manual for MDMA-Assisted Therapy in the Treatment of PTSD (2017); Mithoefer (2013. MDMA-assisted psychotherapy: How different is it from other psychotherapy. Manifesting minds: A review of psychedelics in science, medicine, sex, and spirituality, 125).) に開示されている。MDMAで適用することができる、薬物支援心理療法の実施を一般的に論じている、米国特許出願公開第2020/0360311号明細書も参照されたい。

10

20

【1012】

一般に、PATは、1つまたは複数のサイケデリック投薬セッション、1つまたは複数のサイケデリック投薬セッションの前の1つまたは複数の準備セッション、およびそのサイケデリック投薬セッションの後の1つまたは複数の統合セッションを含む。セッションの数ならびに相対的なタイミングおよび順序は、治療目標、プロトコル、臨床マニュアル、または従うREMS態様、使用されるサイケデリック薬、患者および処置される障害の特徴（または求められる精神衛生の改善）、ならびに当業者によって理解されるような他の特徴に基づいて選択されることが容易に理解されるであろう。

【1013】

したがって、実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせは単独で、かつ心理療法も心理的支援もなしで提供されることが理解されよう。実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせは、例えば、薬物効果の持続時間の前および間、薬物効果の持続時間の間、ピーク薬物効果の持続時間の間、薬物効果の持続時間の間およびその後の指定された時間、薬物の投与後の指定された時間などのモニタリングのみで提供される。例えば、任意の臨床プロトコルの遵守および安全性を保証するために患者が観察される、このような「モニタリング (monitoring)」は、例えば、患者に物理的に近接している人間によって、または患者に物理的に近接することができる人間によって行われ得る。他の実施形態では、患者は、1人もしくは複数人の人間モニターなどによって、またはコンピュータ手段もしくはAIのみによって完全に遠隔でモニタリングされてもよい。PAPを受けている者をモニタリングするシステムおよび方法は、米国特許出願公開第2020/0147038号明細書および米国特許出願公開第2021/0183519号明細書に見出される。

30

40

【1014】

「心理療法 (psychotherapy)」とは、一般に、MDMAを使用してPTSD患者を処置するためにMAPSによって使用される治療アプローチ（例えば、Mithoefer 2017）、認知行動療法（例えば、Arch. Gen. Psychiatry 1999; 56: 493~502に記載される）、対人関係療法（例えば、Psychol Addict Behav 2009; 23 (1): 168~174に記載される）、随伴性マネジメントベース療法（例えば、Psychol Addict Behav 2009; 23 (1): 168~174; J. Consul. Clin. P

50

psychol. 2005; 73 (2) : 354-59 ; または Case Reports in Psychiatry、第2012巻、論文ID 731638に記載される)、動機付け面接ベース療法(例えば、J. Consul. Clin. Psychol. 2001; 69 (5) : 858-62に記載される)、または超越瞑想ベース療法(例えば、J. Consul. Clin. Psychol. 2000; 68 (3) : 515-52に記載される)などの瞑想ベース療法のいずれかを含む(またはいずれかから適合された)、力動的療法、精神分析療法、心理社会療法、または行動療法、眼球運動による脱感作と再処理(EMDR)療法、および容易に理解されるであろう他の療法などの、精神科医、心理学者、または他の精神衛生提供者と対話または会話することによって精神衛生問題を処置する任意の方法を指す。

10

【1015】

「心理的支援(psychological support)」とは、一般に、快適な環境または安全な「容器(container)」(「設定(setting)」)を提供することなどによって、患者の身体的および心理的安全性を確保し、薬物投与セッション中の潜在的な有害事象の数および重症度を最小限に抑えるための任意の方法を指すが、必ずしも何らかの形態の直接的な心理療法的介入を伴わない。このような方法は、例えば、療法士が、内的経験が現時点で現れた場合に患者が内的経験に直接注意を向けるのを助け、それは前景思考および背景思考、情動、身体的感覚、イメージおよび記憶に気付くことを伴い得るものであり、経験を認識させ、様々な観点からそれらを潜在的に考慮することを目的とする、「自己指向型照会(self directed enquiry)」; ならびに現在の瞬間の経験に注意を維持するので、それを意味のある方法で処理することができること、すなわち、思考、感情、感覚、または情動が通過または進化する(「中を通して(in and through)」移動する)まで、それらと一緒にいることによるものであって、重要な生物学的、社会的、および心理学的変数の結果として生じる認識および再評価が、新たな洞察を増強し、変化を促進することができる、「経験的処理(experiential processing)」を含み得る(例えば、Carhart-Harris 2016; Carhart-Harris 2017; Tai 2021参照)。実施形態では、「心理療法(psychotherapy)」および「心理的支援(psychological support)」は、相互に排他的である必要はなく、例えば、「心理療法(psychotherapy)」は「心理的支援(psychological support)」の態様を含み得る(共に「モニタリング(monitoring)」の態様を含み得るのと同様に)ことは容易に理解されよう。

20

30

【1016】

「療法士(therapist)」、「精神分析医(psychanalyst)」、「精神科医(psychiatrist)」、「臨床医(clinician)」、「心理学者(psychologist)」、「研究者(researcher)」、「ファシリテーター(facilitator)」、「ガイド(guide)」、「シャーマン(shaman)」などのような用語は、本明細書に記載される実施形態の使用者または参加者に関して使用され得るものであり、これらの用語は、ほとんど交換可能であると同時に非限定的であり、複数形および単数形(例えば、療法士、臨床医、もしくは研究者のチーム、または科学界全体、ならびに単独の療法士、臨床医、または研究者)で適用されると理解されるべきである。

40

【1017】

「対象(subject)」、「患者(patient)」、「候補(candidate)」、「クライアント(client)」、「個体(individual)」などのような用語は、開示された実施形態において研究または処置されている人に関して使用され得るものであり、これらの用語は、ほとんど交換可能であると同時に非限定的であり、複数形および単数形(例えば、集団療法におけるような対象、患者、または候補の群または「コホート(cohort)」、ならびに単独の対象、患者、または候補)で適用されると理解されよう。したがって、実施形態では、治療は、当業者に知られているように

50

、個別療法、カップルセラピー、集団療法、およびそれらの組み合わせを含むことができることが容易に理解されよう。

【1018】

本明細書に開示される実施形態では、患者は、薬物支援セッション中に、開示された方法に従って、および／または本発明の装置もしくはシステムを使用して、（任意選択の）準備および／または統合セッションなしで（またはありで）薬物を投与される。したがって、本発明の方法、装置、およびシステムは、以下に記載されるように、患者が1つまたは複数の準備および／または統合セッションにも参加するかどうかに関係なく、薬物支援セッション中に実施および使用され得る（患者が準備および／または統合に参加する場合、臨床転帰は異なり得、改善され得ること、ならびに患者が処置中に1つまたは複数の精神療法モダリティも受け、さらなる支援なしに単に薬物を投与される場合も、臨床転帰は異なり得、改善され得ることが理解されるであろう）。

10

【1019】

実施形態では、「エンタクトゲン組み合わせ (entactogenic combination)」は、「治療的組み合わせ (therapeutic combination)」または「医薬組成物 (pharmaceutical composition)」と互換的に使用されてもよく、両方を含んでもよく、これらは文脈によって決定されるものとする。本明細書の実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせの投与は治療効果を提供するのである。治療効果は、疾患または状態の処置であり得る。「エンタクトゲン組み合わせ (an entactogenic combination)」が効果を提供するか、または開示された方法で使用される場合に、組み合わせの剤（それぞれ別々に、または全て合わせてを含む1つもしくは複数合わせて）が担体、希釈剤、もしくは賦形剤と共に製剤化されるか、または医薬組成物として調製される場合、組み合わせも同等の効果を提供するか、または同等の方法で使用され得ることが理解されよう。

20

【1020】

実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせは、心的外傷後ストレス障害 (PTSD)、大うつ病性障害 (MDD)、および治療抵抗性うつ病 (TRD) を含むうつ病；境界性パーソナリティ障害、双極性障害および双極性うつ病、月経前不快気分障害、物質乱用、不安障害、嗜癖、ならびに強迫性障害 (OCD) などの疾患または状態を処置する方法に使用される。上に論じられるように、単独での、または患者によって実施される1つもしくは複数の治療上有益な活動、例えば、瞑想、ヨガ、ブレスワーク、ジャーナリング、および以下に論じられ、当技術分野で公知のこのような他の活動と合わせたエンタクトゲン組み合わせの投与によるものを含む、このような処置は、サイケデリック支援療法セッションの一部として完了されてもよく、または患者によって私的に完了されてもよい。

30

【1021】

一部の例では、一部の実施形態で薬物代謝（例えば、CYP2B6、CYP1A2、CYP2C19、CYP2D6、もしくはCYP3A4）または個々の遺伝的変異を含む個々の特性に基づいた、ある特定の個別化アプローチ（すなわち、「個別化 (personalized)」医療または「精密 (precision)」医療）が利用される。「遺伝的変異 (genetic variation)」という用語は、参照配列（例えば、一般的に見られる配列および／または野生型配列）と比較した遺伝子配列の変化を指し得る。遺伝的変異は、組換え事象または突然変異、例えば点突然変異およびスプライス部位突然変異のような置換／欠失／挿入事象であり得る。実施形態では、遺伝的変異は、開示された組成物の代謝を含む薬物代謝に影響を及ぼし、CYP1A2、CYP2C9、CYP2D6、CYP2C19、CYP3A4、およびCYP3A5を含む1つまたは複数のシトクロムP450 (CYPまたはCYP450) 酵素の遺伝的変異である。CYP酵素の他の例としては、CYP1A1、CYP1B1、CYP2A6、CYP2A13、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C18、CYP2E1、CYP2G1、CYP2J2、CYP2R1、CYP2S1、CYP3A5P1、CYP3A5P2、

40

50

CYP3A7、CYP4A11、CYP4B1、CYP4F2、CYP4F3、CYP4F8、CYP4F11、CYP4F12、CYP4X1、CYP4Z1、CYP5A1、CYP7A1、CYP7B1、CYP8A1、CYP8B1、CYP11A1、CYP11B1、CYP11B2、CYP17、CYP19、CYP21、CYP24、CYP26A1、CYP26B1、CYP27A1、CYP27B1、CYP39、CYP46、およびCYP51が挙げられる。実施形態では、患者は、遺伝的変異に基づいて治療に含まれるか、または治療から除外される。実施形態では、患者の治療は、遺伝的変異に基づいて修正されよう。

【1022】

実施形態では、開示された組成物は、より低い用量を摂取することを可能にし、一方もしくはは両方の有効なバイオアベイラビリティを増加させ、または他の方法で薬物代謝もしくはは薬物動態に影響を及ぼすように、開示された組成物と同じCYP酵素によって代謝される化合物と合わせて摂取される。実施形態では、開示された組成物の用量は、組成物中の活性剤の「低代謝群 (poor metabolizer)」であることが知られている対象 (例えば、メチレンジオキシ部分の主要代謝群であることが知られているCYP2D6の遺伝的変異を有する) に投与される場合に調整される。実施形態では、遺伝的変異は、開示された化合物の投与の除外基準である。

【1023】

実施形態では、それだけに限らないが、CYP2D6およびCYP2B6遺伝子などの、サイケデリック薬の不十分な代謝を示し得るバイオマーカー；それだけに限らないが、HTR2A遺伝子などの、セロトニンに対する応答に影響を及ぼし得るバイオマーカー；それだけに限らないが、C4A、NRG1、およびDISC1遺伝子などの、精神衛生リスクをもたらし得る遺伝子；ならびにそれだけに限らないが、より多様なエグゼクティブネットワークノード (すなわち、あまり効率的でないネットワーク分離) を有すること、およびより小さい吻側前帯状 (rACC) 厚さを有することを含む、患者が完全なサイケデリック経験を知覚しないことを示し得る生理学的変動；ならびに当業者によって容易に認識されるさらに多数を含む、患者がサイケデリック処置に対する最適以下の応答を有することを示し得る「バイオマーカー (biomarkers)」について患者が評価される。

【1024】

一実施形態では、遺伝的変異は、ヒトの気分および不安症状に関与している代謝型グルタミン酸受容体5型 (mGluR5) の遺伝的変異である。別の実施形態では、遺伝的変異は、一塩基多型 (SNP) を欠く人と比較して高レベルのFKBP51タンパク質を伴うFKBP5遺伝子内の1つまたは複数のSNPである。FKBP5遺伝子は、ストレスおよび心的外傷に対する応答に関与しており、このようなSNPは、ある特定のうつ病、PTSD、および不安障害に対する感受性と相関している。一実施形態では、遺伝的変異は、SERT、DAT、NET、またはVMATなどの膜輸送体におけるSNPなどの遺伝的変異である。

【1025】

一実施形態では、処置される哺乳動物は、その発現が精神衛生状態または精神衛生処置に対する感受性に関連する遺伝子、例えば非オピオイドシグマ-1受容体に対するSIGMAR1遺伝子の変化したエピジェネティック制御を有する。本明細書では、「有効量 (an effective amount)」または「薬理学的有効量 (a pharmacologically effective amount)」は、非毒性であり、任意の医学的処置に伴う合理的なベネフィット／リスク比での性能で所望の治療効果を提供するのに十分な活性剤の量を指し得る。有効量は、その全てが当業者によって容易に決定され得る、処置される対象および疾患状態または求められる健康上の利益、対象の体重および年齢、疾患状態の重症度または求められる健康上の利益の程度、投与様式などに応じて変化するであろう。

【1026】

治療効果の尺度には、患者が報告した（例えば、質問票、患者の証言等）かどうかにかかわらず、他の患者データ（例えば、患者モニタリング）に基づく、血液検査または尿試料等などの実験室検査によって収集される、医師もしくは他の医療専門家による医学的検査を介する、またはデジタルツールもしくは手段、例えばオンラインツール、スマートフォン、無線デバイス、バイオセンサー、もしくはヘルスアプリなどの電子ツールによる、任意のアウトカム尺度、エンドポイント、効果尺度、または介入もしくは処置のプラスとマイナスの両方の効果を評価するために使用される臨床的もしくは医学的な実務もしくは研究内の効果の尺度が含まれる。実施形態では、治療効果の尺度は評価を含むであろう。

「評価（assessment）」とは、定性的にせよ定量的にせよ、また療法士もしくは他の臨床医（例えば、インタビュー）、患者自身（例えば、自己報告質問票）、第三者、または医療機器（例えば、FDAもしくは他の規制機関によって定義されるものなど）もしくは他のデバイス（例えば、医療センサーもしくはバイオセンサー、腕時計、もしくはフィットネストラッカー、または「ウェアラブル（wearable）」）を含むコンピュータによって実施されるかどうかにかかわらず、また人間の意思決定者または人工知能、機械学習、もしくはコンピュータアルゴリズムによって格付けされるかどうかにかかわらず、またプログラム医療機器（SaMD）として規制されようがされまいが、患者の性質、能力、症状、障害、または他の特徴を測定、推定、または評価するために、特定の処置プロトコルの前、間、後、またはこれと時間的に無関係に、患者により使用される任意の手段または方法を指し得る。評価の非限定的な例としては、以下の表1のものが挙げられる（その他は、本明細書に記載されているか、または当業者に容易に知られるであろう）。

10

20

30

40

50

【表 2】

表 1：例示的な患者評価

1	併存する精神障害をスクリーニングするためのミニ国際神経精神医学面接 5 (MINI 5) (Sheehanら、1998)。	
2	コロンビア自殺重症度評価尺度 (C-SSRS) (Mundt, JCら 2013) は、急性および最近の自殺ならびに自傷的な思考および行動についてスクリーニングするものであり、完了するのにおよそ5分かかる。	
3	患者健康質問票 (PHQ-9) (Kroenkeら 2001)。うつ病症状についての簡単な自己記入スクリーニング質問票。	10
4	全般的な不安障害 7 (GAD-7) (Spitzerら 2006) は、全般的な不安障害のスクリーニングおよび重症度測定のための自己報告質問表である。	
5	ピッツバーグ睡眠質指数 (PSQI) (Buysse 1989) は、睡眠障害のレベルを評価する。	
6	対人反応性指標 (IRI) (Davis 1980) は、5ポイントスケールで回答される28の項目を含む。このスケールは、様々な共感性の様相を測定し、これらに関連する様々なサブスケールを提供する。	20
7	短形式 (36) 健康調査 (SF-36) は、生活の質の標準的な患者報告尺度である。	
8	セルフコンパッション尺度 (SCS) (Neff 2003) は、5ポイントスケールで回答される26の項目を含む。このスケールは、マインドフルネスの構成要素を含むセルフコンパッションの中心的様相を測定する。	
9	心的外傷歴質問票 (THQ) (Green 1996) は、はい／いいえの形式を使用して潜在的に心的外傷性の事象に関する経験を調査する自己報告尺度である。書き込まれた各事象について、回答者は、事象の頻度および事象時の年齢を提供するように求められる。	30

【1027】

評価はコンピュータ支援されてもよく、上記の評価以外に他のコンピュータ支援評価が実施されてもよい。「コンピュータ支援評価 (computer-assisted assessment)」の「コンピュータ支援 (computer-assisted)」という用語は、オンラインツール、スマートフォン、無線デバイス、またはヘルスアプリなどの電子ツールの使用 (一部のこのような例では、「デジタルフェノタイピング (digital phenotyping)」としても知られる) を含む評価を意味する。コンピュータ支援評価は、関連する臨床情報が患者と対面に対話する療法士によって治療の期間中に記録される電子精神医学ノートシステムの使用を含み、療法士と患者とが仮想的に (同期的または非同期的に) 対話する、および患者がコンピュータとのみ対話する (「コンピュータ (computer)」は、デスクトップ、ラップトップ、およびノートブックコンピュータ; タブレット、スマートフォン、および他のモバイルデバイス; 腕時計、フィットネストラッカー、およびパーソナル電子デバイスなどを含む、このような目的に適した任意の電子ツールを広く意味する) コンピュータシステムの使用も含むであろう。

【1028】

一部の実施形態では、本発明は、哺乳動物の状態を処置および／または予防する方法で

10

20

30

40

50

あって、治療有効量および／または予防有効量の1種または複数の活性剤を含む製剤を哺乳動物に投与することを含む方法を提供する。本明細書では、「処置する (t r e a t i n g)」または「処置 (t r e a t m e n t)」は、哺乳動物、好ましくはヒトにおける障害の任意の処置を網羅し、上記のような所望の生物学的効果または薬理学的効果を引き起こすこと、ならびに (a) 障害の素因を有し得るが、障害とまだ診断されていない対象において障害が発生するのを予防すること； (b) 障害を阻害すること、すなわち、その発達を停止させること； (c) 障害を軽減すること、すなわち、その退縮を引き起こすこと； (d) 障害によって引き起こされるか、または障害に関連する症状または病状からの保護またはその軽減； (e) 障害に関連する1つまたは複数の症状または病状の発症、重症度、持続時間、進行、頻度、または確率の低下、減少、阻害、改善、または予防；および (f) 障害に関連する、または障害と併存する症状または病状の悪化または進行の予防または阻害のうちのいずれか1つまたは複数を含む。他のこのような測定値、利益、および代理または臨床エンドポイントは、単独でまたは組み合わせて、本明細書の教示および当技術分野の知識に基づいて知られるであろう。

10

【1029】

実施形態では、患者がある特定の指定された包含基準を満たし、ある特定の指定された除外基準を満たさず、処置経過中にいずれの指定された中止基準も満たさず、かつ特許請求される特定の実施形態の要件を満たす場合、患者は本発明の方法に参加するか、またはこのような方法の一部として開示されたエンタクトゲン組み合わせ（本明細書では、略記である本発明の「エンタクトゲン組み合わせ (a n e n t a c t o g e n i c c o m b i n a t i o n)」とも）を投与されるであろう。

20

【1030】

エンタクトゲン支援心理療法 (E A P) は、多数の状態および障害に有用であると認識され、実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせは、1つの薬物支援セッション、2つの薬物支援セッション、3つの薬物支援セッション、または3つを超える薬物支援セッションなどの心理療法または心理的支援の1つまたは複数のセッション、ならびに例えば1～3、1～5、1～10、もしくはオープンエンドな量などのいくつかの準備および／または統合セッション、および／または例えば1～3、1～5、1～10、もしくはオープンエンドな量などのいくつかの継続的な維持およびケアのためのフォローアップもしくは「チェックイン (c h e c k - i n)」もしくは「進捗更新 (p r o g r e s s u p d a t e)」セッションと合わせて投与される。実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせはモニタリングと合わせて投与される。

30

【1031】

実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせは、ブレスワークおよび呼吸訓練、瞑想および集中練習、対象またはマントラに焦点を合わせる、音楽を聴くこと、身体運動、ヨガ、ストレッチまたはボディワーク、ジャーナリング、グラウンディング技術、ポジティブなセルフトーク、またはペットもしくは動物とのかかわりを含む、1つまたは複数の治療上有益な活動と合わせて投与され（このような参加は投与に続くか、または投与と併せて行われる）、このような参加は、療法士もしくは他の専門家の参加もしくは指導を用いてもしくは用いないで、または友人と共に行われ得ることを理解すべきである。他の実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせは、心理療法も心理的支援もなしに、単回投与または一連の薬物療法として単独で投与される。

40

【1032】

例えば、本明細書に開示されるエンタクトゲン組み合わせを使用した、当業者に公知の方法を使用したE A P、薬物療法単独、有益な活動を伴う薬物療法、またはモニタリングを伴う薬物療法は、D i a g n o s t i c a n d S t a t i s t i c a l M a n u a l o f M e n t a l D i s o r d e r s、第5版 (D S M - 5) における障害を処置するのに有用であると認識されよう。実際、精神医学状態または精神衛生状態を有する患者は、一般に、本発明のE A Pから利益を得るであろう。この結論は、D S M - 5によって定義される障害に限定されない。本発明のエンタクトゲン組成物を使用したE A P

50

は、国際疾病分類（ICD-10およびICD-11を含むICD）および他の診断システム（例えば、The Merck Manual of Diagnosis and TherapyなどのMerck Manual）に含まれる関連障害に利益を提供するものとして理解されるであろう。パーソナリティの次元系において、開示されたエンタクトゲン組み合わせの治療効果は、いくつかの方法で理解することができる。

【1033】

5 因子パーソナリティの観点から、EAPは、神経症傾向を減少させ、開放性を増加させるようであり、積極的な生活の変化、自己受容、ならびにウェルネスおよび治療の進行の他の要素を支援し得る。研究領域基準（RDOD）の観点から、EAPは、ネガティブ感情価システムの活動を低下させ、ポジティブ感情価、覚醒、および認知システムに二次的な正の効果をもつ社会的プロセスのためのシステムの機能を改善する。

10

【1034】

多数の別個の特定の推論の道筋が以下に提供され、エンタクトゲンの使用に関する文献に対する多数の参考文献が提供される。しかし、このような推論および参考文献は、明示的に示される障害について適用を読者に容易に理解可能にし、引用された証拠を使用しながら、他の障害にも適用され、別の障害の記述セクションにそれらが存在しないことは、そうでないことを意味するものではないことが容易に理解されよう。エンタクトゲン組み合わせの投与によってもたらされる意識および知覚の変化が、患者に新しい方法で障害を眺めることを促すことができること、およびそのような変化またはエンタクトゲン心理状態が実施形態でEAPにおいて有利に働くために使用され得ることなどの一般的な推論の道筋は、全ての関連する障害に適用されると理解されるであろう。

20

【1035】

実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせは、重篤気分調節症、大うつ病性障害（MDD）、治療抵抗性うつ病、持続性抑うつ障害（気分変調症）、月経前不快気分障害、物質／医薬品誘発性うつ病性障害、産後うつ病、または別の医学的状态によるうつ病性障害、分離不安障害、選択性緘黙、限局性恐怖症、社会不安障害（社会恐怖症）、パニック障害、パニック発作、広場恐怖症、全般性不安障害、物質・医薬品誘発性不安障害、別の医学的状态による不安障害、身体症状症、病気不安症（心気症）、転換性障害（機能性神経症状症）、虚偽性障害、心的外傷後ストレス障害（PTSD）、適応障害、急性ストレス障害、強迫性障害、身体醜形障害、ためこみ症、トリコチロマニア（抜毛症）、皮膚むしり症（スキン・ピッキング）、物質／医薬品誘発性強迫症および関連症、別の医学的状态による強迫症および関連症、物質関連障害、アルコール関連障害、大麻関連障害、幻覚剤関連障害、吸入剤関連障害、コカイン関連障害、オピオイド関連障害、鎮静薬、睡眠薬、または抗不安薬関連障害、精神刺激薬関連障害、タバコ関連障害、非物質関連障害（ギャンブルまたはゲーム障害）、偏頭痛、慢性群発頭痛などの群発頭痛、周期性嘔吐、緊張型頭痛、言語障害、異食症、神経性やせ症、神経性過食症、むちゃ食い障害、反抗挑戦性障害、間欠性爆発性障害、行為障害、反社会性パーソナリティ障害、精神病質、放火症、ならびに窃盗症のうちのいずれか1つまたは複数を処置するのに有用である。

30

【1036】

一部の実施形態では、開示された組み合わせは、心的外傷後ストレス障害（PTSD）、大うつ病性障害（MDD）、治療抵抗性うつ病（TRD）、希死念慮、自殺行動、希死念慮または自殺行動を伴う大うつ病性障害、非自殺性自傷障害（NSSID）、双極Ⅰ型障害、双極Ⅱ型障害を含む双極性障害および関連障害、気分循環性障害、強迫性障害（OCD）、全般性不安障害（GAD）、社会不安障害、アルコール使用障害、オピオイド使用障害、アンフェタミン使用障害、ニコチン使用障害、およびコカイン使用障害を含む物質使用障害、神経性やせ症、神経性過食症、むちゃ食い障害、アルツハイマー病、群発頭痛および偏頭痛、注意欠陥多動性障害（ADHD）、疼痛および神経因性疼痛、アフアンタジア、小児期発症流暢症、認知症、軽度認知障害、性機能障害、慢性疲労症候群、ライム病、ならびに肥満からなる群から選択される中枢神経系（CNS）障害を処置するのに有用である。

40

50

【1037】

実施形態では、開示された組み合わせは、不安または恐怖関連障害；緊張病；身体的苦痛または身体的経験の障害；物質使用または嗜癖行動による障害；ストレスに特に関連する障害；破壊的行動または反社会性障害；解離性障害；排泄障害；虚偽性障害；食行動障害または摂食障害；衝動制御障害；妊娠、出産、および産褥に関連する精神障害または行動障害；気分障害；神経認知障害；神経発達障害；強迫症または関連症；パラフィリア障害；パーソナリティ障害および関連特性；ならびに統合失調症または他の一次性精神症などの、精神、行動、および神経発達障害のうちのいずれか1つまたは複数を処置するのに有用である。

【1038】

実施形態では、障害の1つまたは複数の徴候または症状は、エンタクトゲン組み合わせの投与後に緩和される。実施形態では、障害の少なくとも1つの徴候または症状は、エンタクトゲン組み合わせの投与から24時間以内に緩和される。実施形態では、障害の少なくとも1つの症状は、エンタクトゲン組み合わせの投与から1週間以内に緩和される。実施形態では、障害の少なくとも1つの症状は、エンタクトゲン組み合わせの投与後少なくとも1か月の期間にわたって緩和される。実施形態では、障害の少なくとも1つの症状は、エンタクトゲン組み合わせの投与後少なくとも3か月の期間にわたって緩和される。実施形態では、障害の少なくとも1つの症状は、エンタクトゲン組み合わせの投与後少なくとも12か月の期間にわたって緩和される。障害の徴候および症状は、当業者に知られるであろう。

【1039】

非限定的かつ単に示唆的な例として、以下の障害は、実施形態において、心理療法と合わせた薬物投与、心理的支援と合わせた薬物投与、モニタリングと合わせた薬物投与、患者によって実施される活動と合わせた薬物投与、および／または薬物投与単独によるかどうかにかかわらず、本明細書で論じられるか、または適用可能かつ特許請求される方法の1つまたは複数によって処置されるであろう。

【1040】

a. 神経発達障害

一部の実施形態では、開示された組み合わせは、少なくとも2つの機序を通して神経発達障害を処置するのに有用である。第1に、実施形態では、エンタクトゲン組み合わせは、神経可塑性を増加させるであろう。第2に、実施形態では、エンタクトゲン組み合わせは、神経認知機能を損なう自己批判および不安を減少させるであろう。エンタクトゲンは、人が新しい行動を再学習し、古い行動を記憶から消すことができる、子供のような状態の神経可塑性を誘発し得る。エンタクトゲン誘発性神経可塑性の機序には、B N D Fの発現増加が含まれ得る (Mattson, 2004)。

【1041】

知的障害：一部の実施形態では、開示された組み合わせは、知的障害を有する個体を処置するのに有用である。知的障害は、2つの領域：知的機能および適応機能に主に影響を及ぼす一般知的能力の問題を伴う。前者は、神経可塑性に対するエンタクトゲンの効果、ならびに知的能力を悪化させる自己批判およびネガティブ感情のEAP関連の減少によって利益を受ける。後者は、共感、コミュニケーション、社会的判断、および友人関係を作り維持する能力などの、EAPに応答する領域を含む。エンタクトゲンの潜在的な神経適応特性は、他の様々な知的障害の処置にも有用であり、その非限定的な例としては、知的発達障害および全般的発達遅延が挙げられる。

【1042】

コミュニケーション障害：一部の実施形態では、開示された組み合わせは、言語障害、社会的（語用論的）コミュニケーション障害、および特定不能のコミュニケーション障害などのコミュニケーション障害を処置するのに有用である。実施形態では、エンタクトゲン組み合わせは、その全てが社会的認知の向上に寄与する、他者との親密性、開放性、および信頼の感覚、ならびにそれだけに限らないが、社会的不適応を低減することによる社

10

20

30

40

50

会的環境におけるコミュニケーションの改善を含む、日常生活に存在する社会的相互作用の不可欠な構成要素を促進するであろう（Schmid、2014；Baggott、2015）。

【1043】

おそらく、最初に報告されたMDMAの治療効果は、MDMAを受けた後に吃音の劇的な改善を達成した大学院生であった（ShulginおよびShulgin、1991）。それ以来、個体がエンタクトゲンを摂取した後に数時間流暢に話すことができた他の症例研究が記録されている（Alm、2004）。実施形態では、エンタクトゲン組み合わせは、会話構音障害（以前は音韻障害）および小児期発症流暢症（吃音）を処置するのに有用である。

10

【1044】

自閉スペクトラム症：一部の実施形態では、開示された組み合わせは、その抗不安効果のために自閉スペクトラム症を有する個体を処置するのに有用である。EAPまたはエンタクトゲン組み合わせを受けている中等度から極めて重度の社会不安を有する自閉症成人は、ベースラインから主要エンドポイントまでのリーボヴィッツ社交不安尺度（LSAS）スコアの有意な改善を経験するであろう。以前に実証されたように（Danforth、2018）、処置の完了後、社会不安の低減は一貫したままであるか、または改善し続けるであろう。自閉症性社会的障害における医薬としてのMDMAの系統的レビューは、それが薬理的処置として有効であることを見出し（Chalisha、2021）、本明細書の組み合わせは、同等以上の有効性、および一部の実施形態では、より少ない有害事象を有すると予想される。

20

【1045】

注意欠陥／多動性障害、他の特定されたおよび特定不能の注意欠陥／多動性障害（ADHD）：一部の実施形態では、開示された組み合わせは、ADHDの徴候および症状を軽減し、ADHDを有する個体を処置するのに有用である。

【1046】

限局性学習障害：一部の実施形態では、開示された組み合わせは、例えば、脳の神経可塑性を促進し、社会的報酬学習の傾向を増加させることによって、限局性学習障害を処置するのに有用である（Nardou、2019）。エンタクトゲン組み合わせの投与によってもたらされる成人期における新しい向社会的行動を学習する能力は、共に伝統的に処置が困難である限局性学習障害または学習障害と診断された個体に利益をもたらすであろう。

30

【1047】

運動障害およびチック障害：一部の実施形態では、開示された組み合わせは、例えば、不安およびストレスを軽減することによって運動障害およびチック障害を処置するのに有用である。不随意運動およびチックの頻度は、不安およびストレスと相関していることが多く、その抗不安特性を考慮すると、エンタクトゲン組み合わせはこれらを軽減するであろう（Wolfson、2020）。したがって、実施形態では、エンタクトゲン組み合わせは、開示された方法に従って、場合によりEAPと組み合わせで投与され、セルフコンパッションおよび受容を生じさせ、運動障害およびチック障害を患う個体に利益をもたらす。

40

【1048】

b. 統合失調症スペクトラム障害および他の精神病性障害

統合失調症スペクトラム障害、統合失調症様障害、および統合失調感情障害：一部の実施形態では、開示された組み合わせは、統合失調症および関連障害を処置するのに有用である。例えば、統合失調症および他の関連する精神神経障害では、不適応な社会的行動が一般的に起こる。実施形態では、エンタクトゲン組み合わせは、自己および他者に対するコンパッションを高め、心理的防衛および情動的傷害の恐れを軽減し、コミュニケーションおよび内省能力を高めるであろう（Holland、2001；Heifets、2016）。

50

【1049】

統合失調感情障害：一部の実施形態では、開示された組み合わせは、一般的な併存症であるうつ病に加えて、それだけに限らないが、パラノイア、激越、強迫性、興奮性、敵意、妄想、錯乱、アパシー、および剥離を含む、統合失調症の徴候および症状を標的化することによって統合失調感情障害を処置するのに有用である（Mayo Clinic、2019）。エンタクトゲン組み合わせは、統合失調症に冒された行動的成分を標的化することができ、証拠により、うつ病と治療抵抗性うつ病の両方が、本発明のエンタクトゲンなどのエンタクトゲンによる処置から実質的に利益を得ることができることが示唆されている（Patel、2015）。

【1050】

統合失調型（パーソナリティ）障害：一部の実施形態では、開示された組み合わせは、社会不安および他者に対する不快感によって代表される統合失調型パーソナリティ障害を処置するのに有用である。一般に、統合失調症および統合失調型パーソナリティ障害の患者には、驚愕プレパルス抑制および慣れの障害が見られる（Bolino、1994；Boraff、1992；Geyer、1982；Cadenhead、1993）。一部の実施形態では、エンタクトゲン組み合わせは、プレパルス抑制を急性的に増加させ、有効な処置選択肢として作用するであろう（Liechti、2001）。

【1051】

精神病性障害：一部の実施形態では、開示された組み合わせは、向社会的行動を促し、コミュニケーションを高めることによって、精神病性障害を処置するのに有用である。一部の実施形態では、エンタクトゲン組み合わせは、防衛を低下させ、パラノイアを低減し、開放性および信頼を促進し、主観的洞察を増加させるであろう（Holland、2000）。一部の実施形態では、エンタクトゲン組み合わせは、開示された方法に従って投与されるエンタクトゲン組み合わせ、および開示された方法で実施されるEAPなどを通して、一部の実施形態では、信頼、親密なコミュニケーション、他者の視点および感情に対する感受性、ならびにパラノイアの低減が達成される治療環境を提供する誘導されたエンタクトゲン投薬セッションに共に参加する個体の家族を含む、個体によって経験される苦痛および疎外感を低減するであろう。

【1052】

物質／医薬品誘発性精神病性傷害：一部の実施形態では、開示された組み合わせは、例えば、エンタクトゲン組み合わせが治療セッションと共に投与される場合に、物質／医薬品誘発性精神病性障害を処置するのに有用である。

【1053】

医学的状態による妄想性障害、短期精神病性障害、および精神病性障害：一部の実施形態では、開示された組み合わせは、不安に対する治療効果、および敵意を和らげる能力のために、それだけに限らないが、妄想性障害、短期精神病性障害、および精神病性障害を含む、医学的状態、疎外感、または抑制されたコミュニケーションによって引き起こされ、妄想／幻覚の発生を特徴とする他の精神病性障害を処置するのに有用である。

【1054】

緊張病および医学的状態による緊張病：一部の実施形態では、開示された組み合わせは、向社会的行動を促進するため、緊張病を処置するのに有用である。実施形態では、エンタクトゲン組み合わせは、向社会的行動ならびに社会的コミュニケーションおよび情動的コミュニケーションの内容を増加させるであろう（Baggottら、2015；Wunderliら、2018）。

【1055】

c. 双極性障害および関連障害

一部の実施形態では、開示された組み合わせは、双極性障害および関連障害を処置するのに有用であり、抗不安薬に匹敵する効果を提供しながら、情動を制御するのに役立つ。双極性障害Ⅰ型、双極性障害Ⅱ型、短期間の軽躁病を伴ううつ病エピソード、および関連する双極性障害と診断された多くの患者は、併存症として不安または物質使用障害を

10

20

30

40

50

経験する (McElroy、2004)。エンタクトゲン組み合わせは、例えば、その情動制御を改善する能力 (Johansen および Krebs、2009) のために、このような障害を処置するのに有用であり、患者がネガティブ感情に圧倒されことなく、辛い記憶を探り、これに対処することを可能にするのに有用である (Sessa、2018)。

【1056】

気分循環性障害：一部の実施形態では、開示された組み合わせは、気分に関連するため、断続的な「ハイ」および「ロー」を特徴とする気分循環性障害を処置するのに有用である。エンタクトゲン組み合わせは、気分安定の改善をもたらす (Pateira、2015; Passiera、2005)、情動の変動を経験している個体の処置に有用であろう。

10

【1057】

d. うつ病性障害

うつ病は、大うつ病性障害 (MDD)、治療抵抗性うつ病 (TRD)、双極性うつ病、持続性抑うつ障害 (PDD)、季節性感情障害 (SAD)、周産期 (産後) うつ病、非定型うつ病、およびこのような障害を処置する当業者に公知の他の型のうつ病を広く包含する。うつ病は、この疾患を負う全ての人で異なるが、症状は、様々な型にわたって一貫しており、活動への興味もしくは喜びの喪失、体重減少もしくは体重増加、睡眠障害、または日中の眠気；落ち着かず、動揺しているか、または身体的と精神的の両方でだるいと感じること；疲れていてエネルギーがないこと、無価値感または罪悪感を感じることに集中することまたは決定を下すことが困難であること、および場合によっては、自殺念慮を含む (Pietrangello、2021)。

20

【1058】

症状を緩和し、うつ病の根本原因を処置する治療法が切実に必要とされている。一部の実施形態では、開示された組み合わせおよび方法は、大うつ病性障害 (MDD)、治療抵抗性うつ病 (TRD)、双極性うつ病、持続性抑うつ障害 (PDD)、季節性感情障害 (SAD)、周産期 (産後) うつ病、非定型うつ病、および当業者に公知の他の型のうつ病を含むうつ病の処置に有効である。

【1059】

実施形態では、エンタクトゲン組み合わせは、単独で投与される。実施形態では、エンタクトゲン組み合わせは、補助薬物療法として、心理療法または本明細書に開示されるかもしくは当業者に知られているような他の治療法と合わせて投与される。

30

【1060】

開示されたエンタクトゲン組み合わせの投与によってもたらされるエンタクトゲン状態を考慮すると、患者は、うつ病を引き起こすトリガーを特定し、これに適切に対処するように誘導され得る。例えば、開示される EAP は、開放性を増加させ、神経症傾向を有意に減少させ、うつ病の徴候および症状を緩和し、行動および認知の変化を促進するであろう (Wagnerら、2017)。

【1061】

一部の実施形態では、重度のうつ病に広がっている慢性的自殺念慮は、開示された組成物および組み合わせによる処置によく応答することができ、洞察および自己受容の向上をもたらすことができる (Shannon、Colbert、および Hughes 2021)。

40

【1062】

実施形態では、開示されたエンタクトゲン組み合わせは、即効性抗うつ薬として作用し、認知療法および他の療法を増強することを可能にする (Pateira および Titheradge、2015)。実施形態では、エンタクトゲン組み合わせは、EAP の有無にかかわらず、MDD、気分変調症、月経前不快気分障害、持続性複雑死別障害ならびに他の特定されたおよび特定不能のうつ病性障害、ならびに薬物耐性および他の治療抵抗性うつ病 (TRD) を有する個体を処置するのに有用である。

【1063】

50

物質／医薬品誘発性うつ病性障害：一部の実施形態では、開示された組み合わせは、それが誘発するエンタクトゲン状態を通して、患者がネガティブ効果に圧倒されることなく、辛い記憶に対処することを可能にすることによって、このような障害を処置するのに有用である（Sessa、2018）。

【1064】

重篤気分調節症：実施形態では、エンタクトゲン組み合わせは、気分を改善し、信頼を構築し、向社会的行動を促進し、重篤気分調節症を処置するために使用される（Passie、2012）。したがって、開示されたエンタクトゲン組み合わせは、重篤気分調節症（DMDD）の小児を処置するために使用され得る（Hyssekら、2014）。

【1065】

e. 不安障害

一部の実施形態では、開示された組み合わせは、数ある機序および効果の中でも、治療同盟の増強；情動制御の改善および回避の減少；ならびに情動的エンゲージメントの増加および学習された恐怖関連付けの消去の増強を通して不安障害を処置するのに有用である（JohansenおよびKrebs、2009）。実施形態では、エンタクトゲン組み合わせは、自己認識能力が拡大し、感受性が拡大し、感情を共有する能力が増強した、極めてオープンな心の状態に人を入れることによって恐怖および不安を低下させる（Ingрасci、1985）。

【1066】

パニック発作、パニック障害、および広場恐怖症：一部の実施形態では、開示された組み合わせは、恐怖消去性のためにパニック発作を処置するのに有用である。パニック障害、広場恐怖症、および慢性パニック関連不安は、その恐怖消去効果から利益を得る（Shannon、Colbert、およびHughes、2021）。

【1067】

医学的状态による不安障害：一部の実施形態では、開示された組み合わせは、例えば抗不安効果、およびセルフコンパッションにより不安に立ち向かう能力の促進ために、生命を脅かす疾患から生じる不安を緩和するのに有用である。

【1068】

全般性不安障害および物質／医薬品誘発性不安障害：一部の実施形態では、開示された組み合わせは、情動制御を改善し、回避を減少させ、個人の進歩およびウェルビーイングを妨げる思考パターンへの洞察を提供することによって、GADおよび物質／医薬品の使用から生じる不安を緩和するのに有用である（JohansenおよびKrebs、2009）。

【1069】

社会不安障害（社会恐怖症）：一部の実施形態では、開示された組み合わせは、信頼を育み、向社会的行動を促進することによって社会不安障害を処置するのに有用である（Wagner、2017）。

【1070】

分離不安障害および選択性緘黙：一部の実施形態では、開示された組み合わせは、恐怖に対する治療効果、ならびに情動制御を改善し、回避を減少させる能力により、分離不安障害および選択性緘黙を処置するのに有用である（JohansenおよびKrebs、2009）。実施形態では、エンタクトゲン組み合わせは、分離不安を有する小児が経験し得る学習された恐怖の連想を消去するのに役立つであろう（FeducciaおよびMithoefer、2018）。選択性緘黙と診断された小児は、向社会的行動の増強ならびに社会的コミュニケーションおよび情動的コミュニケーションの内容を増加させる能力により、同様の利益を経験し得る（Baggett、2015）。

【1071】

限局性恐怖症：一部の実施形態では、開示された組み合わせは、例えば恐怖消去を促進することによって、限局性恐怖症を処置するのに有用である（Youngら、2015）。

【1072】

f. 心的外傷およびストレス因関連障害

一部の実施形態では、開示された組み合わせは、心的外傷およびストレス因関連障害を処置するのに有用である。一部の実施形態では、開示された組み合わせは、心的外傷後ストレス障害（PTSD）を処置するのに有用である。一部の実施形態では、開示された組み合わせはまた、例えば恐怖および不安関連行動を減少させ、心的外傷性記憶または恐怖誘発記憶の再処理を可能にすることによって、様々な恐怖症を処置するのにも有用である。一部の実施形態では、開示された組み合わせは、例えば心的外傷性記憶に直面する際の苦痛を軽減するのに役立ち得る情動的記憶処理の調節、自己および他者に対する情動的共感の増加、およびセルフコンパッションの増加によって、ならびに恐怖消去の増強によって、急性ストレス障害（ASD）を処置するのに有用である（Jeromeら、2020）。このような効果は、急性ストレス障害、ならびに他の特定されたおよび特定不能の心的外傷およびストレス因関連障害に治療上の利益を提供する。

10

【1073】

g. 強迫症および関連症

一部の実施形態では、開示された組み合わせは、意思決定の様相を改善し、健康な志願者において情動の明確さを提供する、したがって、実施形態では、強迫性障害（OCD）および関連障害を有する人々における不安、疑念、および反芻を緩和するのに有用である。さらに、エンタクトゲン組み合わせは、開放性をもたらし、心理療法を介してしばしば求められる洞察および態度の発達を促進するのに役立ち、改善されたウェルビーイングおよびストレスの減少に寄与し、したがってOCDおよび関連障害の徴候および症状を改善し得る。

20

【1074】

強迫性障害、物質／医薬品誘発性強迫症および関連症、別の医学的状态による強迫症および関連症：一部の実施形態では、開示された組み合わせは、それらの効果、およびOCD行動に影響を及ぼす脳領域を調節するそれらの能力のために、多様なOCD障害を処置するのに有用である（Sessa、2010）。一部の実施形態では、開示された組み合わせは、プレパルス抑制（PPI）を増加させるのに有用である。PPI障害と馴化障害の両方が、強迫性障害の患者において見出されている。

【1075】

トリコチロマニア（抜毛症）、皮膚むしり症（スキン・ピッキング）：一部の実施形態では、開示された組み合わせは、例えば、不安、うつ病、OCD、およびPTSDなどの、トリコチロマニアを有する者に一般的な併存障害を有する患者に対する利益のために、ならびにストレスおよび不安を減少させ、より健康的な対処行動の発達を促進することによって、トリコチロマニアを処置するのに有用である。

30

【1076】

身体醜形障害：実施形態では、開示された組み合わせは、例えば、神経症傾向および自己批判の減少、ならびに自己受容の増加のために、徴候、症状、および併存症を含む身体醜形障害を処置するのに有用である。実施形態では、エンタクトゲン組み合わせは、自己報告した気分および自尊心に対する模擬的社会的排除の影響を減少させ（Fryeら、2014）、ポジティブな感情をもたらす脳内の化学物質、特にセロトニンを調節するであろう。物質使用障害（SUD）もまた、身体醜形障害と診断された個体において比較的一般的であり、その徴候および症状に対処する、またはその徴候および症状から「逃れる（escape）」方法と見なされ得る。実施形態では、開示された組み合わせは、SUDを処置するのに有用である（Jerome、Schuster、およびKlosinski、2013）。

40

【1077】

反応性愛着障害（RAD）および脱抑制性愛着障害（DAD）：一部の実施形態では、開示された組み合わせは、向社会的行動の促進（Hysekら、2014）、ならびに情動および社会的事項に関するコミュニケーションの増強（Baggottら、2015

50

）を通して、RADおよびDADを処置し、その徴候および症状を低減するのに有用である。実施形態では、エンタクトゲン組み合わせは、RADおよびDADと診断された小児が、主介護者と健康的なつながりを形成することが困難であるために経験し得る心的外傷の処置を補助する（Jeromeら、2020）。

【1078】

h. 適応障害

一部の実施形態では、開示された組み合わせは、心理的ストレスを緩和し、適応障害に苦しんでいる個体にとって特に困難なネガティブなライフイベントに個体に対処するのに有用である（Moonzwe、Schensul、およびKostick、2011）。適応障害と診断された人は、一般に、併存症として不安を経験し、エンタクトゲン組み合わせは、自己認識能力および感受性の拡大、ならびに感情を共有する能力の増強を有するオープンな心の状態に人を入れることによって不安を緩和するであろう（Gertz、1985で引用されたIngrasci）。

10

【1079】

i. 解離性障害

実施形態では、開示された組み合わせは、根本原因に対処し、過覚醒を減少させ、障害の根底にある情動記憶回路を調節することによって解離性障害を処置するのに有用である。

【1080】

解離性同一性障害：一部の実施形態では、開示された組み合わせは、心理的ストレスを緩和し、解離性同一性障害を抱える個体にとって特に困難なネガティブなライフイベントに個体に対処するのに有用である（Moonzwe、Schensul、およびKostick、2011）。解離性同一性障害は、辛い記憶を遠ざけるために心的外傷経験に応答した防衛機制として発達することが多い。一部の実施形態では、開示された組み合わせは、情動記憶処理の増強、より大きなセルフコンパッション、および恐怖消去の増強のような機序を介して心的外傷を処置するのに有用である。ノイローゼもまた、頻繁に解離性障害を伴い（Jeromeら、2020）、エンタクトゲン組み合わせは、開放性を増加させ、神経症傾向を減少させる（Wagnerら、2017）。

20

【1081】

解離性健忘：一部の実施形態では、開示された組み合わせは、記憶の再強化、特に心的外傷性記憶の再処理および再固定化を助けることによって解離性健忘を処置するのに有用である（FeduciaおよびMithoefer、2018）。

30

【1082】

離人感／現実感消失症：離人感および現実感消失症は共にPTSD患者で一般的に起こり、EAPで改善される。実施形態では、開示された組み合わせは、PTSDの徴候および症状を処置するのに有用であり、離人感／現実感消失症を処置するのに有用であろう。

【1083】

j. 身体症状症および関連障害

一部の実施形態では、開示された組み合わせは、自己注目神経症傾向および反芻を減少させ、ポジティブな思考および行動に個人を再び集中させることによって、身体症状症および関連障害を処置するのに有用である。

40

【1084】

身体症状症：一部の実施形態では、開示された組み合わせは、自己参照思考を減少させ、官能的感情を増強し、筋緊張を緩和し、痛覚消失の感覚を誘発することによって身体症状症を処置するのに有用である（Oehenら、2013）。

【1085】

病氣不安症：一部の実施形態では、開示された組み合わせは、病氣に関連する、または医学的診断による、不安および心理的苦痛を処置するのに有用である（Wolfsonら、2020）。

【1086】

50

転換性障害（機能性神経症状症）：一部の実施形態では、開示された組み合わせは、例えば脳内のセロトニンの放出を刺激することによって、パーキンソン病患者に存在する振戦を処置するのに有用である（S o t n i k o v a ら、2 0 0 5）。

【1087】

虚偽性障害：一部の実施形態では、開示された組み合わせは、この障害よりも前にあり、これを助長する、根底にある情動的問題および愛着問題、ならびに小児期の心的外傷、最近の心的外傷、うつ病、およびパーソナリティ障害に対処することを可能にし、虚偽性障害に関連付けられている低い自尊心を全般的に改善することによって、虚偽性障害を処置するのに有用である（F r y e ら、2 0 1 4）。

【1088】

k. 食行動障害および摂食障害

一部の実施形態では、開示された組み合わせは、摂食障害を処置するのに有用である。エンタクトゲン処置は摂食障害に有効であり得、例えば、これは正式な治療の非存在下での（Z o e、2 0 1 4）、またはセッション中にもしくはE A Pの過程の一部として投与される、エンタクトゲン化合物の投与を通して達成される洞察の後に解決され得る。

【1089】

一部の実施形態では、開示された組み合わせは、例えば、本明細書の他の障害にも利益をもたらす特徴である、（1）恐怖を低減すること、（2）ウェルビーイングを増加させること、（3）社交性／外向性を高めること、（4）自己批判を減少させること、（5）自己／他者へのコンパッションを増加させること、（6）対人信頼感を高めること、および（7）意識の覚醒状態を促進すること（B r e w e r t o n、L a f r a n c e、およびM i t h o e f e r、2 0 2 1）によって、P T S Dに関連する摂食障害を処置するのに有用である。エンタクトゲン組み合わせに関連する抗不安効果および向社会効果は、心的外傷後ストレス障害に関連する摂食障害（E D）（E D－P T S D）を有する者のための心理療法の状況において回避および過覚醒を打ち消すであろう。エンタクトゲン組み合わせおよびE A Pに適したE Dの他の臨床的特徴としては、ボディイメージの歪み、認知的硬直性、および社会情緒的処理困難が挙げられる。広範囲の治療用途が、多様な食行動障害および摂食障害の処置に役立つことができる。

【1090】

異食症：エンタクトゲン組み合わせは、心理的ストレスおよび不安を緩和し、開放性およびコミュニケーションを促進するのを助けることができ、これらは全て、異食症と診断された個体に利益をもたらす（M o o n z w e、S c h e n s u l、およびK o s t i c k、2 0 1 1）。統合失調症、強迫性障害（O C D）、または自閉症と診断された個体は、対処機序として異食症を発症する可能性が高い。これらの状態に対処するためにエンタクトゲン組み合わせを使用することにより、異食症を緩和することができる。したがって、実施形態では、エンタクトゲン組み合わせは、異食症を有する患者を処置するのに有用である。

【1091】

反芻障害：実施形態では、開示された組み合わせは、ストレスおよびその後の食行動問題を引き起こす、人生においてきっかけとなる出来事によって引き起こされ得る反芻障害を処置するのに有用である。エンタクトゲン組み合わせは、ネガティブなライフイベントへの対処を容易にすると同時に、反芻を持続させる不安および神経症傾向を減少させるであろう（M o o n z w e、S c h e n s u l、およびK o s t i c k、2 0 1 1）。

【1092】

回避／制限性食物摂取症（A R F I D）：一部の実施形態では、強迫性障害（O C D）または不安が回避的／制限的食物摂取障害（A R F I D）に寄与する軽減因子であることが多く、不安、うつ病、およびうつ病性気分（M u l l e r ら、2 0 2 1；P a s s i e、2 0 1 2）も同様であり、これらの全てが開示された組み合わせによって処置されるために、開示された組み合わせは、A R F I Dを処置するのに有用である。

【1093】

10

20

30

40

50

神経性やせ症：一部の実施形態では、開示された組み合わせは、非限定的な例として、抗不安効果および向社会効果をもたらし、ネガティブな情動の特定を遅らせ、自己および他者の受容を増加させ、情動的に動揺させる話題に対処する能力を高めることによって神経性やせ症を処置するのに有用である。エンタクトゲン組み合わせは、調節不全および低い自尊心の改善のような情動処理を促進し、治療プロセスを増強するためにも使用することができる望ましい心理状態を作り出すであろう。

【1094】

むちゃ食い障害：一部の実施形態では、開示された組み合わせは、むちゃ食い障害（BED）の徴候、症状、および併存症の多くを処置するのに有用である。BEDは、低い自尊心／自己イメージおよび心的外傷などの問題に関連しているが、エンタクトゲン組み合わせが処置に役立つ不安、うつ病、双極性障害、物質乱用障害等のような障害の併存症としても起こり得る。さらに、エンタクトゲン組み合わせは、個人の受容および寛容の増強を促進し（Shannon、Colbert、およびHughes、2021）、それによって、BEDの処置に役立つであろう。

10

【1095】

神経性過食症：一部の実施形態では、開示された組み合わせは、個人の受容および寛容を増強し、しばしば障害に関連する強い羞恥心およびパーソナルコントロールの喪失を処置することによって、過食症を処置するのに有用である（Shannon、Colbert、およびHughes、2021）。

【1096】

20

排泄障害：一部の実施形態では、開示された組み合わせは、排泄障害の併存症として起こり、排泄障害の重症度に寄与する障害を処置するのに有用である。小児では、情動的ストレス因、またはADHD、ASD、もしくは不安などの危険因子によって、夜尿症、遺糞、ならびに他の特定されたおよび特定不能の排泄障害が引き起こされ得る。排泄障害は、エンタクトゲン組み合わせの投与に関連する個人の受容、恐怖消去、および寛容の増強によって処置されるであろう。

【1097】

し．睡眠・覚醒障害

不眠症障害：一部の実施形態では、開示された組み合わせは、それだけに限らないが、ストレス、不安障害、およびうつ病を含む、不眠症をもたらすかまたは不眠症に寄与する多くの障害を処置するのに有用である。エンタクトゲン組み合わせは、心理的ストレスを緩和し、不眠に寄与するネガティブなライフイベントに対処するのを助けるであろう（Moonzwe、Schensul、およびKostick、2011）。

30

【1098】

過眠障害およびナルコレプシー：一部の実施形態では、開示された組み合わせは、日中の眠気を生じさせることなく、過眠障害に関連付けられている、SUD、うつ病、および双極性障害などの併存症を処置するのに有用である（Randallら、2009）。

【1099】

呼吸関連睡眠障害：一部の実施形態では、開示された組み合わせは、呼吸関連睡眠障害に関連する状態を処置するのに有用である。研究により、閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸症候群、中枢性睡眠時無呼吸症候群、睡眠関連低換気、概日リズム睡眠・覚醒障害などの呼吸関連睡眠障害と気分、不安、およびPTSDとの間の関連性が示されている。エンタクトゲン組み合わせの抗不安効果は、長期持続性であり、このような障害を処置する場合、不安および恐怖反応を緩和するであろう（Wolfsonら、2020）。

40

【1100】

ノンレム睡眠覚醒障害：一部の実施形態では、開示された組み合わせは、ノンレム睡眠覚醒障害（NREM）の徴候、症状、および原因を処置するのに有用である。これらの障害は、数あるトリガーの中でも、身体的ストレスまたは情動的ストレスに関連付けられている。エンタクトゲン組み合わせは、心理的ストレスを緩和し、筋緊張を緩和し、永続的な改善をもたらすであろう（Moonzwe、Schensul、およびKostick

50

、2011；Oehenら、2013）。

【1101】

夜驚症および悪夢障害：一部の実施形態では、開示された組み合わせは、夜驚症および悪夢障害の徴候、症状、および原因を処置するのに有用である。夜驚症は、PTSDと診断された個体が極めて一般的に経験する。エンタクトゲン組み合わせは、心的外傷性記憶に直面した場合の苦痛を軽減することができる情動記憶処理、自己および他者に対する情動的共感の増加、ならびに恐怖消去の増強に効果を及ぼし、したがって、夜驚症の処置における有用性を有するであろう（Jeromeら、2020）。実施形態では、エンタクトゲン組み合わせはまた、中断されない睡眠およびウェルビーイングの増強を助けることによって、悪夢障害と診断された個体を処置するのに有用である。

10

【1102】

夢遊病：一部の実施形態では、開示された組み合わせは、夢遊病を処置するのに有用である。

【1103】

レム睡眠行動障害、物質／医薬品誘発性睡眠障害：一部の実施形態では、開示された組み合わせは、睡眠行動障害を処置する、ならびに独立しておよび物質誘発性睡眠障害が併存する基礎物質乱用障害を処置することの両方により、物質または医薬品誘発性睡眠障害を処置するのに有用である。

【1104】

m. 性機能障害

一部の実施形態では、開示された組み合わせは、性機能障害を処置するのに有用である。実施形態では、エンタクトゲン組み合わせは、多幸感をもたらし、対人コミュニケーションを増強し、他者との親密感を促進し、特定された性機能障害と特定不能の性機能障害の両方と診断された個体に一連の利益を提供するであろう（Passieら、2005）。

20

【1105】

遅漏および勃起障害：一部の実施形態では、エンタクトゲン組み合わせは、官能的感情を高め、筋緊張を緩和し、これらは共に、遅漏障害または勃起障害を抑制し得る（Oehenら、2013）。両障害はまた、うつ病、不安、コミュニケーション、および親密性の問題、ならびに例えば、心理的ストレスを緩和し、開放性、信頼性を高め、開示する意欲を高めることによって、エンタクトゲン組み合わせが処置するであろう性的パフォーマンスに関する不安に関連付けられている（Wagnerら、2017）。

30

【1106】

女性オルガズム障害、女性の性的関心／興奮障害、性器－骨盤痛／挿入障害：一部の実施形態では、開示された組み合わせは、女性の性的障害に関連付けられている、不安、うつ病、低い自尊心、低い身体イメージ、および過去の心的外傷を処置するのに有用である。エンタクトゲン組み合わせは、有効な抗不安薬であり、自己受容ならびに自己および他者に対するコンパッションを促進し（Kambojら、2015）、例えば性的暴行に関連する心的外傷を処理および治療するのに助けることによって、心的外傷を経験している個体に対する利益を有するであろう。

40

【1107】

男性性欲低下障害：実施形態では、開示された組み合わせは、性欲を増強し、性的満足度を高めることによって、男性性欲低下障害（MHSD）と診断された男性を処置するのに有用である。エンタクトゲン組み合わせはまた、不安、うつ病、低い自己イメージ、または心的外傷などのHSDDに関連する問題に対処するであろう（Zemishlany、Aizenberg、およびWeizman、2001）。

【1108】

早漏（PE）：一部の実施形態では、開示された組み合わせは、自己批判および不安を減少させ、個体が自分のセクシュアリティをより完全に享受し、自分のパートナーとの満足のいく情動的親密さを達成することを可能にすることによってPEの改善を支援するの

50

に有用である。実施形態では、エンタクトゲン組み合わせの投与後に経験される親密性と合わせることが、PEを処置するのに有用であり、オルガズム／射精はまた、エンタクトゲン組み合わせの急性効果中に、遅延され得るが、より強力で愉快的なものとして認知され得る（Zemishlany、Aizenberg、およびWeizman、2001；Passiera、2005）。

【1109】

物質／医薬品誘発性性機能障害：一部の実施形態では、開示された組み合わせは、物質乱用障害を処置するのに有用でありながら、物質乱用から生じる併存性機能障害にも対処する（Jerome、Schuster、およびKlosinski、2013）。

【1110】

性別違和：一部の実施形態では、開示された組み合わせは、複数の機序を介して性別違和の形態を処置するのに有用であり、非限定的な例は、セルフコンパッションおよび無条件の自己愛を高めることによって、個体が自分自身のポジティブ・アファメーションを経験することを可能にすることである（Sevelius、2019）。自身をアウトサイダーと認知するトランスジェンダーおよび性別多様な人々のために、エンタクトゲン組み合わせは、自身および他者とのつながりを取り戻す経路を提供するであろう。

【1111】

n．破壊的障害、衝動制御障害、および行動障害

反抗挑戦性障害、間欠性爆発性障害、行動障害、および反社会性パーソナリティ障害：一部の実施形態では、開示された組み合わせは、反社会的要素を特徴とする破壊的障害、衝動制御障害、および行動障害を処置するのに有用である。エンタクトゲン組み合わせは、患者に改善された自己知識、他者の精神状態を知覚する際のより高い精度、増強された対処戦略、情動制御、認知的洞察、情動的共感、ならびに自己および他者へのコンパッションを与え、向社会的行動の増加をもたらすであろう（Hyssekら、2014）。

【1112】

放火症および窃盗症：一部の実施形態では、開示された組み合わせは、衝動制御を増加させる能力のために、放火症および窃盗症を処置するのに有用である（RamaekersおよびKuyper、2006）。衝動制御障害はまた、一般に、行動障害、心的外傷、物質乱用障害、または社会生活技能の欠損などの別の精神衛生状態の診断に関連しており、これらは全て、開示されたエンタクトゲン組み合わせの投与から利益を得ることができる。

【1113】

a．物質関連障害および嗜癖障害

一部の実施形態では、開示された組み合わせは、自己、他者、習慣、および意識の知覚への影響のために、ギャンブル障害、インターネットゲーム障害、および非自殺性自傷障害を含む物質関連障害および他の嗜癖障害を処置するのに有用である。実施形態では、エンタクトゲン組み合わせは、嗜癖に関連する神経薬理学的異常を直接処置し、治療過程を間接的に支援し、ならびに／または併存する精神医学的状态の徴候および症状を軽減し、したがって問題のある物質使用に対処する機会を高めるであろう（Jerome、Schuster、およびKlosinski、2013）。一部の実施形態では、開示された組み合わせは、セロトニン作動活性を発揮することによってこのような障害を処置するのに有用である。

【1114】

一部の実施形態では、エンタクトゲン組み合わせは、患者に自分の生活または行動を新たな方法で眺めさせるように意識を変えるであろう（Mullerら、2021）。エンタクトゲン組み合わせの投与によってもたらされる社会的認知、対人親密性、およびコミュニケーションの変化は、物質乱用障害および併存する心理学的障害の処置の結果に影響を及ぼし得る。

【1115】

物質関連障害：一部の実施形態では、開示された組み合わせは、物質関連障害、物質使

10

20

30

40

50

用障害（SUD）、および嗜癖を処置するのに有用である。エンタクトゲン組み合わせは、開放性、共感、同情、関係性等の感情を誘発し、患者が物質乱用の根本的な原因により容易に立ち向かうことを可能にするであろう。物質乱用および誤用は、物質が対処機序として使用される心的外傷経験に根ざした発端を有する場合が多い。有効用量のエンタクトゲン組み合わせを患者に投与することによって、エンタクトゲン効果は、物質誤用の前兆である心的外傷性事象を受け入れるのを助けるのに有用であり、同様の推論は、心的外傷性基礎を有する他の障害、例えば本明細書に開示される障害にも当てはまる。

【1116】

一部の実施形態では、開示された組み合わせは、より高い対人意識を育み、共感を高め、患者が、物質使用が自身および他者に及ぼす影響を認識することを可能にすることによって、物質関連障害の処置を支援するのに有用である（Jeromeら、2013）。自己認識および共感の増加は、個人の物質乱用否定を低減または減弱し、処置を成功させるための大きな障害を取り除き得る。共感の増加および否定の低減は、行動を変えるためのより大きな動機を支持し得る。実施形態では、エンタクトゲン組み合わせは、アルコール、大麻、カフェイン、タバコ、コカイン、またはその他などのための物質乱用の処置に利用される心理療法プロセスを増強および強化する（GreerおよびTolbert、1986）。

10

【1117】

アルコール関連障害：実施形態では、エンタクトゲン組み合わせは、例えば、セルフコンパッションおよび自己寛容を促進する心理状態において、問題のあるアルコール使用を反省し、これに対処する機会を提供することによって、アルコール使用障害を処置するのに有用であろう（Sessa、2018；GreerおよびTolbert、1986）。

20

【1118】

カフェイン関連障害：実施形態では、エンタクトゲン組み合わせは、嗜癖に関連する神経薬理的異常を処置するのに有用であり、例えば、セルフコンパッションおよび自己寛容を促進する心理状態において、問題のあるカフェイン使用を反省し、これに対処する機会を提供することによって、カフェイン嗜癖、カフェイン離脱、および他のカフェイン関連障害のための処置として有効である（Jerome、Schuster、およびKlossinski、2013）。

30

【1119】

大麻関連障害：実施形態では、エンタクトゲン組み合わせは、例えば、セルフコンパッションおよび自己寛容を促進する心理状態において、問題のある大麻使用を反省し、これに対処する機会を提供することによって、大麻嗜癖、大麻使用障害、および他の大麻関連障害を処置するのに有用であろう（Tourino、Maldonado、およびValverde、2007）。

【1120】

フェンシクリジン関連障害：実施形態では、フェンシクリジンからの持続的な幻覚誘発効果が個体を精神病的状态にする可能性があるため、エンタクトゲン組み合わせは、フェンシクリジン関連障害の処置を補助する、急性作用性抗精神病薬として使用されるであろう（Holland、2000）。実施形態では、エンタクトゲン組み合わせは、官能的感情を増強し、筋緊張を緩和し、自己の感覚を強固にし、身体症状を軽減するのに役立つ感覚である、痛覚消失の感覚（Oehenら、2013）を誘発することによって、フェンシクリジン関連障害に関連する身体徴候および症状を処置するのに有用であろう。

40

【1121】

幻覚剤関連障害、吸入剤関連障害、およびオピオイド関連障害：実施形態では、エンタクトゲン組み合わせは、例えば意識を変化させ、患者に自分の生活または行動を新たな方法で眺めさせることによって、幻覚剤、吸入剤、またはオピオイド関連障害を処置するのに有用であろう（Mullerら、2021）。実施形態では、エンタクトゲン組み合わせは、問題のある幻覚剤、吸入剤、またはオピオイドの使用に対処する機会を開くことに

50

よって、治療プロセスを支援する（Jeromeら、2013）。自身および他者への共感を高めることにより、患者は、自分の障害が自身および他者に及ぼす影響を認識することができ、行動を変える動機が提供される。自己認識が高まると、嗜癖の受容が促進され、患者が処置への道に送り出されるであろう。

【1122】

鎮静薬、睡眠薬、または抗不安薬関連障害：一部の実施形態では、エンタクトゲン組み合わせは、恐怖および不安を低下させることによって鎮静薬、催眠薬、または抗不安薬関連障害を処置するのに有用であろう。エンタクトゲン組み合わせは、自己認識能力および感受性が拡大し、学習された恐怖連想の消去が増強したオープンな心の状態に人を入れるであろう（JohansenおよびKrebs、2009）。このような利益は、鎮静薬、睡眠薬、または抗不安薬の必要性およびそれらから生じる使用障害を排除することができる。

10

【1123】

刺激剤関連障害：一部の実施形態では、エンタクトゲン組み合わせは、刺激剤関連障害を処置するのに有用であろう。一般的な処置とは異なり、エンタクトゲン組み合わせは、実施形態では、開示された組み合わせまたは組成物の投与後のEAPの薬物投与セッション中またはEAPの統合セッション中などの行動変化を促進し得る情動の開放性の増加および神経症傾向の減少をもたらす。

【1124】

タバコ関連障害：一部の実施形態では、開示された組み合わせは、タバコ関連障害を処置するのに有用である。5-HT_{2A}受容体剤は、ある特定のエンタクトゲン組み合わせのように、タバコ関連障害の処置に有効であり（Johnsonら、2014）、例えば上記の理由から、問題のあるタバコ使用を反省し、これに対処する機会も提供するであろう。

20

【1125】

o. 神経認知障害

一部の実施形態では、開示された組み合わせは、神経可塑性、神経適応、改善された情動制御、および認知改善を促進することによって神経認知障害を処置するのに有用である。エンタクトゲン組み合わせは、神経可塑性を促進し（Mattson、Maudsley、およびMartin、2004；Yazar-KlosinskiおよびMithoeffer、2017）、青年期に見られるような脳状態を作り出すことによって神経可塑性を促進し得る（Nardouら、2019；Eduťら、2011）。

30

【1126】

せん妄：一部の実施形態では、開示された組み合わせは、せん妄を処置するのに有用である。不安は、一般に、せん妄の徴候および症状を悪化させ、したがって、抗不安特性を有するエンタクトゲン組み合わせは、有用な処置を提供するであろう（Linら、1999）。

【1127】

外傷性脳損傷（TBI）による認知症または軽度認知障害：実施形態では、開示された組み合わせは、例えば視覚および空間記憶に対するその効果によって、例えばそれらの変化を最小限に抑えることによって、TBIによって引き起こされる認知症または軽度認知障害を、処置するのに有用である（Harvey、2003）。

40

【1128】

p. パーソナリティ障害

一部の実施形態では、開示された組み合わせは、それらの向社会性および共感の増大機序のために、ならびに開放性を促進し、信頼および親密性を高め、患者の心的外傷および愛着パターンの結果として生じる神経症フィルタを最小限に抑えることによって、広範囲のパーソナリティ障害を処置するのに有用である（Hysekら、2014；Shannon、Colbert、およびHughes、2021）。このような利益は、患者がより高い精度で知覚および伝達することを可能にし、それにより、EAPを含む実施形態に

50

において心理療法をさらに促進することができる。

【1129】

クラスターAパーソナリティ障害：実施形態では、開示された組み合わせは、その向社会効果および抗不安効果のために、妄想性パーソナリティ障害、およびシゾイドパーソナリティ障害、および統合失調型パーソナリティ症を含むクラスターAパーソナリティ障害を処置するのに有用である。エンタクトゲン組み合わせは、他者に対する社交性を高め、使用後のポジティブな社会的刺激に対する応答を高めることによって、このような障害の顕著な特徴である社会不安を処置するであろう（Danforthら、2018；Kamilar-BrittおよびBedi、2015）。

【1130】

クラスターBパーソナリティ障害：一部の実施形態では、開示された組み合わせは、劇的な過度に情動的な反社会的行動をしばしば特徴とするクラスターBパーソナリティ障害を処置するのに有用である。共感を高めることによって、患者は、自分の行動が他者に及ぼす影響についての自己認識を発達させるだろう。コミュニケーションに関して、エンタクトゲン組み合わせは、開示する意欲を高め、社会的言葉の使用を増加させ、ポジティブな情動記憶を増強するであろう（Baggettら、2015）。

【1131】

クラスターCパーソナリティ障害：一部の実施形態では、開示された組み合わせは、不安、恐怖思考、および行動を特徴とする回避性パーソナリティ障害、依存性パーソナリティ障害、および強迫性パーソナリティ障害などのクラスターCパーソナリティ障害を処置するのに有用である。エンタクトゲン組み合わせは、個体の心の状態を広げ、自己認識および反省の能力を拡大し、学習された恐怖連想の消去を増強することによって、恐怖および不安を低下させるであろう（JohansenおよびKrebs、2009）。

【1132】

パラフィリア障害：一部の実施形態では、開示された組み合わせは、障害の併存症と原因の両方を標的とすることによってパラフィリア障害を処置するのに有用である。パラフィリア障害と診断された個体は、様々なパーソナリティ障害、不安障害、低い自己イメージなどの併存症を経験することが多いか、または小児のときに心的外傷もしくは乱用を経験しているかもしれず、これらは全て、エンタクトゲン組み合わせの投与から利益を得ることができる。例えば、実施形態では、エンタクトゲン組み合わせは、有効な抗不安薬として作用し、自己受容ならびに自己および他者に対するコンパッションを促進し（Kambojら、2015）、自己報告した気分および自尊心に対する模擬社会的排除の影響を減少させるであろう（Fryeら、2014）。実施形態では、エンタクトゲン組み合わせは、恐怖を軽減し、患者が性的外傷を乗り越えることを可能にし、不安、過覚醒、およびうつ病などの症状の減少をもたらすであろう。実施形態では、EAPの一部としてのこれらの投与を含む、エンタクトゲン組み合わせは、窃視障害、露出障害、窃触障害、性的マゾヒズム障害、性的サディズム障害、小児性愛障害、フェティシズム障害、異性装障害、ならびに他の特定されたおよび特定不能のパラフィリア障害などのパラフィリア障害を処置するのに有用であろう。

【1133】

q. 神経変性障害、疼痛障害、および炎症性障害

一部の実施形態では、医学的状态は神経変性障害である。一部の実施形態では、神経変性障害は、アルツハイマー病（AD）、大脳皮質基底核変性症（CBD）、認知症の一形態、ハンチントン病、リティコーボディグ病（Lyticor-Bodig disease）、軽度認知障害（MCI）、運動ニューロン疾患、進行性核上性麻痺（PSP）、多発性硬化症、パーキンソン病、および外傷性脳損傷（TBI）からなる群から選択される。一部の実施形態では、医学的状态は、疼痛および／または疼痛障害である。一部の実施形態では、疼痛障害は、関節炎、アロディニア、異型三叉神経痛、三叉神経痛、身体表現性障害、知覚鈍麻、痛覚過敏、神経痛、神経炎、神経因性疼痛、幻肢痛、痛覚消失、有痛性感覚脱失、灼熱痛、坐骨神経痛障害、変性関節障害、線維筋痛症、内臓疾患、慢性疼痛

10

20

30

40

50

障害、頭痛障害、偏頭痛、慢性群発頭痛、震盪性頭痛、短時間持続性片側神経痛様頭痛発作、慢性疲労症候群、複合性局所疼痛症候群、神経ジストロフィー、足底腱膜炎、またはがんに関連する疼痛からなる群から選択される。一部の実施形態では、医学的状态は、炎症および／または炎症性障害である。一部の実施形態では、炎症性障害は、皮膚炎症、筋肉炎症、腱炎症、靭帯炎症、骨炎症、軟骨炎症、肺炎症、心臓炎症、肝臓炎症、脾臓炎症、腎臓炎症、膀胱炎症、胃炎、腸炎症、神経炎症、および脳炎症のうちのいずれか1つまたは複数の特徴とする。

【1134】

r. 精神衛生および精神機能の改善

一部の実施形態では、開示された組み合わせは、精神衛生および精神機能の改善を提供するのに有用である。一部の実施形態では、精神衛生および精神機能の改善は、創造性の改善である。概して、理論に拘束されるものではないが、意図的な認知、意図的な情動、自発的な認知、および自発的な情動の4つのカテゴリーの創造性が定義される (Shortle、2016)。具体的には、その駆動機構が前頭前皮質である意図的な認知的創造性は、人の既存の知識体系に大きく依存する精神プロセスであり、人が意識的に自覚しているものである。つまり、人は何かについて意識的に考え、既知の情報をつなぎ合わせて独自のアイデアを形成することができる。意図的な認知的創造性は、問題解決タスクにおいて大いに呼び出される (Shortle、2016)。自発的な認知的創造性は、無意識で予測不可能な精神的プロセスであるが、既存の知識体系も必要とする。これは、顕在意識が問題に取り組むのをやめ、無意識が代わりに問題に取り組み始める場合に起こることが多い。意識がいわば「バックグラウンドで (in the background)」問題に取り組むことにより、「なるほど (ah ha)」または「分かった! (eureka!)」という瞬間を経験するために、無意識と顕在意識の物質の間の有機的つながりを引き起こす何かをただ見ればいだけである。

【1135】

理論に拘束されるものではないが、2つの「情動 (emotional)」型の創造性に関連して、主に責任を負う脳の部分は扁桃体である。ここでは、創造性が人の情動状態によって推進される。意図的な情動的創造性の例は、同様のものを体験しているキャラクターを描写するために特に破壊的な記憶を想起する俳優であろう。同様に、人が困難な状況、うつ病の状況、または危険な状況にあり、瞑想またはポジティブな思考を呼び起こすことによってポジティブな気質を示す場合、人は意図的な情動的創造性を示している。同様に、自発的な情動的創造性は、情動が小説、劇、音楽的活動、または映画のようなマスターピースの創作を推進する場合に生じる。人は、この種の創造性を体験する場合、情報の流れを制御することはできないが、自分の思考を有形製品に変換／デコードする技能を有さなければならない。したがって、人は完璧なメロディを精神的に「聴く (hear)」ことはできるが、コードを再現することができなければ、いわば「天才のひらめき (flash of genius)」が失われる。

【1136】

本開示の実施形態に関連して、創造性の改善は、意図的な認知的創造性、意図的な情動的創造性、自発的な認知的創造性、自発的な情動的創造性、またはそれらの組み合わせのいずれかに対する改善を含む。客観的には、これは、「拡散性テスト (divergence tests)」、心理測定法、ソーシャルパーソナリティアプローチ、および／または様々な質問票を使用して測定され得る (Kaplanov、2021)。「拡散性テスト (divergence tests)」は、想像力およびオープンマインドを使用した一連の質問を対象に行い、応答の「独自性 (uniqueness)」を考慮することができる。心理測定法は、人々の技能、性格特性、教育達成、および知識を測定するために質問票を利用して、彼らの態度、行動、および思考を確認することができる (Kaplanov、2021)。「創造的達成質問票 (Creative Achievement Questionnaire)」または (CAQ) は、視覚芸術、音楽、ダンス、建築設計、創造的作文、ユーモア、発明、科学的発見、演劇および映画、ならびに料理法

10

20

30

40

50

の創造的分野における達成を評価するように対象に依頼することができる（Kaplunov、2021）。ソーシャルパーソナリティアプローチは、パーソナリティ因子を測定し、それらを創造性のタイプとして分類することによって創造性を測定することができ、その非限定的な例としては、リスクテイク、審美的志向性および態度、複雑さへの関心、自信、ならびに判断の独立性が挙げられる（Kaplunov、2021）。さらに、当業者には知られているように、創造性の評価に特化した多数の質問票があり、そのうちの3つには、参加者に、非限定的な例としてペーパークリップ、レンガ、または靴が挙げられ得る「単純な物体（simple object）」の可能な限り多くの用途を想起させる代替用途テスト（Creative Huddle、2021）；3つの共通の見かけ上無関係な「刺激（stimulus）」語を有する試験からなり、参加者は第4の関連語を提示する必要がある、試験のスコアは、参加者によって与えられた正解の量を反映する、遠隔性連想検査（BackmanおよびTuckman、1972）；および被験者に「車輪を有する物体（objects with wheels）」などの所与のグループ内の可能な限り多くの品目を挙げるよう求める、Wallach-Koganテスト（Dabelish、2020）が含まれる。創造性を客観的に測定する他の方法には、特定のタイプの創造性の標的化、ならびに本明細書の例の節に記載されているような投与前および投与後の実験の調整が含まれる。

10

【1137】

実施形態では、エンタクトゲン組み合わせは、内部手段および外部手段を介して創造性を促進すると言うことができ、前者は、低い心理的防衛性の程度、概念、信念、知覚、および仮説における境界の剛性および浸透性の欠如；存在する場所の曖昧さに対する耐性、明らかに矛盾する情報を受容し、統合する能力、経験の全ての段階に対する感情および開放性の敏感な認識の創出、主に自分自身の感情、直観、審美的感覚、自己表現の満足感に基づく判断の評価等；アイデア、色、形状、仮説を用いて「おもちゃにする（toy）」能力；あるものから別のものに変換する能力、ならびに類似物およびメタファーに関して考える能力；個人の行動または創作が厳格な外部基準によって時期尚早に評価されることを恐れずに、個人が無条件の価値として受け入れられていると感じ、自発的であり得る心理的安全性の雰囲気（atmosphere）の創出；ならびに自分自身の中で発見されたものはなんでも考え、感じ、またはそうであることができると個体を感じる、共感的理解および心理的自由の感覚を創出することによって創造性を促進する（Harmanら、1966）。

20

30

【1138】

一部の実施形態では、開示された組み合わせは、「創造性（creativity）」または創造的プロセスを増強、増加、拡大、増幅、強化、ブースト、または増大させるに有用である。実施形態では、「創造性（creativity）」は、問題解決、新しい発明的なアイデアの生成、より効率的なプロセスの創作等を含む、芸術的創造性および専門的創造性のいずれかを指し得る。

【1139】

一部の実施形態では、精神衛生および精神機能の改善は、社会的不適応の減少である。本発明に関連して、「社会的不適応（social awkwardness）」とは、所与の状況において他者に受け入れられたいという欲求が脅かされていると考える際に経験する感情を指し得、そのため、人は内向きになり、セルフモニタリングを増加させ、受け入れられる可能性を高くするように行動しようと試みる（Clegg、2012）。

40

【1140】

エンタクトゲン組み合わせは、例えば、対象の共感を高めることによって社会的不適応を処置するのに有効である。「共感（empathy）」は、他者の感情を理解し、共有する能力を指し得る。エンタクトゲン組み合わせはまた、社会的不適応の他の様相を処置するのに有効である。社会的不適応は、受け入れられたいという欲求、および所与の状況における行動が前記受け入れを危険にさらす可能性があるという恐れに起因し得る。一部の実施形態では、開示された組み合わせおよび組成物のエンタクトゲン効果は、対象が社会的環境においてより「存在する（present）」および「快適である（comfortable）」

50

ortable)」と感じる能力を有することを可能にし、受け入れを失うことに対する恐怖を軽減することができる。一部の実施形態では、開示された組み合わせのエンタクトゲン効果は、既知の方法 (Clegg、2012) に従って測定される。

【1141】

一部の実施形態では、開示された組み合わせは、社会的不適応を処置するために使用される。一部の実施形態では、開示された組み合わせは、対象が経験する社会的不適応の効果を制限、低減、低下、減弱、縮小、減少、または弱化させるために使用される。

【1142】

開示された組み合わせおよび組成物ならびにそれらによってもたらされるエンタクトゲン心理状態は、CNS障害および状態を処置するために治療的に有用であるだけでなく、特定の「障害 (disorder)」の臨床診断をもたらさない可能性がある問題の改善にとっても有用であり、「健康な正常者 (healthy normals)」と呼ばれるものなどの元気な人および「健常者 (healthy)」の改善のためにも有益に使用され得る。実施形態では、開示された組み合わせおよび組成物は、「健常者 (healthy)」によって、および元気な人の改善のために使用される。

【1143】

実施形態では、エンタクトゲン組成物は、他者またはスピリチュアルとの情動的つながりの創造、他者またはスピリチュアルとの多幸性つながりの創造、他者またはスピリチュアルとの恍惚的コミュニケーションの創造、パートナーまたは集団間の違いに敬意をもって対処することの推奨、ならびにパートナーまたは集団の相互作用、絆、および結束の一般的な改善のために使用される。

【1144】

NMDMAおよび他のエンタクトゲンと比較した有害効果の軽減

本発明のある特定の改善および利点の中心は、開示された組み合わせまたは組成物を使用してエンタクトゲン心理状態をもたらす、1-(1H-インドール-3-イル)ブタン-2-アミン (α -エチルトリプタミン)、1-(1H-インドール-3-イル)プロパン-2-アミン (α -メチルトリプタミン)、2,5-ジメトキシ-4-ブロモフェネチルアミン (2C-B)、2-(メチルアミノ)-1-(3-メチルフェニル)プロパン-1-オン (3-メチルメトカチノン)、5-(2-アミノプロピル)ベンゾフラン (5-APB)、5-(2-メチルアミノプロピル)ベンゾフラン (5-MAPB)、5-ヨード-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-アミン (5-IAI)、6-(2-アミノプロピル)ベンゾフラン (6-APB)、6-(2-アミノプロピル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン (6-APDB)、5-(2-アミノプロピル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン (5-APDI、IAP)、メチルベンゾジオキソリルブタンアミン (MBDB)、5-メトキシ-2-アミノインダン (MEAI)、3,4-メチレンジオキシアμφエタミン (MDA)、5,6-メチレンジオキシ-2-アミノインダン (MDAI)、3,4-メチレンジオキシ-N-エチルアμφエタミン (MDEA)、メチレンジオキシ-ヒドロキシアμφエタミン (MDOH)、(RS)-2-メチルアミノ-1-(4-メチルフェニル)プロパン-1-オン (メフェドロン)、3,4-メチレンジオキシ-N-メチルカチノン (メチロン)、1-(7-メトキシ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)プロパン-2-アミン (MMDA)、パラメトキシメタンフェタミン (PMM A)、3,4-メチレンジオキシ-メタンフェタミン (MDMA) など (例えば、Oeri、2021 参照) の現在知られているエンタクトゲンに関連する有害効果なしに、その治療効果をもたらすことができることである。

【1145】

一般に、MDMAおよびこれらの他のエンタクトゲンは、長期的な有害事象も重篤な有害事象も生じない。しかしながら、これらは、不安増加、血圧および心拍数の増加などの心血管効果、高体温、多汗、顎の緊張および歯ぎしり、筋緊張、不快刺激、食欲減退、悪心、集中力低下、ならびに平衡障害を含む、重症度が軽度から中等度の一過性有害事象を引き起こすことが知られている (例えば、Harris 2002、Lietchti

10

20

30

40

50

2001、Oehen 2013、Mas 1999、Mithoefer 2010、Rogers 2009参照)。したがって、本発明の利点の中には、本明細書に開示される治療的組み合わせが、MDMAなどのエンタクトゲンの治療上の利益をそれらのマイナスの副作用なしに利用する能力がある。1つまたは複数の副作用を軽減し、エンタクトゲン組成物の安全性プロファイルを改善することにより、治療的使用のための組成物の価値が高まり、診療所の監督された状況外でのアクセスを増加させる可能性を提供することにより、処置から利益を得ることができる患者の集団が拡大される。

【1146】

さらに、述べられたように、MDMAが本発明の文脈においてプローブとして使用される場合、CB₁ 剤、5-HT₂ 剤、および5-HT₇ 剤、またはそれらの組み合わせのい

10

【1147】

有害効果の測定値は当業者によって理解されるであろう。例えば、対象は、処置後の適切な時点で行われる、主観的薬物効果質問票（SDEQ）または苦情リストなどの自己報告症状質問票に記入するように求められ得る。SDEQは、知覚変化、気分変化、および身体変化を測定する272項目の自己報告手段であり、MDMAの治療効果および有害効果を測定するためにも使用されている（Katzら1968、J Abnorm Psychol 73:1~14; Harrisら、2002、Psychopharmacol、162（4）、396~405）。苦情リストは、身体的不快感および一般的

20

【1148】

実施形態では、1つまたは複数の有害効果の出現率は、MDMAなどの比較対照エンタクトゲンと比較して、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、97.5%、99%、または100%、最大100%（100%を含む）減少するであろう。

30

【1149】

実施形態では、利点の中には、寛容の低減もしくは排除、または再投薬した場合、すなわち、エンタクトゲンの以前の投与後にエンタクトゲンを摂取した場合（少なくとも1日、少なくとも2日、少なくとも3日、少なくとも4日、少なくとも5日、少なくとも6日、少なくとも1週間、少なくとも2週間、少なくとも3週間、少なくとも4週間、少なくとも6週間、少なくとも8週間、少なくとも3か月、少なくとも4か月、少なくとも5か月、少なくとも6か月、少なくとも7か月、少なくとも8か月、少なくとも9か月、少なくとも10か月、少なくとも11か月、少なくとも1年、または1年超（2年超もしくは3年超を含む）などの、最後の投与から指定された期間後に再投薬した場合を含む）に、個体がエンタクトゲン心理状態もある特定の（および一般的に望まれる）エンタクトゲン

40

【1150】

実施形態では、開示された組み合わせおよび組成物は、先行技術または比較化合物、組み合わせ、もしくは組成物（例えば、MDMA、またはMDMAと別の化合物との組み合わせ）と比較して1つまたは複数の有害効果の減少を実証する。実施形態では、減少は、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも25%、少なくとも50%、少なくとも75%、少なくとも90%、少なくとも95%、もしくは少なくとも99%であってもよく、または有害効果を全く伴わなくてもよい。実施形態では、インシリコ（例えば、コンピュータ分析またはシミュレーションによるものであり、AI、機械

50

学習、またはディープラーニングモデルを使用することによるものを含む）、インビトロ（例えば、生化学的アッセイ、組織培養等）、およびインビボ（例えば、行動評価；機能観察総合評価法；神経学的手段、神経化学的手段、神経内分泌手段、または神経病理学的手段；EEG；イメージングなど）である試験および手順を含む、有害効果を決定または定量するための当業者に公知のものなどの別の標準を使用して測定した場合に、有害効果の減少があり得る。

【1151】

MDMAおよびその代謝産物の薬物動態は、神経毒性などの毒性に関連する安全性リスクをもたらし得る（Kalanit、2001）。さらに、MDAなどの一部のMDMA代謝産物は、薬理活性を保持し、作用持続時間を延長し、毒性の可能性を増加させ得る。MDMAのカテコール部分およびMDAなどのそのある特定の代謝産物は、本質的に反応性であると仮定される。このような反応性の下流効果には、活性酸素種、活性窒素種、および他の毒性副生成物の生成が含まれる（Carvalho、2010）。一部の実施形態では、開示された組成物、組み合わせ、および方法は、神経毒性効果をもたらさない。一部の実施形態では、開示された組成物、組み合わせ、および方法は、MDMAまたは別のエンタクトゲンと比較して、低下した神経毒性効果をもたらす。一部の実施形態では、神経毒性効果の非存在または減少は、a) MDMAの少なくとも1種の毒性代謝産物または別のエンタクトゲンの少なくとも1種の毒性代謝産物；b) 酸化ストレスおよびドーパミン系キノン；c) ミトコンドリア機能障害；ならびにd) グリア細胞の活性化のうちの1つまたは複数測定することによって決定される。

【1152】

O. エンタクトゲン心理状態の決定

エンタクトゲン心理状態の決定は、短縮版の否定的評価に対する恐れ－改訂版（Brief Fear of Negative Evaluation-revised）（BFNE）（Carletonら、2006、Depression and Anxiety、23（5）、297～303；Leary、1983、Personality and Social Psychology bulletin、9（3）、371～375）、Baggottら（Journal of Psychopharmacology 2016、30.4：378－87）によって修正された真正性検査（Authenticity Inventory）（KernisおよびGoldman、2006、Advances in experimental social psychology、38、283～357）、「大洋感（Oceanic Boundlessness）（OSE）」、「不安自我拡散（Dread of Ego Dissolution）（AIA）」、および幻覚的再構造化（Visionary Restructuralization）（VUS）」を含む3つの次元を含む、Adolf Dittrichによって1998年に最初に公開された異常精神状態質問票（Abnormal Mental States questionnaire）、陽性症状陰性症状一覧表X（Positive and Negative Symptom Schedule-X）（PANAS-X）、短縮版の否定的評価に対する恐れ（Brief Fear of Negative Evaluation）（BFNE）、ビジュアルアナログスケール項目（Visual Analog Scale Items）（VAS）、および信頼できる顔のタスク（Trustworthy Face Task）（TFT）、主観的薬物効果質問票（Subjective Drug Effects Questionnaire）（SDEQ）、および当業者に知られているような他の質問票または評価（限定されないが、変性意識状態評価尺度（Altered States of Consciousness Rating Scale）、形容詞気分評価尺度（Adjective Mood Rating Scale）、苦情のリスト（List of Complaints）、状態・特性不安検査（State-Trait Anxiety Inventory）、EWL気分質問票（EWL Mood Questionnaire）、視覚的活動尺度（Visual Activity Scale）、薬

物効果質問票 (Drug Effects Questionnaire)、対人魅力質問票 (Interpersonal Attraction Questionnaire)、知覚された応答性質問票 (Perceived Responsiveness Questionnaire)、社会的相互作用質問票 (Social Interaction Questionnaire)、社会的相互作用のビデオ記録 (Video Recording of Social Interactions)、表情認識タスク (Facial Emotion Recognition Task)、多面的共感検査 (Multifaceted Empathy Test)、社会的認知を評価するための動画 (Movie for the Assessment of Social Cognition)、社会的価値志向性 (Social Value Orientation)、道徳判断検査 (Moral Judgment Test)、次元内／次元外注意セットシフトタスク (Intra/Extradimensional Attentional Set Shifting Task)、短時間視覚 (情報) 処理タスク (Rapid Visual (Information) Processing Task)、PTSDの症状重症度尺度 (Severity of Symptoms Scale for PTSD)、ベックうつ病質問票 (Beck Depression Inventory)、ハミルトン評価尺度 (Hamilton Rating Scale)、修正恐怖尺度 (Modified Fear Scale)、不適応尺度 (Maladjustment Scale)、ローゼンバーク自尊感情尺度 (Rosenberg Self-Esteem Scale)、および2選択予測タスク (Two-Choice Prediction Task) を含む) などの1つまたは複数の質問票または評価を使用して測定され得る。ある特定の好ましい実施形態を含む一部の実施形態では、少なくとも2つ以上の質問票または評価、例えば、2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上、6つ以上、7つ以上、8つ以上、9つ以上、10以上、または10を超える質問票または評価が、連動して、並行して、またはその他の方法で合わせて使用されよう。

【1153】

実施形態では、エンタクトゲン心理状態の決定は、機械学習 (ML)、自然言語処理 (NLP)、および／または主観的報告 (例えば、トリップ報告、自由形式ジャーナリング、またはこのような目的のために意図的に記録された音声と、EAPなどの薬物投与もしくはは非薬物投与セッション中に記録された音声、または別の活動中などに受動的に記録された音声の両方を含む自由音声記録) などのテキストの他の分析を使用することによって完了される。実施形態では、個体は自身の経験についてマイクロフォンに直接話すことができ、マイクロフォンは、話し言葉を記録し、場合により転記し、分析し、エンタクトゲン心理状態を示すもの (その「マーカー (markers)」) としてプログラムまたは認識される「キーワード (key words)」または「キーフレーズ (key phrases)」を特定することができる機械に接続される。実施形態では、個体の自由形式または無指示の発語が記録され、後で使用するために保存される。実施形態では、個体の発語は記録されない。

【1154】

実施形態では、対象の言葉は、公開された著作物から取得されるか、または録音された音声として取得され、場合により転記され、その後、例えばML／NLPを使用して処理され、エンタクトゲン心理状態のマーカーを創出するために使用されるか、または以前に作成されたマーカーと比較される。例えば、転記される、2021年8月24日の「The Ezra Klein SHOW」に記録された、「The Body Keeps the Score」の著者であるBessel Van Der Kolkの話し言葉の音声は、エンタクトゲン心理状態のマーカーを生成するか、またはこれに寄与するために処理される；転記読み取り「そして、我々の現在の研究はサイケデリック薬にも非常に多くあり、それは、正確には不完全さ、自己嫌悪、内なる錯乱の経過に対して非常に劇的にプラスの効果を有することが判明している。そして、我々の最新データは、MDMAが特に、自分が誰であるかについてののはるかに深い感覚および自分自身に対する深いコンパ

ッションの感覚を得るのを本当に助けることができることを本当に示している．．．サイケデリック薬は真の革命だと思う。また、我々はそれらがどのように機能するかを知らないため、それは部分的には革命である。これら全ての説明がある：ああ、セロトニン系またはデフォルトモードネットワークである。しかし、我々が生活する世界で起こったことは、人々が心の中で起こることに様々な注意を払うことである。そして、MDMA研究において分かったことは、MDMAが、パーティーで使用されているのと同じように、よりコンパッションのある方法で自分自身を見つめる能力を実際に刺激するように見えるということである。そして、我々が作業を行う際、非常に痛みを伴う、痛みを伴う、古い物事が現れる傾向がある。しかし、人々はそこに行くことができ、羞恥心に圧倒されることもなく、恐怖に圧倒されることもない。そして、彼らはそこに行って、はい、これが私に起こったことであると言うことができる。ああ、ひどいことだ。そして実際には．．．あなたが見ているのはセルフコンパッションの劇的な増加である。今では、自分が何を経験したのか、それがどれほどひどかったのか、それをどのように生き延びたのかを本当に理解することができると言われる。そして、私にとって興味をそそくことは、それが人々に彼らが誰であるかの大局観を与え、彼らの自己意識が極めて大いに増強されることである。これが私であり、これが私が経験したことであり、これが私が経験から学んだことである。これは本当に非常に劇的であり、非常に長期の心理療法で起こり得る種類のことだと思うが、非常に重大なことが非常に短期間で起こり得ると思う」。

10

【1155】

実施形態では、対象の言葉は、対象、対象を記録し、後で音声の書き起こしをする誰か、または自動化された「音声読み上げ」サービスによって、自由形式または構造化された「トリップジャーナル」に書き写され、エンタクトゲン反応を示す書き写された音声中のパターン、フレーズ、または単語（すなわち、エンタクトゲン心理状態のマーカー）を特定するために機械学習を通してさらに分析される。

20

【1156】

実施形態では、個体のトリップジャーナルは、例えばMLを使用して自然言語処理（NLP）によって収集および分析され、各個体は、主観的効果、効果の開始時間、および効果の持続時間の詳細な報告と合わせて提供される、投与された用量、投与時間、および投与経路を含む、組み合わせで摂取された他の（すなわち、5-HT₂、5-HT₇、および／またはCB₁）剤と合わせて、個体が摂取したE₁剤を列挙する。

30

【1157】

P. 既知のエンタクトゲンと比較して同等のまたは大きなエンタクトゲン心理状態
 一部の実施形態では、開示された組み合わせまたは組成物は、既知のエンタクトゲン（「比較対照」エンタクトゲン）のエンタクトゲン心理状態と類似のエンタクトゲン心理状態をもたらすであろう。したがって、実施形態では、エンタクトゲン組み合わせは、例えば、1-（1H-インドール-3-イル）ブタン-2-アミン（ α -エチルトリプタミン）、1-（1H-インドール-3-イル）プロパン-2-アミン（ α -メチルトリプタミン）、2, 5-ジメトキシ-4-プロモフェネチルアミン（2C-B）、2-（メチルアミノ）-1-（3-メチルフェニル）プロパン-1-オン（3-メチルメトカチノン）、5-（2-アミノプロピル）ベンゾフラン（5-APB）、5-（2-メチルアミノプロピル）ベンゾフラン（5-MAPB）、5-ヨード-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-アミン（5-IAI）、6-（2-アミノプロピル）ベンゾフラン（6-APB）、6-（2-アミノプロピル）-2, 3-ジヒドロベンゾフラン（6-APDB）、5-（2-アミノプロピル）-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン（5-APDI、IAP）、メチルベンゾジオキソリルブタンアミン（MBDB）、5-メトキシ-2-アミノインダン（MEAI）、3, 4-メチレンジオキシアμφエタミン（MDA）、5, 6-メチレンジオキシ-2-アミノインダン（MDAI）、3, 4-メチレンジオキシ-N-エチルアμφエタミン（MDEA）、メチレンジオキシヒドロキシアμφエタミン（MDOH）、（RS）-2-メチルアミノ-1-（4-メチルフェニル）プロパン-1-オン（メフェドロ）、3, 4-メチレンジオキシ-N-メチルカチノン（メチロン）、1-（

40

50

7-メトキシ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)プロパン-2-アミン(MMDA)、パラメトキシメタンフェタミン(PMMA)、3,4-メチレンジオキシメタンフェタミン(MDMA)など(例えば、Oeri、2021参照)のうちのいずれか1つまたは複数と類似のエンタクトゲン心理状態をもたらすであろう。

【1158】

実施形態では、開示された組み合わせまたは組成物は、既知のエンタクトゲンのエンタクトゲン心理状態と実質的に類似のエンタクトゲン心理状態をもたらすであろう。実施形態では、開示された組み合わせまたは組成物は、上記エンタクトゲンのいずれか1つまたは複数のエンタクトゲン心理状態と実質的に類似のエンタクトゲン心理状態をもたらすであろう。実施形態では、開示された組み合わせまたは組成物は、MDMAのエンタクトゲン心理状態と実質的に類似のエンタクトゲン心理状態をもたらすであろう。エンタクトゲンのものと「類似(similar)」または「実質的に類似(substantially similar)」のエンタクトゲン心理状態は、例えば当業者によって理解されるような薬物弁別評価に基づいて、または対象内もしくは対象間を含むエンタクトゲン効果のスコアの比較に基づいて、直接的または間接的に決定され得る。実施形態では、「類似(similar)」とは、互いに0.01、0.1、0.5、1、1.5、2、または2.5パーセント以内の比較結果を指すであろう。反復実験にわたる平均値のパーセントとしての標準偏差は、類似の結果について、0.01、0.1、0.5、1、1.5、2、もしくは2.5パーセント未満または最大0.01、0.1、0.5、1、1.5、2、もしくは2.5パーセントであり得る。実施形態では、「実質的に類似(substantially similar)」とは、互いに2.5パーセントに等しいか、または互いに3、3.5、4、4.5、もしくは5パーセント以内である比較の結果を指すであろう。反復実験にわたる平均値のパーセントとしての標準偏差は、実質的に類似の結果について2.5、3、3.5、4、4.5、もしくは5パーセントより大きい、これを超える、または約2.5、3、3.5、4、4.5、もしくは5パーセントであり得る。

【1159】

他の実施形態では、開示された組み合わせ、組成物、または方法は、既知のエンタクトゲン(「比較対照(comparator)」)のエンタクトゲン心理状態より大きいエンタクトゲン心理状態をもたらす、「大きい(greater)」は、「拡大した(expanded)」もしくは「広い(broader)」(すなわち、多数のエンタクトゲン効果)および/または「増強した(enhanced)」もしくは「深い(deeper)」(すなわち、1つもしくは複数のエンタクトゲン効果に関する高いスコア)であり得る。実施形態では、「大きい(greater)」は、開示された組み合わせまたは組成物が、比較対照より5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20パーセントを超えるスコアを有する比較の結果を指すであろう。他の実施形態では、「大きい(greater)」は、比較対照よりも25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、または100パーセントを超える比較の結果を指すであろう。

【1160】

実施形態では、エンタクトゲン心理状態は、主観的報告に基づいて評価することができる。主観的報告の非限定的な例としては、効果の非口頭、口頭、または書面による(例えば、手書き、または物理もしくはデジタルキーボードを使用して入力された)説明が挙げられる。実施形態では、効果の非口頭、口頭、または書面による説明は、エンタクトゲン心理状態の大きさを決定するために、スケールで報告もしくは記録されるか、または特性評価にさらされる。実施形態では、エンタクトゲン心理状態は、観察者報告に基づいて評価することができる。観察者報告の非限定的な例としては、観察された効果の口頭または書面による(例えば、手書き、または物理もしくはデジタルキーボードを使用して入力された)説明が挙げられる。実施形態では、効果の口頭または書面による説明は、エンタクトゲン心理状態の大きさを決定するために、スケールで報告もしくは記録されるか、または特性評価にさらされる。

【1161】

実施形態では、エンタクトゲン心理状態の大きさは、状態のもう1つの症状の軽減と相関する。実施形態では、エンタクトゲン心理状態は、状態の1つまたは複数の症状の軽減を引き起こす。実施形態では、1つまたは複数の症状は、本明細書に記載されるCNS障害または状態に関連する。実施形態では、1つまたは複数の症状の軽減は、当業者に公知のいずれかの方法に従って評価または測定することができる。実施形態では、1つまたは複数の症状の軽減は、本明細書に開示される「客観的測定値 (objective measurements)」を介して評価または測定することができる。実施形態では、1つまたは複数の症状の軽減は、対象または観察者が報告した尺度を使用して測定、追跡、または比較することができる。実施形態では、対象または観察者が報告した尺度は、特定の状態に特異的である。このような尺度の非限定的な例としては、コロンビア自殺重症度評価尺度 (C-SSRS)、病院不安抑うつ尺度 (HADS)、全般性不安障害尺度-7 (GAD-7)、心的外傷後ストレス診断尺度 (PDS)、および臨床医が実施したPTSD尺度 (CAPS)、例えば、CAPS-1およびCAPS-5が挙げられる。

10

【1162】

実施形態では、エンタクトゲン心理状態の大きさは、全体的機能を測定、追跡、または比較することによって評価することができる。全体的機能の非限定的な例としては、日々の活動ならびに自己、家族、友人、および同僚との関係における機能の質が挙げられる。実施形態では、対象または観察者が報告した尺度は、全体的機能を捕捉する。実施形態では、対象または観察者が報告した尺度は、特定の状態に特異的でない。実施形態では、対象または観察者が報告した尺度は、必ずしも特定の状態に結び付けられていない症状の程度または重症度を捕捉する。このような尺度の非限定的な例としては、臨床全般印象-重症度 (CGI-S) 尺度および主観的障害単位尺度 (Busner, 2007; Mithoefer, 2015; Robertson) が挙げられる。実施形態では、症状の軽減は、ウェルビーイングおよび／または改善感の増加をもたらし得る。このような尺度の一例は、CGI-I (改善) 尺度 (Busner, 2007) である。

20

【1163】

実施形態では、エンタクトゲン心理状態の大きさは、ある特定の刺激に対する応答を評価することによって決定することができる。このような応答は、主観的報告、観察者報告、または本明細書に開示される「客観的測定値 (objective measurements)」の少なくとも1つを使用して決定することができる。実施形態では、客観的測定は、1種または複数の神経伝達物質のレベルを決定することをさらに含む。このような化合物の非限定的な例としては、セロトニン、ドーパミン、ノルエピネフリン、オキシトシン、およびコルチゾールが挙げられる。

30

【1164】

一部の実施形態では、エンタクトゲン心理状態の大きさ、質、および／または特性は、セロトニン、ドーパミン、ノルエピネフリン、オキシトシン、およびコルチゾールのうちの1つまたは複数のレベルを測定することによって決定される。一部の実施形態では、エンタクトゲン心理状態は、セロトニンレベルを測定することによって決定される。一部の実施形態では、エンタクトゲン心理状態は、ドーパミンレベルを測定することによって決定される。一部の実施形態では、エンタクトゲン心理状態は、ノルエピネフリンレベルを測定することによって決定される。一部の実施形態では、エンタクトゲン心理状態は、オキシトシンレベルを測定することによって決定される。一部の実施形態では、エンタクトゲン心理状態は、コルチゾールレベルを測定することによって決定される。一部の実施形態では、神経伝達物質レベルはインビボで測定される。一部の実施形態では、神経伝達物質レベルはエキソビボ (例えば、血漿中) で測定される。

40

【1165】

開示された組み合わせ、組成物、または方法が、比較対照 (例えば、MDMA、または別の既知のエンタクトゲン) と「類似 (similar)」であるエンタクトゲン心理状態をもたらす一部の実施形態では、心理状態の類似性は、比較対照心理状態と比較して、

50

開示された組み合わせ、組成物、または方法によってもたらされたエンタクトゲン心理状態に関連する神経伝達物質レベルの比較によって決定される。一部の実施形態では、「類似 (similar)」は、測定された神経伝達物質のレベルが互いに50%以内、40%以内、30%以内、20%以内、10%以内、5%以内、または1%未満である場合のこのような比較の結果を指す。一部の実施形態では、エンタクトゲン心理状態は、エンタクトゲン心理状態に関連する測定されたセロトニンレベルが、比較対照心理状態に関連する測定されたセロトニンレベルの50%以内、40%以内、30%以内、20%以内、10%以内、5%以内、または1%未満である場合に、比較対照心理状態と「類似 (similar)」である。一部の実施形態では、エンタクトゲン心理状態は、エンタクトゲン心理状態に関連する測定されたドーパミンレベルが、比較対照心理状態に関連する測定されたドーパミンレベルの50%以内、40%以内、30%以内、20%以内、10%以内、5%以内、または1%未満である場合に、比較対照心理状態と「類似 (similar)」である。一部の実施形態では、エンタクトゲン心理状態は、エンタクトゲン心理状態に関連する測定されたノルエピネフリンレベルが、比較対照心理状態に関連する測定されたノルエピネフリンレベルの50%以内、40%以内、30%以内、20%以内、10%以内、5%以内、または1%未満である場合に、比較対照心理状態と「類似 (similar)」である。一部の実施形態では、エンタクトゲン心理状態は、エンタクトゲン心理状態に関連する測定されたオキシトシンレベルが、比較対照心理状態に関連する測定されたオキシトシンレベルの50%以内、40%以内、30%以内、20%以内、10%以内、5%以内、または1%未満である場合に、比較対照心理状態と「類似 (similar)」である。

10

20

【1166】

開示された組み合わせ、組成物、または方法が、比較対照（例えば、MDMA、または別の既知のエンタクトゲン）より「大きい (greater)」または比較対照と比較して「拡大した (expanded)」エンタクトゲン心理状態をもたらす一部の実施形態では、心理状態の類似性は、比較対照心理状態と比較して、開示された組み合わせ、組成物、または方法によってもたらされたエンタクトゲン心理状態に関連する神経伝達物質レベルの比較によって決定される。一部の実施形態では、「大きい (greater)」または「拡大した (expanded)」は、測定された神経伝達物質のレベルが、比較対照心理状態と比較して、エンタクトゲン心理状態において1.1倍、1.2倍、1.25倍、1.5倍、1.7倍、2倍、5倍、10倍、20倍、または50倍高い場合の、このような比較の結果を指す。一部の実施形態では、エンタクトゲン心理状態に関連する測定されたセロトニンのレベルが、比較対照心理状態と比較して、エンタクトゲン心理状態において1.1倍、1.2倍、1.25倍、1.5倍、1.7倍、2倍、5倍、10倍、20倍、または50倍高い場合に、エンタクトゲン心理状態は比較対照心理状態より「大きい (greater)」または「拡大している (expanded)」。一部の実施形態では、エンタクトゲン心理状態に関連する測定されたドーパミンのレベルが、比較対照心理状態と比較して、エンタクトゲン心理状態において1.1倍、1.2倍、1.25倍、1.5倍、1.7倍、2倍、5倍、10倍、20倍、または50倍高い場合に、エンタクトゲン心理状態は比較対照心理状態より「大きい (greater)」または「拡大している (expanded)」。一部の実施形態では、エンタクトゲン心理状態に関連する測定されたノルエピネフリンのレベルが、比較対照心理状態と比較して、エンタクトゲン心理状態において1.1倍、1.2倍、1.25倍、1.5倍、1.7倍、2倍、5倍、10倍、20倍、または50倍高い場合に、エンタクトゲン心理状態は比較対照心理状態より「大きい (greater)」または「拡大している (expanded)」。一部の実施形態では、エンタクトゲン心理状態に関連する測定されたオキシトシンのレベル

30

40

50

が、比較対照心理状態と比較して、エンタクトゲン心理状態において1.1倍、1.2倍、1.25倍、1.5倍、1.7倍、2倍、5倍、10倍、20倍、または50倍高い場合に、エンタクトゲン心理状態は比較対照心理状態より「大きい (greater)」または「拡大している (expanded)」。一部の実施形態では、エンタクトゲン心理状態に関連する測定されたコルチゾールのレベルが、比較対照心理状態と比較して、エンタクトゲン心理状態において1.1倍、1.2倍、1.25倍、1.5倍、1.7倍、2倍、5倍、10倍、20倍、または50倍高い場合に、エンタクトゲン心理状態は比較対照心理状態より「大きい (greater)」または「拡大している (expanded)」。

【1167】

1つの例示的な研究では、脳イメージングは、MDMAを投与された対象において、怒った表情に対する応答の減弱および幸せそうな表情に対する応答の増強を示した (Bedi、2009)。さらに、対象は、MDMAの投与後に社交性の増加を報告した。別の例示的な研究では、MDMAを対象に投与し、その後、対象に、Reading the Mind in the Eyes Test (Hysek、2012) からソーシャルキュー (social cue) を読むように求めた。Bediの研究と同様に、MDMAは、友好性などの肯定的な刺激の精神状態デコーディングを増強し、否定的な刺激に対する心理読み取りの精度を低下させることが決定された。このような研究の結果は、社交性、脅威刺激に対する反応の減少、および楽しいまたはやりがいのある社会的シグナルに対する反応の増強に関連するエンタクトゲン心理状態の様相を示す。このような研究は、MDMAを投与することによって達成されるようなエンタクトゲン心理状態の生成が様々な方法で測定または特性評価され得ることを実証している。

【1168】

実施形態では、エンタクトゲン心理状態の大きさ、質、および／または特性は、当技術分野で公知の方法を使用して行われる脳イメージング実験によって決定される。開示された組み合わせ、組成物、または方法が、比較対照 (例えば、MDMA、または別の既知のエンタクトゲン) と比較して「類似 (similar)」である、「大きい (greater than)」または「拡大した (expanded)」エンタクトゲン心理状態をもたらす実施形態では、心理状態の類似性は、脳イメージングによって測定可能な特性の比較によって決定される。

【1169】

実施形態では、別の方法において、エンタクトゲン心理状態は、短縮版の否定的評価に対する恐れ—改訂版 (BFNE) (Carletonら、2006) または真正性検査 (KemissおよびGoldman、2006; Baggotら、2016によって修正されている、1～5の尺度で評価されるいくつかの項目、または本明細書に記載されているかもしくは当技術分野で知られているような他の質問票および評価のいずれか1つもしくは複数からなる) を使用して測定または特性評価されるであろう。

【1170】

実施形態では、本明細書に記載される組み合わせは、MDMAによってもたらされるようなエンタクトゲン心理状態を誘発する。実施形態では、本明細書に記載される組み合わせは、MDMAと類似の効果をもたらすと予想される。実施形態では、本明細書に記載される組み合わせは、MDMAと比較して増強した効果をもたらすと予想される。実施形態では、提供された組み合わせは、MDMA投与によって特徴付けられる効果などの望ましくない生理学的効果を引き起こさない。実施形態では、本明細書で提供される組み合わせの投与後の対象が報告した効果および／または観察された効果は、MDMAの投与後の効果と類似であると予想される。実施形態では、本明細書で提供される組み合わせの投与後の対象が報告した効果および／または観察された効果は、MDMAの投与後の効果と比較して増強されると予想される。

【1171】

Q. 例

開示された組み合わせおよび組成物が本明細書で論じられる状態および障害を処置するのに有用であることは、以下の例によって部分的に示され得る。これらの例は単なる例示的なものであり、例示を意図しており、限定を意図していないことは容易に理解されよう。

【1172】

a. 試験および処置例

例1：意図的な認知的創造性改善試験

意図的な認知的創造性の改善における開示されたエンタクトゲン組み合わせの有効性を測定するために、個体に、自分自身の知識の範囲内のタスク、例えば、自身の仕事または趣味を扱う課題を与え、次いで、課題を解決するために一定時間を与え、その進行を測定する。次いで、個体に、有効量の開示された組み合わせまたは組成物を投与し、異なるが類似の課題で実験を繰り返させる。結果は、個体が、有効量の開示された組み合わせもしくは組成物を投与した後に課題をより迅速に解決したか、または開示された組み合わせもしくは組成物の効果を経験しながら、課題の解決においてより進捗したことを示すであろう。

10

【1173】

例2：代替の意図的な認知的創造性改善試験

意図的な認知的創造性の改善における開示されたエンタクトゲン組み合わせの有効性を測定するために、個体に、自分自身の知識の範囲内のタスク、例えば、自身の仕事または趣味を扱う課題を与え、次いで、課題を解決しようと試みている間に観察する。観察は、個体のストレスレベル（当業者に知られているように示され得るが、個体を視覚的に観察することによって、または心拍数、呼吸数、血圧等などのストレスを示し得る客観的測定値を得ることによって指摘され得る）を評価することを含む。観察はまた、課題を解決するのに必要な時間量を記録することを含むであろう。次いで、個体に、有効量の開示された組み合わせまたは組成物を投与し、異なるが類似の課題（すなわち、困難さのレベルおよび範囲が類似）で実験を繰り返させる。結果は、個体が、有効量の開示されたエンタクトゲン組み合わせを投与した後に課題をより迅速に解決したことを示し、それだけに限らないが、視覚的に観察可能な徴候、および本明細書に開示される客観的測定値から得られたものを含むストレスの指標を個体があまり示さなかったことを示すであろう。

20

【1174】

例3：自発的な認知的創造性改善試験

自発的な認知的創造性の改善における開示されたエンタクトゲン組み合わせの有効性を測定するために、個体に、解決すべき第1の課題を与え、次いで、完了するのに完全な注意を必要とする第2のタスクを与える。次いで、個体に、第2のタスクを完了するために一定期間を与え、第1の課題に対する個体の進捗を、与えられた一定期間の終了時に評価する。次いで、個体に、有効量の開示された組み合わせまたは組成物を投与し、異なる（但し、範囲および困難さが類似の）第1の課題および第2のタスクで実験を繰り返させる。結果は、個体が、有効量の開示されたエンタクトゲン組み合わせを投与した後に第1の課題および第2のタスクをより有効に解決した—すなわち、個体が各課題をより迅速に解決したか、または開示された組み合わせもしくは組成物の効果を経験しながら、課題の解決においてより進捗したことを示すであろう。

30

40

【1175】

例4：意図的な情動的創造性改善試験

自発的な認知的創造性の改善における開示されたエンタクトゲン組み合わせの有効性を測定するために、個体に、行動化する場面、または呼び起こす気持ちを与える。開示された組み合わせの効果は、対象の主観的経験と試験を実施する者の客観的分析の両方において明らかであろう。

【1176】

この例示的な試験では、個体に、3つの描写する別個の情動、例えば、喜び、悲しみ、怒り、ショック、心的崩壊、恐怖、および幸福を与え、次いで、試験の実施を通して、個

50

体を1～10のスケールで評価し、1が最も表情豊かでなく、10が最も表情豊かである。ビデオおよびオーディオを介した試験セッションの記録を通して、試験を実施する者は、各対象の成績を客観的に格付けする。具体的には、試験監督者は、個体に話し言葉を発し、次いで、「怒り7」、「喜び5」、「恐怖9」などの表示すべき情動を与え、当業者であれば、上記の情動のいずれが対象に与えられてもよく、1～10のいずれの数がかかるような情動に付随してもよいことを理解するであろう。実験の第1段階が完了したら、対象に有効量の開示された組み合わせまたは組成物を投与し、試験を繰り返す。次いで、試験監督者は、ビデオ映像をレビューし、エンタクトゲン組み合わせの有無にかかわらず各参加者のパフォーマンスを評価する。試験監督者が映像をレビューした後、開示された組み合わせまたは組成物は、個体が情動を描写することができる容易さおよびそれらの関連する強度を高めるのに有効であることが分かった。

10

【1177】

例5：自発的な情動的創造性改善試験

自発的な認知的創造性の改善における開示されたエンタクトゲン組み合わせの有効性を測定するために、個体に、個体およびそのそれぞれの能力に合わせて調整された完了すべきタスク、例えば、創造的作文、技術的作文、作詩、作曲、所与の曲の歌詞の作成、劇または映画の所与のシーンのせりふの書き込み、描画、製図、木工等を含む視覚芸術作品の創作を与える。次いで、対象に、その時間枠内で可能な限り多くのタスクを完了するための一定期間を与える。完了したら、次いで、個体に、有効量の開示された組み合わせまたは組成物を投与し、別のプロンプトで類似のタスクを繰り返し、例えば、音楽制作者には、類似しているが異なる曲を作曲するように言い、詩人には、類似しているが異なる詩を書くように言う等々であり、第1の実験と同様に、個体に、可能な限り多くのタスクを完了するための一定期間を与える。次いで、結果を第1の実験と比較する。実験の終了時に、開示されたエンタクトゲン組み合わせの投与は、個体が割り当てられたタスクを完了することができる容易さに反映される、個体における自発的認知的創造性の改善に有効であることが決定されるであろう。

20

【1178】

例6：代替の自発的な情動的創造性改善試験

自発的な認知的創造性の改善における開示されたエンタクトゲン組み合わせの有効性を測定するために、個体に、個体およびそのそれぞれの能力に合わせて調整された完了すべきタスク、例えば、創造的作文、技術的作文、作詩、作曲、所与の曲の歌詞の作成、劇または映画の所与のシーンのせりふの書き込み、描画、製図、木工等を含む視覚芸術作品の創作を与える。次いで、対象に、タスクが完了したとを感じるまでタスクに取り組ませる。完了したら、次いで、個体に、有効量の開示された組み合わせまたは組成物を投与し、別のプロンプトで類似のタスクを繰り返し、例えば、音楽制作者には、類似しているが異なる曲を作曲するように言い、詩人には、類似しているが異なる詩を書くように言う等々であり、第1の実験と同様に、個体に、タスクが完了したとを感じるまでタスクに取り組ませる。次いで、結果を第1の実験と比較する。実験の終了時に、開示されたエンタクトゲン組み合わせの投与は、個体が割り当てられたタスクを完了することができる容易さに反映される、個体における自発的認知的創造性の改善に有効であることが決定されるであろう。

30

40

【1179】

上記例の全てについて、当業者によって容易に理解されるように、両方の実験セットについて時間を測定する方法は、各実験にわたって一貫している。したがって、第1の実験においてタスクを完了させたい時間だけ個体に時間を与えた場合、第2の実験においてもタスクを完了させたい時間だけ個体に時間を与える。同様に、設定された時間量を与え、第1の実験におけるこのような期間の終わりに進行を測定した場合、同じ設定された時間量を与えるべきであり、第2の実験におけるこのような期間の終わりに進行を測定する。こうして結果を比較することができる。割り当てられた時間に関連して、当業者によって理解されるように、与えられる時間は、与えられるタスク、および測定される創造性の種

50

類に依存するであろう。

【1180】

さらに、創造性の増加を客観的に測定する上記の実験は、「ゼロブラインド (zero blind)」試験として完了することができ、参加者は、単盲検設定または二重盲検設定のいずれかで、有効量の開示された組み合わせもしくは組成物を摂取しているか、プラセボを使用していることを認識しており、前者は、試験監督者が、参加者がプラセボを投与されているのかまたは有効量の開示された組み合わせもしくは組成物を投与されているのかを認識している場合であり、後者は、どちらの投与がプラセボであり、どちらが有効量の開示された組み合わせまたは組成物であるかを試験の対象も試験監督者も認識していない場合である。同様に、投与順序を変更してもよい。すなわち、第1の実験についてはプラセボを投与し、第2の実験については有効量の開示された組み合わせもしくは組成物を投与してもよいし、または最初に有効量のエンタクトゲン組み合わせを投与し、引き続いてプラセボを投与する別個の試験を行ってもよい。

10

【1181】

例7：社会的不適応低減試験

開示されたエンタクトゲン組み合わせが社会的不適応性の低減に有効であるかどうかを決定するために、自己報告症例を有するか、または社会的不適応性の形態を有すると診断された10人を部屋に招き、椅子に座るように言い、椅子は、各個体が室内の他の全ての個体を見ることができる円を形成する、試験を完了する。次いで、個体は、世間話に参加し、円の中で自分の真向かいに座っている人に関する少なくとも1つの驚くべき事実を見つけるように言われる。これが完了した後、個体は、自分の向かいに座っている人について発見した驚くべき事実を共有するように言われる。

20

【1182】

次いで、個体は、宗教、政治、社会規範等を中心としたものなどの一連の意見が分かれる質問をされ、そのトピックについての自分の意見を、存在するグループのメンバーに与えるように求められる。各個体は、提示された質問のうちの少なくとも1つに回答するように求められ、合計10の質問が出題される。質問と回答セッションの終了時に、個体は、実験の各部分の間に感じられた気まずさを1～10の尺度で評価するように求められる。すなわち、世間話に参加している間に感じられた気まずさ、円の向かいにいる人に自身についての驚くべき事実を尋ねる際に感じられた気まずさ、および質問と回答セッション中に回答するかまたは与えられた回答を聴く際に感じられた気まずさである。

30

【1183】

次いで、社会的不適応と診断されたか、または社会的不適応の自己報告症例を有する個体の別のセットでこの試験を繰り返すが、部屋に入る前に、個体に有効量の開示されたエンタクトゲン組み合わせを投与する。先の個体群と同様に、これらの個体も、実験の異なる段階の間に感じられた気まずさの主観的ランキングを1～10の尺度で記録するように言われる。試験の最後に、有効量の開示されたエンタクトゲン組み合わせを投与された個体群は、開示された組み合わせも組成物も投与されなかった個体群よりも社会的不適応性を知覚しなかったことが発見されるであろう。

【1184】

例8：例示的なサイケデリック支援療法処置における使用

開示された化合物は、それだけに限らないが、心的外傷後ストレス障害 (PTSD)、適応障害、感情障害、うつ病、非定型うつ病、産後うつ病、緊張病性うつ病、医学的状态によるうつ病性障害、月経前不快気分障害、季節性感情障害、気分変調症、不安、恐怖症性障害、むちゃ食い障害、身体醜形障害、アルコールまたは薬物の乱用または依存障害、物質関連障害、物質誘発性気分障害、別の健康状態に関連する気分障害、破壊的行動障害、摂食障害、衝動制御障害、強迫性障害 (OCD)、注意欠陥多動性障害 (ADHD)、パーソナリティ障害、愛着障害、および解離性障害などの精神衛生状態；ならびにそれだけに限らないが、アルツハイマー病、運動失調症、ハンチントン病、パーキンソン病、運動ニューロン疾患、多系統萎縮症、進行性核上性麻痺、偏頭痛、群発頭痛、短時間持続性

40

50

片側神経痛様頭痛、線維筋痛症、外傷性脳損傷、および軽度外傷性脳損傷（mTBI）などの神経変性状態を含むCNS障害を有する患者に治療有効量で療法士が監督する投薬セッションにおいて投与される。

【1185】

投与前に、患者を評価して、療法士が監督する投薬セッションが患者にとって適切であるかどうかを決定する。評価は、質問票に答えること、それだけに限らないが、体重、体温、心拍数（HR）、呼吸数、血中酸素、血圧（BP）およびその変動（それだけに限らないが、収縮期圧（SBP）、拡張期圧（DBP）、平均動脈圧（MAP）、および脈圧（PP）を含む）；連続非侵襲的ビート・バイ・ビート血圧（CNIBP）；RR間隔またはその変動、QT間隔またはその変動、心拍変動（HRV）を含む心電図（ECG）からの測定値（またはECG以外の装置によって測定される）；血行動態応答（HR）、およびグルコース、コルチゾール、セロトニン、ドーパミン、コレステロールのレベル；脳波（EEG）測定、例えば定量的EEG（qEEG）；蝸牛電図（ECoChG）、筋電図（EMG）、眼電図（EOG）、脳磁図（MEG）；皮質電図（ECoG）；磁気共鳴画像法（MRI）：機能的MRI（fMRI）；コンピュータ断層撮影（CT）；陽電子放出断層撮影（PET）；核磁気共鳴（NMR）分光法または磁気共鳴分光法（MSR）；単一光子放射断層撮影（SPECT）；近赤外分光法（NIRS）；イベント関連光信号（EROS）；コンピュータX線体軸断層撮影；拡散光イメージング（DOI）；頭蓋超音波；または機能的超音波イメージング（fUS）（合わせて「EEG測定」）；脳由来神経栄養因子（BDNF）；CYP酵素または薬物代謝に関するものを含む遺伝子マーカー；mGluR5またはFKBP5の遺伝的変異を含む患者由来の客観的健康測定値（本明細書では「客観的測定値（objective measurements）」）を得ること；ならびにそれだけに限らないが、CYP2D6およびCYP2B6遺伝子などのサイケデリック薬の不十分な代謝を示し得るバイオマーカー；それだけに限らないが、HTR2A遺伝子などの、セロトニンに対する応答に影響を及ぼし得るバイオマーカー；それだけに限らないが、C4A、NRG1、およびDISC1遺伝子などの精神衛生リスクをもたらし得る遺伝子；上に論じられるモノアミントランスポーター遺伝子；およびそれだけに限らないが、より多様なエグゼクティブネットワークノード（すなわち、あまり効率的でないネットワーク分離）を有すること、およびより小さい吻側前帯状（rACC）厚さを有することを含む、患者が完全なサイケデリック経験を知覚しないことを示し得る生理学的変動；ならびに当業者によって容易に認識されるさらに多数を含む、サイケデリック処置に対する最適以下の応答を有する患者を示し得る「バイオマーカー（biomarkers）」について患者を評価することを含む。患者から得られた客観的測定値が当業者に公知の確立された安全性基準内にある場合、患者は投薬セッションを進めるであろう。

【1186】

投薬は、患者が傾斜した拘束されていない姿勢で快適に休息している静かな臨床現場で行われ、療法士チーム（2人組）の一部として、少なくとも1人、好ましくは2人以上の療法士によって監督される。患者の目を覆い、音楽を再生して、穏やかな雰囲気を作り出す。次いで、治療有効量の開示されたエンタクトゲン組み合わせを投与する。この効果の下で、対象は安静位に留まり、内側に集中するよう促される。開示されたエンタクトゲン組み合わせの効果が主観的もしくは客観的に終わったか、または十分に減少したら（すなわち、治療チームが、本明細書に記載される化合物の血中濃度が、全ての生理学的効果が停止するようなものであるか、または生理学的効果が心理療法を最適にするようなものであることを確かだと思ふ期間の後）、あるいは患者が主観的効果が終わったことを確認したら、患者は立って動き回ることを許されるか、または患者が望む程度まで、MDMAなどのMDMA支援心理療法について本明細書で論じられ当技術分野で公知の処置マニュアルに従って、療法士により会話に参加する（例えば、Mithoefer、2017；Mitchell、2021参照）。このような自由な運動およびさらなる順応の約1時間後、患者は退院する。翌日（すなわち、最初の投薬セッションのおよそ24時間後）、

患者は治療チームと再び会い、経験を詳述する心理療法セッションを受ける。

【1187】

例9：医薬品としての使用

開示された医薬組成物は、心的外傷後ストレス障害（PTSD）、適応障害、感情障害、うつ病、非定型うつ病、産後うつ病、緊張病性うつ病、医学的状态によるうつ病性障害、月経前不快気分障害、季節性感情障害、気分変調症、不安、恐怖症性障害、むちゃ食い障害、身体醜形障害、アルコールまたは薬物の乱用または依存障害、物質関連障害、物質誘発性気分障害、別の健康状態に関連する気分障害、破壊的行動障害、摂食障害、衝動制御障害、強迫性障害（OCD）、注意欠陥多動性障害（ADHD）、パーソナリティ障害、愛着障害、および解離性障害などの精神衛生状態；ならびにそれだけに限らないが、アルツハイマー病、運動失調症、ハンチントン病、パーキンソン病、運動ニューロン疾患、多系統萎縮症、進行性核上性麻痺、偏頭痛、群発頭痛、短時間持続性片側神経痛様頭痛、線維筋痛症、外傷性脳損傷、および軽度外傷性脳損傷（mTBI）などの神経変性状態などのCNS障害を有する患者に治療有効量で処方される。

10

【1188】

医薬品を処方する前に、患者を評価して処方箋が患者にとって適切であるかどうかを決定する。評価は、質問票に答えること、それだけに限らないが、体重、体温、心拍数、呼吸数、血中酸素、BPおよびその変動（それだけに限らないが、SBP、DBP、MAP、およびPPを含む）；CNI-BP；RR間隔またはその変動、QT間隔またはその変動、HRVを含むECG測定値（ECG以外の装置によって測定されるものを含む）；血行動態応答、およびグルコース、コルチゾール、セロトニン、ドーパミン、コレステロールのレベル；EEG測定；BDNF；CYP酵素または薬物代謝に関するものを含む遺伝子マーカー；mGluR5またはFKBP5の遺伝的変異を含む患者由来の客観的健康測定値を得ることを含む。患者から得られた客観的測定値（このような測定値が得られる場合）が当業者に公知の確立された安全性基準内にある場合、患者は、開示されたエンタクトゲン組み合わせを含有する医薬品を処方され、処方された用量は、それだけに限らないが、併存症、現在の医薬品（もしあれば）、および患者集団間の代謝変動を含む、当業者に公知の他の因子を考慮して、患者の年齢および体重にとって適切である。

20

【1189】

例10：開示された医薬組成物の自己投与

患者は、本明細書に開示されるエンタクトゲン組み合わせを自身に投与する。そうするために、患者は、医師、薬剤師、診療看護師、精神科医、または医薬品を処方することができる他のこのような医療専門家から医薬組成物を入手し、次いで、自身の選択した場所で医薬品を自己投与する、この場所は、好ましくは、穏やかで、親密で、安全な非臨床現場；または、患者の自宅、もしくは患者が快適と感じる任意の他の場所などの同様の基準を満たす自然主義的現場である。患者は、開示されたエンタクトゲン組み合わせを自己投与した後、快適な場所に留まり、内側に集中する。次いで、患者は、後日、自身の考えおよび感情を医療専門家と議論することができるように、自身の考えおよび感情をジャーナルに記録する。

30

【1190】

例11：エンタクトゲン組み合わせと既知のエンタクトゲンとを比較する試験

試験は、単独で摂取したMDMA（または別の既知のエンタクトゲン）と比較したエンタクトゲン組み合わせの有効性を決定するものであり、この例における「有効性（efficacy）」は、少なくとも1つのCNS障害を処置する有効性を指し、CNS障害は、それだけに限らないが、心的外傷後ストレス障害（PTSD）、適応障害、感情障害、うつ病、非定型うつ病、産後うつ病、緊張病性うつ病、医学的状态によるうつ病性障害、月経前不快気分障害、季節性感情障害、気分変調症、不安、恐怖症性障害、むちゃ食い障害、身体醜形障害、アルコールまたは薬物の乱用または依存障害、物質関連障害、物質誘発性気分障害、別の健康状態に関連する気分障害、破壊的行動障害、摂食障害、衝動制御障害、強迫性障害（OCD）、注意欠陥多動性障害（ADHD）、パーソナリティ障害、

40

50

愛着障害、および解離性障害などの精神衛生状態；ならびにそれだけに限らないが、アルツハイマー病、運動失調症、ハンチントン病、パーキンソン病、運動ニューロン疾患、多系統萎縮症、進行性核上性麻痺、偏頭痛、群発頭痛、短時間持続性片側神経痛様頭痛、線維筋痛症、外傷性脳損傷、および軽度外傷性脳損傷（mTBI）などの神経変性状態を広く含む。

【1191】

この例示的な試験では、上に開示される少なくとも1つのCNS障害と診断された30人の参加者（男性15人、女性15人）に、それぞれ、3週間にわたって、3回別々の機会に、開示された組み合わせもしくは組成物（10人、男性5人、女性5人）、MDMA（もしくはMDA、MDEA、MDOH、MBDB、5-APB、5-MAPB、6-APB、6-MAPB、メチロン、メフェドロン、GHB、 α MT、および α ET、MDAI、MDPVなどの別の既知のエンタクトゲン、もしくは当業者に公知のその他）（10人、男性5人、女性5人）、またはプラセボ（10人、男性5人、女性5人）のいずれかを投与する。実験前に、参加者は10日間の「ウォッシュアウト（wash-out）」期間を経ることになり、ここで個体は、試験内で試験される化合物と相互作用し得る全ての投薬を中止することになる。

10

【1192】

投薬セッション中、個体は、当業者に公知であり、本明細書に開示される少なくとも1つの客観的測定値を含む、心理学的指標および生理学的指標について医療専門家によってモニタリングされる。各投薬セッションの終わりに、個体は、投薬に関する自身の経験を記録または議論する（例えば、化合物によって誘発された情動、経験した恐怖、不安等；例えば、悪心、頭痛、心拍数の顕著な増加等を経験した場合に、生理学的にどのように感じたか）。エンタクトゲン心理状態の大きさ、質、および／または特性は、インビボもしくはエキソビボ（例えば、血漿中）でセロトニン、ドーパミン、ノルエピネフリン、オキシトシン、およびコルチゾールのうちの1つもしくは複数のレベルを測定することによって、ならびに／または脳イメージング技術によっても決定される。

20

【1193】

この情報を、少なくとも1つの客観的測定値のモニタリングを通して得られたデータと組み合わせ、3つの群間でまとめて、比較する。エンタクトゲン組み合わせは、CNS障害の処置においてMDMAと少なくとも同程度に有効であることが決定される。さらに、安全性に関連して、エンタクトゲン組み合わせがMDMAよりも有害副作用が少ないことが、患者により報告され、得られた少なくとも1つの客観的測定値によって客観的に例示されるであろう。

30

【1194】

例12：本発明のエンタクトゲン効果を決定する試験

試験は、それだけに限らないが、MDMAを含む、当業者に公知のエンタクトゲン化合物と比較した、主観的なエンタクトゲン効果を決定するものである。この試験には、それぞれ10人の参加者（男性5人および女性5人を含む）の合計3つの群に分けられる、合計30人の参加者（男性15人、女性15人）が含まれ、各個々の群には別個の化合物が投与され、そのうちの1つは開示された組み合わせまたは組成物であり、1つはMDMAであり、残りはプラセボである。

40

【1195】

投薬セッション前に参加者によって摂取される処方薬およびレクリエーションドラッグのいずれか／全てが結果に有意に影響しないことを確実にするための、実験に参加する前の10～60日間（例えば、30日間）の任意選択の「ウォッシュアウト（wash-out）」期間に加えて、合計30日間に及ぶ、参加者の安全性を確保するために医療専門家によって監督される合計3つの別々の投薬セッション（10日ごとの投薬セッション）がある。

【1196】

投薬日に、各参加者は、群に割り当てられた有効量の化合物を投与され、投薬セッション

50

ン全体を通して快適な姿勢で横たわるように指示される。セッションはオーディオおよびビデオ用に記録され、参加者はセッションの持続時間後に映像をレビューすることができる。

【1197】

各セッションが完了したら、参加者は、投薬経験中に参加者が感じた情動、および経験した知覚変化に重点を置いて、主観的経験をジャーナルに記録する。

【1198】

主観的なエンタクトゲン効果はまた、短縮版の否定的評価に対する恐れ－改訂版 (Brief Fear of Negative Evaluation-revised) (BFNE)、真正性検査 (Authenticity Inventory)、異常精神状態質問票 (Abnormal Mental States questionnaire)、陽性症状陰性症状一覧表X (Positive and Negative Symptom Schedule-X) (PANAS-X)、短縮版の否定的評価に対する恐れ (Brief Fear of Negative Evaluation) (BFNE)、ビジュアルアナログスケール項目 (Visual Analog Scale Items) (VAS)、および信頼できる顔のタスク (Trustworthy Face Task) (TFT)、主観的薬物効果質問票 (Subjective Drug Effects Questionnaire) (SDEQ)、当業者に知られているような他の別の質問票または評価 (例えば、変性意識状態評価尺度 (Altered States of Consciousness Rating Scale)、形容詞気分評価尺度 (Adjective Mood Rating Scale)、苦情のリスト (List of Complaints)、状態・特性不安検査 (State-Trait Anxiety Inventory)、EWL気分質問票 (EWL Mood Questionnaire)、視覚的活動尺度 (Visual Activity Scale)、薬物効果質問票 (Drug Effects Questionnaire)、対人魅力質問票 (Interpersonal Attraction Questionnaire)、知覚された応答性質問票 (Perceived Responsiveness Questionnaire)、社会的相互作用質問票 (Social Interaction Questionnaire)、社会的相互作用のビデオ記録 (Video Recording of Social Interactions)、表情認識タスク (Facial Emotion Recognition Task)、多面的共感検査 (Multifaceted Empathy Test)、社会的認知を評価するための動画 (Movie for the Assessment of Social Cognition)、社会的価値志向性 (Social Value Orientation)、道徳判断検査 (Moral Judgment Test)、次元内／次元外注意セットシフトタスク (Intra/Extradimensional Attentional Set Shifting Task)、短時間視覚 (情報) 処理タスク (Rapid Visual (Information) Processing Task)、PTSDの症状重症度尺度 (Severity of Symptoms Scale for PTSD)、ベックうつ病質問票 (Beck Depression Inventory)、ハミルトン評価尺度 (Hamilton Rating Scale)、修正恐怖尺度 (Modified Fear Scale)、不適応尺度 (Maladjustment Scale)、ローゼンバーグ自尊感情尺度 (Rosenberg Self-Esteem Scale)、および2選択予測タスク (Two-Choice Prediction Task) などの1つまたは複数の質問票または評価を使用して測定されよう。

【1199】

エンタクトゲン心理状態の大きさ、質、および／または特性は、インビボもしくはエキソビボ (例えば、血漿中) でセロトニン、ドーパミン、ノルエピネフリン、オキシトシン、およびコルチゾールのうちの1つもしくは複数のレベルを測定することによって、なら

びに／または脳イメージング技術によっても決定される。

【1200】

実験期間の終わりに、エンタクトゲン組み合わせは、MDMAと実質的に同じエンタクトゲン効果をもたらすが、MDMA投与中にこれまで記録されたことのない拡大および増強したエンタクトゲン効果も含むことが決定されるであろう。

【1201】

b. 投与例

例13：THCおよびモキシソニジンの投与

個体に、錠剤として製剤化された25mgのTHCおよび0.25mgのモキシソニジンを投与する。組み合わせの効果は、組成物を摂取してから約45分後に個体によって感じられ、「組み合わせの効果 (effects of the combination)」は、本開示によるエンタクトゲン心理状態である。一部の実施形態では、エンタクトゲン心理状態は、MDMAなどの比較対照エンタクトゲンと比較して拡大または増強したエンタクトゲン心理状態である。

10

【1202】

例14：CP 809101およびチザニジンの投与

個体に、経口摂取されるカプセル剤として製剤化された7.5mgのCP 809101および15.0mgのチザニジンを投与する。組み合わせの効果は、組成物を摂取してからおよそ45分後に個体によって感じられ、「組み合わせの効果 (effects of the combination)」は、本開示によるエンタクトゲン心理状態である。一部の実施形態では、エンタクトゲン心理状態は、MDMAなどの比較対照エンタクトゲンと比較して拡大または増強したエンタクトゲン心理状態である。

20

【1203】

例15：WAY 161503およびオキシメタゾリンの投与

個体に、経口摂取される懸濁液として製剤化された10mgのWAY 161503および1.0mgのオキシメタゾリンを投与する。組み合わせの効果は、懸濁液を消費してからおよそ35分後に個体によって感じられ、「組み合わせの効果 (effects of the combination)」は、本開示によるエンタクトゲン心理状態である。一部の実施形態では、エンタクトゲン心理状態は、MDMAなどの比較対照エンタクトゲンと比較して拡大または増強したエンタクトゲン心理状態である。

30

【1204】

例16：TCB-2およびリルメニジンの投与

個体に、経口摂取される懸濁液として製剤化された4mgのTCB-2および1mgのリルメニジンを投与する。組み合わせの効果は、懸濁液を消費してからおよそ35分後に個体によって感じられ、「組み合わせの効果 (effects of the combination)」は、本開示によるエンタクトゲン心理状態である。一部の実施形態では、エンタクトゲン心理状態は、MDMAなどの比較対照エンタクトゲンと比較して拡大または増強したエンタクトゲン心理状態である。

【1205】

例17：5-MeO-MiPTおよびリルメニジンの投与

個体に、経口摂取される錠剤として製剤化された8mgの5-MeO-MiPTおよび1mgのリルメニジンを投与する。組み合わせの効果は、錠剤を摂取してからおよそ45分後に個体によって感じられ、「組み合わせの効果 (effects of the combination)」は、本開示によるエンタクトゲン心理状態である。実施形態では、エンタクトゲン心理状態は、MDMAなどの比較対照エンタクトゲンと比較して拡大または増強したエンタクトゲン心理状態である。

40

【1206】

例18：5-MeO-MiPTおよびクロニジンの投与

個体に、経口摂取される錠剤 (2mg錠1錠、または0.1mg錠2錠) として製剤化された0.2mgのクロニジンを投与する。3時間後、個体に3~15mgの5-MeO

50

－M i P Tを吸入（すなわち、気化）によって投与する。組み合わせの効果は、5－M e O－M i P Tを吸入したほぼ直後に個体によって感じられ、「組み合わせの効果（e f f e c t s o f t h e c o m b i n a t i o n）」は、本開示によるエンタクトゲン心理状態である。一部の実施形態では、エンタクトゲン心理状態は、M D M Aなどの比較対照エンタクトゲンと比較して拡大または増強したエンタクトゲン心理状態である。

【1207】

例19：5－M e O－M i P Tおよびモキシソニジンの投与

個体に、経口摂取される錠剤として製剤化された0.25mgのモキシソニジンを投与する。1時間後、個体に5～10mgの5－M e O－M i P Tを鼻腔内投与する。組み合わせの効果は、5－M e O－M i P Tを投与したほぼ直後に個体によって感じられ、「組み合わせの効果（e f f e c t s o f t h e c o m b i n a t i o n）」は、本開示によるエンタクトゲン心理状態である。一部の実施形態では、エンタクトゲン心理状態は、M D M Aなどの比較対照エンタクトゲンと比較して拡大または増強したエンタクトゲン心理状態である。

10

【1208】

このような投与のいくつかの例では、以下の組み合わせを自己投与し、以下のように、このような投与中および／または投与後に個体によって主観的報告が記録された。

【1209】

プライマーおよびプローブ：5－M e O－M i P Tおよびリルメニジン

【1210】

20

プロトコル：1.0mgのリルメニジンおよび8mgの5－M e O－M I P T 午後1時30分

【1211】

報告：「この経験は、5－M e O－M I P Tとリルメニジンを同時に合わせて摂取することが有効であるかどうかを試験するためのものであった。その結果、有効であることが確認された。午後1時30分に5－M e O－M I P T＋リルメニジンを嚥下した。その後、座ってニュースを聴いた。午後2時8分頃には、移行が強くなり、ニュースを聴き続けることができなかった。ベッドで横になりに行った。移行は主に物理的なものであった；心は、ほとんど晴れていて、安定していて、開放的であり、移行の終わりに非常に短い動揺の瞬間があっただけであった。

30

【1212】

「この経験を通して、胃の調子が良くなかった。しかし、移行中でさえ、これは良好な精神状態であり、晴れており、明るく、豊かであると言えた。自分の精神がすっきりしている正確なサインを伝えることができず、精神的変動にも気付かなかったが、単に移行を通過していた。最初の顕著な効果は、午後2時50分頃であり、私はそれを官能的で、エロティックで、美しいと感じ、自己中心的であったが、これは、自分に集中していることを意味し、利己的であることを意味していなかった。私はエネルギー源であり、物事は自発的に私から飛び出し、非常に健康的で自然な自分自身への愛があり、これは愛およびいかなる種類の認知の概念にも存在しなかった（愛は強い言葉のように感じ、実際には、私は、愛が自然な状態である状態にあった）。心から自分自身である子供のようにであり、全てが有機的の一体であり、分割されておらず、健全な本来の自己であった。この経験は、5－M e O－M I P T＋リルメニジンを別々の時間に摂取した前回よりも深く豊かであると感じた。

40

【1213】

「穏やかで落ち着いていたが、それは私が中心であることが来ており、したがって、自分自身であることに完全に落ち着いていた（ただ自分自身でいられることがどれほど素晴らしいことか！しかし、この種の参考になる経験がなければ、我々は、自分がどれだけ自分を犠牲にしてきたかを知ることができず、自分自身であるための条件を維持するために、権力と財力とテリトリーを求めなければならない、それは一緒に保持することがほとんどできなかった）。

50

【1214】

「私には世界を探究するという子供の精神があった。それを、多くの場合客観的で計算高く、冷酷であった大人の認知方法と比較した。子供が世界を探究することは、自発的であり、即時的であり、遊びのためであった。しかし、私の探究ははるかに広い範囲を持っていた。私の姪が小さい頃に、彼女を連れ出すと、彼女はよく葉っぱや石を拾っていたことを思い出した；何もかもが彼女の注意を引くことができた。自然な興味があった。私も自然な興味を持っていたが、経験中に私が探究したのは、経験した様々な感情様式であった：それらの感情によって私はどれだけ乗っ取られ、それらから抜け出すことができなかったことか。通常、私を乗っ取っていたものは、ネガティブとポジティブの両方の強い感情であり、それらは、大きな情動を引き起こす物体を所有したいか、または大きな苦痛を引き起こす物体を除去したいかのいずれかであるような深い印象を私に与えた。どちらも困難であり、結局、私は物体に絡まってしまった。

10

【1215】

「経験中、私は安全で堅固な世界で、自分の中心で安全で堅固であったので、これを見ることは容易であった；私は絡まっていなかった。それらの絡み合う物体は全て、私の姪の葉っぱや石のようであり、私はそれを拾い上げ、それについての深い経験を有し、その後前進した。それらのループ内で乗っ取られる代わりに、それらを経験したのは私だった。これは非常に洞察に満ちた期間であった。自身に集中して、日常生活において問題となり得るものを対比するための大きな基準点を作り出したため、ここでいくつかの深い啓示があった。それらは、私の生涯ではなく、経験になり始めた。それにより、それに引っ掛かって自分を失う危険なしに、深い感情を経験することが安全になった。

20

【1216】

「私はまた、深い情動は、生来の欲求から来ており、生来の欲求は、現実であり、人間の真実であることも認識した。したがって、私は依然として深い経験に没頭し、その中で迷子となり、私が必要としていたのは、ある時点で自分自身を回復させることができることであった。5-MeO-MIPT+リルメニジンのこの組み合わせは、私を助けることができた。とても嬉しかったが、やはり胃の調子が悪かった。何か食べ物が役立つかもしれないと考えた。午後3時30分頃であった。何個かの果物を食べて、パートナーにこれは最高の経験であると伝えに行った。庭に出た。とても良かったが、長くいられなかった。私はパートナーとの簡潔な話にとっても熱心に参加し、それはかなり科学的であったが、科学的方法でアプローチしたわけではなく、それは現実のものを異なる方法で再配置することを議論するような極めて具体的なものであった。概念的方法でも抽象的方法でも世界のことを考えることができなかった。それは不適合であり、弱すぎた。

30

【1217】

「午後3時40分頃、スイカが食べたいと思って、店に行って買うことを提案した。とても楽しいアイデアであり、興奮した。これは異常であった。私は経験中に一度も公衆に行きたくなかったし、おそらく一度も行ったことがなかった。しかし、そうすることがとても素晴らしいことだと感じた。そこで外出した。途中で、突然「自分を制御できなくなったらどうしよう。結局、私は経験中であり、自分の行動が大丈夫かどうか判断できないかもしれない。」という考えに襲われた。私はその考えに多少動揺し、その結果、通りがやや脅威的に見えた。ここで、私は自分自身との短期間の認知的推論を行った：私は制御を失ったことは一度もなく、正常に機能することができる等々。しかし、うまくいかず、私は不快で心配な気分になった。そして、制御を失うなら、失うだけだ！と考えた。それは落ち着いたように見えた。私はまた店を楽しみにしていたが、私の周りに不安が漂っているのを感じた。

40

【1218】

「店では、自分の状態にも気づいていた。時々、意識的に自分自身をチェックしていたが、ほとんどの時間は忘れていた。楽しい買い物だった。私の望みは単純で迅速であった。スイカ、カリカリでもちもちしたパン一斤、いくらかのチーズが欲しく、それがブドウを買うきっかけになった。物を選ぶことに没頭し、しばしば詳細を失った。全てが自分の

50

望むものだったので、最高だった。

【1219】

「午後4時30分頃に帰宅した。スイカ、パン、チーズ、ブドウを食べた；クッキーがおいしかったが、気にかけなかった。オーガニックな大地を思わせる味により興味があった。

【1220】

「その後、ベッドで横になりに行った。とても大好きな時間であった。人を感じ始め、彼らを人間として感じた；判断せず、無理なく共感できた。純粹に大好きであった。これまでは、自分自身が経験していることに集中していた；今、私は人を感じ始め、精神的な空間は非常に人口密度が高く、それぞれが鮮やかで実体のあるものであった；私が感じたものは内なる者であった。その後、長い映画を見に行った。」

10

【1221】

ブライマーおよびプローブ：5-MeO-MIPTおよびリルメニジン

【1222】

プロトコル：1.0mgのリルメニジン 午後3時；8.0mgの5-MeO-MIPT 午後4時30分

【1223】

報告：「昼の12時45分頃、パン2個の昼食をとった。午後3時に、1mgのリルメニジンを摂取した。午後4時30分に、5-MeO-MIPTを摂取した。午後5時5分、少し寒いと感じ、移行が始まり、いくらかのガスが閉じ込められたようないくらかの腹痛が右側にあった。移行はシトロネロールよりもはるかに不快で激しかった。曖昧な閉眼パターン、あまり精神的エネルギーがなく、鎮静しており、受動的に移行しており、あまり意志がない。かなり寒い。さらなる閉眼視、黒い背景に対するエンドウ豆の鞘の対称的なシルエットのようなパターン、ビーズが鞘を通して規則正しく流れている。ぼんやりとした像。

20

【1224】

「午後6時1分、すっきりし始め、気分が良くなり、より多くの流れを感知した。すぐに、私はリラックスし、このリラックスは、内側の締め付けから解放されるようなものであり、これにより、私が通常リラックスせず、結び目に巻かれていることに気づいた。通常は私が心理的な締め付けをしているのか、あまりにも若い私の姪が心理的な締め付けをしているのか、疑問に思い始めた。姪の心理的締め付けの責任があり、彼女のためにより良いことをしたいと思っていた。自分の情動状態を感知することによって、姪と母の両方を感じることができた。母は、しなやかでかなり精神的な感情の豊かな基礎を持っていた。母は苦しい生活を送っていたが、岩のように依然として安定しており、私は彼女とのより深く密接な関係を発展させたいと強く思っていた。

30

【1225】

「この行動もしくはその行動、または彼らが言ったことを判断する代わりに、情動状態とより直接的に接触しているように見えた。行動は1つのものであり、条件および範囲および知識によって制限されていたが、あらゆるやり方を通して優れた内的性格を構築することができる。私が感じたのは内的性格であった。私の母は豊かであったが、私の姪の性格は貧弱で、依然として不安定であった。私は、姪に対して多くの懸念を持っていた。ある音楽がテレビで流れていた。それはとても美しかった。この時点から、私は完全にリラックスした状態にあり、晴れた美しい世界にあり、あたかも牧草地に座って日光浴しているかのようであった。透明感があり、完全に開放的であり、混乱もなく、締め付けもなく、激しい多幸感もなかったが、非常に神々しいウェルビーイングと非常に単純な喜びに浸っており、非常に自然であったので、私は実際、完全に人間の状態にあると思った（そうだ、神と人が一緒になったのだ！）。自己に集中していたが、決して利己的ではなかった。

40

【1226】

「それから、偶然、テレビの画面を覗いてみると、それは、ある変なコマーシャル〔禁

50

煙] がたまたま映っていた：年老いたやせこけた死体のような[がんにかかった] 女性が椅子に座って話しており、彼女の頬はこけており、何かが彼女を蝕んでおり、彼女の衰退はとても印象的であり、それは力のように私に衝撃を与えた。すぐに背を向けたにもかかわらず、しばらくの間、その画像がくっついて離れず、純粹で落ち着かない後味をもたらした。しかし、それは非常に印象的であり、このカテゴリーの人間の状態についての短期間の連鎖的な思考を引き起こし、病気の家族を連想させるほど非常に不安であったが、ウェルビーイングの感覚は非常に広く行き渡っており、そのためのフロアを与えた。拒絶した瞬間はなく、ケアを提供し、尊厳を守ることに沿って考える傾向があった。これは非常に共感できるものであった。

【1 2 2 7】

「同様に、私は、姪に通わせたい学校に入るための試験に姪が合格しない可能性を考えている間、それほど心配ではなかった。また、彼女の支援および養育の下には情動的なフロアもあり、彼女はそれほど脆弱であるようには見えず、また試験の問題をより適切な割合に縮小した。固着はほどけていた。よく考えたような気がしたが、実際はそうではなかった。これらの考えはすぐに来て去って行き、私が問題の性質を直接見ているようであり、それらは非常に明確であったので、反応が直接発生し、騒ぎはなかった。

【1 2 2 8】

「この組み合わせは、物事を眺めるためのプラットフォームを提供するようなものであった。ほとんどの場合、私は、この健康的で、リラックスした、神に愛された心理状態の全体的なウェルビーイングを享受した。それは、この分断されていないウェルビーイングが、主観的ではなく客観的な自然の法則および普遍的な原理のように感じられ、存在が依然として雑然とせず、負担がなく、開放的で透明であり、等しく開放的な世界を歩いている場合に、子供が体験することができるものであった。それは、精巧でスピリチュアルで幾分芸術的であったが、圧倒的にそうではなかった。追体験のように感じる記憶があった：私は、祖父と一緒に通りを歩いている子供だった；私は通りで何が起きているのかを容易に吸収していた。それは記憶であったが、記憶の距離がなく、私の祖父の存在における追体験のようであった。

【1 2 2 9】

「映画が上映されていた。溶岩が山を流れ落ちる自然風景があり、人の表情は印象的な情動であった。壮大になるためまたは印象的になるためにおそらく努力が必要だっただろうが、私は全くそれに魅了されなかった。溶岩が流れるシーンは非常に小さく、全く壮大でないことさえ発見した。全体として、私は完全に人間化された世界におり、それは神聖であったが、壮大ではなかった。サイズがこの人間化された地形に適合しなければならなかった。

【1 2 3 0】

「私はまた、音、匂い、および味はすぐ近くにあるが、視覚入力には遠くに見えることに気付いた。音、匂い、および味は直ちに私を捕らえることができたが、私は映像にはあまり反応しなかった。音楽は非常に美しく、花の香りは非常に良く、食事はおいしかった。

【1 2 3 1】

「私のパートナーは、私に無邪気に感じたかどうかを尋ねた。私は無邪気に感じなかった。しかし、私は、我々が戦争を不必要でばかげたものにしたこの状態で生活することができないのはなぜだろうと思ったが、私はなぜ戦争があったのかを確かに知っていた。ちょっと自分の電話をチェックし、現在進行中の地政学的緊張に関するニュースを見た。私はそれに[過去2か月間にわたって]非常に悩まされており、それにかなり支配されていた。しかし、この瞬間は、それは自分の心理状態と共存できないように見えた。それは小さくてささいな隅の方へ押しやられた；大物政治家は全てこれを行うと威嚇しており、中世的でもあった。しかし、それらの問題に支配されていた時（それらを研究していた2か月間）、それらは巨大に見え、ウェルビーイングの感情はなかったことも覚えていた。それは固着であった。さらに検討すると[今日?]、それらは実際には恐ろしく、我々全員に影響を及ぼすが、世界は常にこのような状態であり、我々はおそらく制限から逃れるこ

10

20

30

40

50

とはできないにもかかわらず、それが自分の世界全体を構成するものではないので、それにとらわれる必要はなく、制御することができない問題にとらわれる代わりに、自分が大切にしている人々とのウェルビーイングを行使することができると思った〔上記はピーク状態であった〕。ドイツ映画をもう一度見たいと思ったが、持っていなかった。そのため、アメリカ映画を見た。ストーリーはあまり興味深いものではなかったが、小さな街は実体のあるように感じられ、個人の歴史と関わり合いで満たされた空間であり、人間化された世界を感じられてとても良かった。しかし、あまり良い映画ではなかった。ドイツ映画なら、経験によりよく共鳴するであろう精巧で芸術的な側面も有していたので、完全に適合したであろう。

【1 2 3 2】

「今日は4日目である。私はまだその状態にあり、実際、現在はさらに安定したように見える。2日目、報告書を書かなければならなかったため、少し疲れていた。しかし、3日目は血だらけで戻ってきて、現在は4日目であり、健康的で、ウェルビーイングで、多孔性で、混乱もなく、締め付けもなく、固着もなく、人生への熱意があるままである。

【1 2 3 3】

「この状態では、中心は自己である。リルメニジンは自己につながる。自己につながると、不安、罪悪感、および固着がとれる。人は自己中心的であり、どこかに所属している必要はなく、そのような考えはない（しかし、比較しているが、この状態もまた、他の心理状態に対する基準点である。）。外部のものは容易に拾い上げることができ、自分の内面の音楽になるので、ギャップ感がない。また、自分の過去は単なる記憶ではなく、普段感じるほど遠く離れていないことも認識している。過去（良いことと悪いこと）は、私が現在感じているように、不可分な全体の一部であるため、ごく近くにあり親密なものである。この自己感覚はより現実的である。私は健康で、完全で、内なる力を再び感じている」。

【1 2 3 4】

以下の例は、対照の目的で実施したものであり、対照として提示する。

【1 2 3 5】

化合物：リルメニジン単独

【1 2 3 6】

プロトコル：1. 0 mg のリルメニジン 午後9時

【1 2 3 7】

報告：「午後9時に1錠のリルメニジンを摂取した。30分以内に効果を感じた。錠剤の前はかなりストレスを受けていたので、たとえ効果が微妙であったとしても、それを検知した。リラックスできており、胸の緊張が少なくなり、普段疲れていた目もリラックスできていた（目がこんなにも疲れているのは一部はストレスが原因であるのではないかと思った）。午後11時頃には、その効果があまり目立たないと感じた。睡眠のために少しのAmbienを摂取した。」

【1 2 3 8】

例20：5-MeO-MiPTおよびモキシソニジンの投与

個体に、経口摂取される錠剤として製剤化された8 mg の5-MeO-MiPTおよび0.2 mg のモキシソニジンを投与する。組み合わせの効果は、錠剤を摂取してからおよそ45分後に個体によって感じられ、「組み合わせの効果（effects of the combination）」は、本開示によるエンタクトゲン心理状態である。一部の実施形態では、エンタクトゲン心理状態は、MDMAなどの比較対照エンタクトゲンと比較して拡大または増強したエンタクトゲン心理状態である。

【1 2 3 9】

一例では、以下に示される組み合わせを自己投与し、報告は以下の通りであった。

【1 2 4 0】

プライマーおよびプローブ：5-MeO-MiPTおよびモキシソニジン

【1 2 4 1】

10

20

30

40

50

プロトコル：0.2mgのモキシソニジンおよび8mgの5-MeO-MiPT 午後1時
【1242】

報告：「並外れた経験。午後1時に、8mgの5-MeO-MiPTおよび0.2mg錠のモキシソニジンを嚥下した。身体的な不快感を全く経験せず、身体負荷を完全に欠いていた、すなわち、検出可能な移行期がなかった。おそらく午後2時19分頃だけ、考えが少しずれているように見えたが、非常に穏やかであった。全経験を通して、通常の身体的不快感のいずれも経験しなかった。（このような軽い移行を繰り返すことができるのであれば、これは治療的使用のための良い候補となり得る）。

【1243】

「身体的不快感がないため、経験するだろうか、そしてこの組み合わせが自分に効果を及ぼさない原因は何かと思った。午後2時25分頃、胸（中であって上ではない）に重みを感じた。精神的空間が開放され、大きな空間と精神的につながり始めた。今自分が経験しようとしていることが分かり、非常に期待できそうであった。

【1244】

「すぐに、私は目的があり有意義であると感じ、これは、劇的または化学的または宗教的な種類の目的や意味ではなかった。それは私の中で深く微妙なものであった。それは、ある場所に特有のものではなく、世界および個人の私生活に対する一般的な方向性である、私の周囲への自然な心の開放であった。すぐに、自分が何年もこの状態になかったことが分かり、すぐに、自分が何年も家族の枠から外れていたことが分かった。この心の状態は、確固とした微妙に活動的な家族環境に根付いた、個人的な世界を移動していたときのものであった。無理なく通過し、心を開き、静的ではないがリアルタイムで進行中の目に見えない微妙な手がかりを拾い上げると、周囲に共鳴があり、それは自然であり、劇的なものではなく、気づく必要さえない贈り物であった。（長年離れていたのが気がついた。）

【1245】

「私は自分の心に完全に集中していた。それは、とても中身の詰まった心の空間であった。まだ考えることはできたが、今から意識の中心は心であり、感情と思考が揃っており、体に負荷がなかった。薬物経験だとはほとんど思わなかった。注意散漫はなかった。心の開放が異なる開放性の程度を有するよう見え、これは完全に開いており、あまりに開いていたので自分の中心に移動したように感じた。深く感動した。この接触は、身体的と感情的の両方であった：胸の中に重みがあり、情動の状態があった。涙が出てくることが多かった。その感情は複雑であったが、それは抵抗できないほどのものではなく、静かに胸の中に佇んでおり、非常に穏やかであったが、深みがあった。

【1246】

「私は世界の中の自分の場所と自分の心を作ったものを知っていた。知ることができて満足であった。この知覚は直接的であった—知っていようがいまいが。それは分析による知識とは全く異なっていた。我々は、子供がどのようにして世の中を生きていくかを想像することができる：完全に心を中心とし、楽に関与し、共鳴し、心に吸収された関連性の目に見えない網の中で。

【1247】

「この間、自分の感情は家族とよりつながっていた。以前は互いにどのように付き合っていたか、それがどのように失われたかを思い出した。そして、それについて罪悪感を感じ、立ち去って、彼らに対して一方的な判断をしていたのは自分であったと私は思った。また、自分の心の中にない状態で何年も無駄にし、自分にとって本当に重要ではないことに気を取られていたことも悲しいと感じた。切り離されていると、不安定な空間に漂っていると感じやすい。涙が非常にやすやすと出やすかった。

【1248】

「しかし、家族とより情動的につながっていたとしても、私は開放された空間にいた。我々が心を保護し始め、したがって、我々を広い世界および他の人々から隔離し、切り離す前の時間のようであった。保護の欠如はおそらく心の開放性と同等であった。

【1249】

「「保護 (guard)」についてのこの部分は、後に来た反省であった。経験の最中に、私はあまり反省しなかったが、「知っている (know)」または「知らない (not know)」という線に沿っていた。また、「全体性 (wholeness)」についても深く考えなかった。どちらも後になって、自分の経験から少し落ち込んだときに来たので、自分の認知が入り、状態について反省し始めた。

【1250】

「いくつかの記憶があった。これらの記憶は、我々がある光景または何かを思い出す通常の時のようなものではなく、心はそれらに局所的かつ狭く集中していた。ここで、記憶は、設定を再度入力し、明らかになるにつれて全ての詳細を経験するようなものであり、プロセスを有していた。

10

【1251】

「この状態で、私は、心に触れた全ての関係から構築された、心に根付いた個体であった。世界全体とつながっていたため、自己中心的な見方が強かった。午後3時頃、心は自分のリアルタイム設定に移行した。広く明るいと感じた。あまり考えなかった。

【1252】

「特に家族の中の若い者に対して、与えることは楽しい行為だと感じた。それは贈り物の話ではなく、行為と行為に込められた意図であった。私は、祖父母がかつて私のために多くを与えたり、多くをしたことを思い出した。それは、自然な愛情表現であった。私は子供に愛情を感じた。そして、これは、子供に対するこのより成熟した高齢の感情を感じた初めての時であるように思われた：保護的で、恵み深く、子供に些細なものかもしれないものを与えることに喜びを感じた。私は、豪華な贈り物を考えていなかった—それは、贈り物ではなく、与えるという行為であり、若い人の世話で満たされた私の意図であった。

20

【1253】

「ある瞬間、世界情勢について話す YouTube (登録商標) の番組を聴いた。100年前に戻って世界中に移動したが、あたかも隣人が別の隣人の家庭内で起こったことについて話しているのを聞いているかのように、時間と場所の両方が近くに感じられた。全ての事象がこの世で起こったように感じられ、そのため、どれほど異様であっても、またどれほど悲劇的なものであっても、それらは大きな理解可能な全体に属していた。この統一性により、違和感がなくなり、深みが増した。

30

【1254】

「別の瞬間、私はそこに横たわっていた。日光、そよ風、少女の笑顔など、自分が本当に好きなものは全て自由であり、何が起ころうとも、それは具体的な設定で具体的な瞬間をもたらしていたことに気付いた：日光が私に当たり、格子窓の外でそよ風が通り、少女が私を見て微笑んでいた。全て現実であった。

【1255】

「その後、二日酔いはなかった。1日後：よく眠れた。昨日の気分の一部を有したまま目覚め、周囲がよりつながっていた。二日酔いなし。2日後および3日後：正常な状態。後作用はリルメニジンほど長く持続しなかったようである」。

40

【1256】

以下の実例は、対照の目的で実施したものであり、対照として提示する。

【1257】

化合物：モキシニジン単独

【1258】

プロトコル：0.2 mg のモキシニジン 昼の12時30分

【1259】

報告：「裏庭で日光浴をしながら、昼の12時30分に1錠のモキシニジンを摂取した。約1時間で、より集中しており、おそらくより中心的であり、考えによってあまり気が散らず、より体内に位置していると感じた。内省的ではなく、むしろただそこにあるよう

50

な。全てが非常に微妙だが検出可能である」。

【1260】

以下の実例はまた、この例および他の例に適用可能な、漸増用量の単一プライマー単独を使用して、対照の目的で実施され、対照として提示される。

【1261】

化合物：5-MeO-MiPT単独

【1262】

プロトコル：4.0mgの5-MeO-MiPT 午後1時9分

【1263】

報告：「セッション中に書いた。午後1時9分に摂取した。その後、私はカウチに座って本を読んだ。ある時点で、歯の付け根に何かの感覚を感じ、これは通常、移行中に起こるものである。それは非常に短かった。その後、寒いと感じたので、毛布にくるまって、カウチに半分横になって、本を読み続けた。読んでも大丈夫であった。その後、疲れを感じたので、目を閉じて休息した。脳が非常に重くて疲れていたため、失神しそうまたは眠ってしまうように感じ、何も考える余裕がなかった。脳はそこで休眠したいように見えたが、再度読もうとして目を開けたところ、読書は大丈夫であった。周囲に音がない場合、静寂が通常より顕著であるように見えた。」

10

【1264】

「それからベッドで横になりに行った。音楽が流れていたが、私にとってあまり意味をなさなかった。音楽は極めて正常に感じられた。2～2.5時間のある時点で、脳内の重苦しさが解消され、それ以来、物事はかなりすっきりしている。私の脳はすっきりしており明快である。庭に出た。明るい日の光の中で庭を本当に楽しんでいる。今日は晴れた日で、とても美しい日である。蚊がいなかったら、私は外にいて、ただそこに座っていたい。私の情動は、正常な状態と大差なく、極めてニュートラルである。」

20

【1265】

「私はいとこのことを考えた。最近、私は彼の欠点を指摘し過ぎていると思う。これはよくない。彼はとても良い人で、優しい心を持っており、私より感傷的であるように見える。私は以前は感傷的だったが、今は感傷にあまり気を使っていない。私のいとこは依然として情動的なニュアンスを保っている。私は人生の後半を始めるべき年齢に達したかもしれないと思っている。人生のこの部分の焦点は、前半部分とは異なる。前半部分は、より依存的で情動的であり、後半部分は、より独立しており、自由であり、成熟している。」

30

【1266】

「自分の脳がすっきりしており、滑らかで、存在していると感じることは非常に良い。とてもリラックスできている」。

【1267】

化合物：5-MeO-MiPT単独

【1268】

プロトコル：6.0mgの5-MeO-MiPT 午後3時30分

【1269】

報告：「午後3時31分に摂取した。午後4時40分にほんの少しの身体感覚。午後5時57分には、心が澄んでいると感じ、夜になると気分を落ち込ませ、眠れなくする悪い考えはない。穏やかな気持ちである。考える元気がないと時々感じる。午後6時18分に、庭を見回す。眼鏡をかけており、庭が素敵に見える。私は外にいるのが好きだ。前回と同様に、視界が晴れたように感じる。これは眼鏡とは無関係である。概して、私の脳はすっきりしている。」

40

【1270】

「それは非常に微妙である。テレビのニュースに関連した感情がなく、いつもより少ない；それらの表情は私に影響を及ぼさない。私は概して情動的にニュートラルである。全体的に、私はこの薬が好きである。軽く明快ですっきりした脳が良いと思われる。手（筆記時の指）も軽く感じられる。」

50

【1271】

「（これは会話のための良い薬となり得る。前回も同じように感じ、心が明快で、リラックスしており、控えめで、気分にもうがなかった。議論のためではなく、ゆっくりとした会話が適当であり得る。）

【1272】

「午後6時31分、私はこれをずっと感じている－私の脳は、居心地がよく、すっきりして、明るい状態にある。

【1273】

「午後7時49分、私はおそらく落ち込んでいる。セックスはとても良かった。愛撫で溶けているような感じがして、とても楽しかった。私の心は、セックスに出たり入ったりしており、ニュートラルであり、セックスフリーであり、よく考えなかった。

【1274】

「いとも何かがあった。経験前は動揺していた。しかし、今は落ち着いて、様々な角度から問題を見ることができ、最も重要なことはお金ではなく、私のいところであることを認識した。何が起きても、お金ではなく、彼が私の関心の中心であるべきである。人生は長く、損失は取り戻せる。たとえそうでなくても、その損失は生活の質を実際に低下させるものではない」。

【1275】

化合物：5-MeO-MiPT 単独

【1276】

プロトコル：8.0mgの5-MeO-MiPT 午後3時00分

【1277】

報告：「午後3時に薬を摂取した。現在、午後7時35分である。この時点では、私はその効果から大きく外れている。

【1278】

「薬を摂取してシャワーを浴びに行った。シャワー中にその開始を感じた。それは強く出てきた。私は非常に内省的であり、自分は人生の孤独な側面が好きであり、誰もがこの地球上で孤独な個人であり、それぞれが独自の運命を持っていると考えていた。どれだけ助けを得られたとしても、誰もが依然としてそれぞれの個々の人生を歩まなければならなかった。私は姪の心像を持っていた：それらは非常に明確であり、それらの周りに持っている通常の心像よりも明確であった。それらは、多くの精魂、多くの細部を有していた。

【1279】

「移行中、体の協調性がなく、かなり震えていた。精神活動があまりなかった。安定した精神状態の出現はなかった。実際には、自分の精神状態の解消に似ていた。薬物を摂取してから1.5～2時間後、心が透明になり、境界が溶けた。この種の溶解は、ケタミンから来る可能性があるものに似ていると感じたので、少し怖かった。しかし、精神活動はあまりなく、真剣に思考することができず、こうして偏執性になる能力がなかったため、良好であった。実際は、なんだか居心地がよく、時折、家庭的な感じさえあった。脳を、何も起きていない無限の空間と感じた－顔は不釣り合いに薄い表面であるのに対して、脳の場合は不釣り合いに大きく、大きな空間を有していた。

【1280】

「音楽は、精神空間をすぐに通り返れてくることができた。境界のない脳の重さを全く感じなかった。自分自身もあまり感じなかった。非常に軽く、時には無重力で浮遊しているように感じた。私は音楽の空間の中にいた。私は音楽に対して全く批判的でなかった。全て単なる何らかの音のようであった。あまり感情がなかった。音楽が私の精神空間に浸透し、私は自分の精神活動と音楽との間の境界を識別することができなかった。また、自分の身体がぼやけていると感じた。暖かくて柔らかいと私は言った。それは自分の身体に関するものではなく、自分の物質に関するものであった。時々、何かを言い、その言葉が直接喉から口に来るように感じ、その言葉の発話に伴う精神活動はなかった。

【1281】

「私は別の部屋に行った。全てが独自の本質を持っていた。それらの存在にさらに気付いた。それらは静かで、友好的な存在であった。花瓶は本質的に花瓶であり、その表面の塗装のことではなかった。花はより元気で美しく見えた。カーペットは平坦ではなく、一部のビットが高く、一部のビットが低かった。視覚はアドレナリンの種類に近く、非常に微妙であった。目が澄んでいたので、あたかも本当に目を開けてものを見ることができるようであった。

【1282】

「（追加コメント：これら全ての経験の後、私はよく眠った。心がすっきりし、通常、より穏やかでリラックスしていた。この薬物が睡眠を助けることができると思うようになった）」。

【1283】

化合物：5-MeO-MIPT 単独

【1284】

プロトコル：10.0mgの5-MeO-MIPT 午後2時00分

【1285】

報告：「午後6時45分に記録、まだ効果を感じている。午後2時に10mgの5-MeO-MIPTを摂取した。

【1286】

「30分で速く強くやってきた。私はトイレに行って（前回もトイレに行った）、そこに15分程度いた。ラグにいくらかの動きがあることに気づき、それは全てが平坦ではないように見えた。胃もたれがした。午後2時37分にトイレから出てきた。カーペットにも動きがあることに気づいた。胃の具合が悪くて、吐くしかなかった。その後、気分が良くなった。床に座ってカーペットを調べた。さざ波が立ち、波打っており、（おそらく）わずかなパターンを有していた。視覚は明確であったが、それは2C-Bよりも軽度で、遅かった。

【1287】

「その後、奥の部屋に行った。すぐに、前回のトリップと同じ状態になった。無重力を感じた。自分自身を心に描くことができなかった。鏡を見たら、透明すぎて鏡の中に自分自身を見つけないことができないと思った。情動活動も精神活動もなかった。精神活動がないことに関する後半は、私が会話に参加し、自分自身の精神状態を記述することができる

【1288】

「自分が透明な存在であるように感じ、あらゆるものが自分を通り抜けることができた：日光も、音楽の糸も。私は、いずれの音楽に付随する情動も全くなかったが、それらはより広い、より複雑な空間を提示し、より興味深いと感じた。音楽は、オムニシアターで経験するように、遍在していた。これは目を閉じた状態でより顕著である。私は自分が音楽に吸収されたとは思わない。私はかなりニュートラルで、単に通過していた。体は無重力状態であったが、完全にリラックスしていると、何らかの感情が身体を通過するのを感じることができた。とても快適だった。非常に楽しかった。私が私の物質と心の両方に負担をかけず、単なる透明な存在で、ニュートラルで、中立的で、無重量で、何であれ空間がもたらしたものに完全に浸されてという意味で、それは貴重なことだと思う。私自身はあまり重くなく、とても透明であるため、無限を感じた。（ここで、ゾンビのような状態ではなかったことを書き留めたい）。

【1289】

「物事を見てみると、細部は見落とすことがないように自らを表そうとしているように見えた。それらは非常に独特で美しく見えた。この黄色の葉を見たある瞬間、ほんの数秒間、私はそれが独自の空間次元を作り出していると感じ（DOIで私が感じたように）、同じ部屋および同じ環境であっても、私は古代日本におり、それは全く異なる関連であり、全てが異なる意味に変換された。私自身はそのほんの数秒間に全て存在していた。これは、ピーク状態を少し過ぎた後であり、私は自分の身体を感じ始めた。

【1290】

「私たちは近くの学校に自転車で行った。多くの人々が外で自分の時間を楽しんでいた。とても美しい秋の日だった。暖かかった。葉は、夕日の下で輝いていた。完全だった。見たものがすっかり気に入った。しかし、一方で、自分が本当に多くを感じなかったことに気付いた。自分は中立的な観察者でありながら、他の人と一緒にいるような幸福を感じ、何を見てもとても気に入った。書いている時点では、低用量のこの薬物の効果があるかのように、心が非常に澄んでいて、滑らかであるように感じている」。

【1291】

例21：DALTおよびナファゾリンの投与

個体に、注射液として製剤化された60mgのDALTおよび1mgのナファゾリンを投与する。組み合わせの効果は、製剤を注射したほぼ直後に個体によって感じられ、「組み合わせの効果 (effects of the combination)」は、本開示によるエンタクトゲン心理状態である。一部の実施形態では、エンタクトゲン心理状態は、MDMAなどの比較対照エンタクトゲンと比較して拡大または増強したエンタクトゲン心理状態である。

10

【1292】

例22：CPPおよびテトリゾリンの投与

個体に、点眼剤として製剤化された12mgのCPPおよび100μLのテトリゾリンを投与する。組み合わせの効果は、製剤を患者の眼に施用してから約10分後に個体によって感じられ、「組み合わせの効果 (effects of the combination)」は、本開示によるエンタクトゲン心理状態である。一部の実施形態では、エンタクトゲン心理状態は、MDMAなどの比較対照エンタクトゲンと比較して拡大または増強したエンタクトゲン心理状態である。

20

【1293】

例23：1-メチルサイロシンおよびチザニジンの投与

個体に、舌下錠として製剤化された12mgの1-メチルサイロシンおよび1mgのチザニジンを投与する。組み合わせの効果は、舌下製剤を患者の舌下に置いてから10分以内に個体によって感じられ、「組み合わせの効果 (effects of the combination)」は、本開示によるエンタクトゲン心理状態である。一部の実施形態では、エンタクトゲン心理状態は、MDMAなどの比較対照エンタクトゲンと比較して拡大または増強したエンタクトゲン心理状態である。

30

【1294】

例24：DOBおよびリルメニジンの投与

個体に、バツカル錠として製剤化された2mgのDOBおよび1mgのリルメニジンを投与する。組み合わせの効果は、バツカル錠を投与してから10分以内に個体によって感じられ、「組み合わせの効果 (effects of the combination)」は、本開示によるエンタクトゲン心理状態である。一部の実施形態では、エンタクトゲン心理状態は、MDMAなどの比較対照エンタクトゲンと比較して拡大または増強したエンタクトゲン心理状態である。

40

【1295】

例25：NBOH-2C-CNおよびグアンファシンの投与

個体に、局所製剤として設計された1mgのNBOH-2C-CNおよび2mgのグアンファシンを投与する。組み合わせの効果は、局所製剤の投与の約60分後に個体によって感じられ、「組み合わせの効果 (effects of the combination)」は、本開示によるエンタクトゲン心理状態である。一部の実施形態では、エンタクトゲン心理状態は、MDMAなどの比較対照エンタクトゲンと比較して拡大または増強したエンタクトゲン心理状態である。

【1296】

例26：リルメニジン、THC、およびDOETの投与

個体に、20mgのTHC、5mgのDOET、および1mgのリルメニジンを投与し

50

、THCは経口錠剤として投与し、リルメニジンおよびDOETは注射液に製剤化する。リルメニジンおよびDOETの製剤の注射のおよそ45分前にTHCを消費する。組み合わせの効果は、製剤を注射したほぼ直後に個体によって感じられ、「組み合わせの効果 (effects of the combination)」は、本開示によるエンタクトゲン心理状態である。一部の実施形態では、エンタクトゲン心理状態は、MDMAなどの比較対照エンタクトゲンと比較して拡大または増強したエンタクトゲン心理状態である。

【1297】

例27：モキシニジン、THC、およびTCB-2の投与

個体に、20mgのTHC、4mgのTCB-2、および0.25mgのモキシニジンを投与し、THCは気化した液体として吸入させ、モキシニジンおよびTCB-2は経皮パッチとして製剤化する。TCB-2およびモキシニジンを含む経皮パッチを、THC製剤を吸入するおよそ60分前に患者に配置する。組み合わせの効果は、THC製剤の吸入のほぼ直後に個体によって感じられ、「組み合わせの効果 (effects of the combination)」は、本開示によるエンタクトゲン心理状態である。一部の実施形態では、エンタクトゲン心理状態は、MDMAなどの比較対照エンタクトゲンと比較して拡大または増強したエンタクトゲン心理状態である。

10

【1298】

例28：MEMおよびモキシニジンの投与

個体に、気化用の液体として製剤化された30mgのMEMおよび0.25mgのモキシニジンを投与する。組み合わせの効果は、製剤の吸入のほぼ直後に個体によって感じられ、「組み合わせの効果 (effects of the combination)」は、本開示によるエンタクトゲン心理状態である。一部の実施形態では、エンタクトゲン心理状態は、MDMAなどの比較対照エンタクトゲンと比較して拡大または増強したエンタクトゲン心理状態である。

20

【1299】

例29：DOBおよびリルメニジンの投与

個体に、注射液として製剤化された1mgのDOBおよび1mgのリルメニジンを投与する。組み合わせの効果は、製剤を注射したほぼ直後に個体によって感じられ、「組み合わせの効果 (effects of the combination)」は、本開示によるエンタクトゲン心理状態である。一部の実施形態では、エンタクトゲン心理状態は、MDMAなどの比較対照エンタクトゲンと比較して拡大または増強したエンタクトゲン心理状態である。

30

【1300】

例30：2C-B-FLYおよびクロニジンの投与

個体に、注射液として製剤化された8mgの2C-B-FLYおよび0.2mgのクロニジンを投与する。組み合わせの効果は、製剤を注射したほぼ直後に個体によって感じられ、「組み合わせの効果 (effects of the combination)」は、本開示によるエンタクトゲン心理状態である。一部の実施形態では、エンタクトゲン心理状態は、MDMAなどの比較対照エンタクトゲンと比較して拡大または増強したエンタクトゲン心理状態である。

40

【1301】

例31：5-MeO-DMTおよびクロニジンの投与

個体に、経口摂取される錠剤 (0.2mg錠1錠、または0.1mg錠2錠) として製剤化された0.2mgのクロニジンを投与する。3時間後、個体に3~15mgの5-MeO-DMTを吸入 (すなわち、気化) によって投与する。組み合わせの効果は、5-MeO-DMTを吸入したほぼ直後に個体によって感じられ、「組み合わせの効果 (effects of the combination)」は、本開示によるエンタクトゲン心理状態である。一部の実施形態では、エンタクトゲン心理状態は、MDMAなどの比較対照エンタクトゲンと比較して拡大または増強したエンタクトゲン心理状態である。

50

【1302】

例32：5-MeO-DMTおよびモキシニジンの投与

個体に、経口摂取される錠剤として製剤化された0.25mgのモキシニジンを投与する。1時間後、個体に5～10mgの5-MeO-DMTを鼻腔内投与する。組み合わせの効果は、5-MeO-DMTを投与したほぼ直後に個体によって感じられ、「組み合わせの効果 (effects of the combination)」は、本開示によるエンタクトゲン心理状態である。一部の実施形態では、エンタクトゲン心理状態は、MDMAなどの比較対照エンタクトゲンと比較して拡大または増強したエンタクトゲン心理状態である。

【1303】

例33：5-MeO-DMTおよびリルメニジンの投与

個体に、経口摂取される錠剤として製剤化された1mgのリルメニジンを投与する。1時間後、個体に6～15mgの5-MeO-DMTを鼻腔内投与する。組み合わせの効果は、5-MeO-DMTを投与したほぼ直後に個体によって感じられ、「組み合わせの効果 (effects of the combination)」は、本開示によるエンタクトゲン心理状態である。一部の実施形態では、エンタクトゲン心理状態は、MDMAなどの比較対照エンタクトゲンと比較して拡大または増強したエンタクトゲン心理状態である。

【1304】

例34：5-MeO-DMT、クロニジン、およびTHCの投与

個体に、経口摂取される錠剤（0.2mg錠1錠、または0.1mg錠2錠）として製剤化された0.2mgのクロニジンを投与する。2時間半後、個体に、吸入用の液体（例えば、蒸留物、濃縮物、または抽出物）として製剤化されたTHCを投与する。THC投与の30分後、個体に3～10mgの5-MeO-DMTを鼻腔内投与する。組み合わせの効果は、5-MeO-DMTを投与したほぼ直後に個体によって感じられ、「組み合わせの効果 (effects of the combination)」は、本開示によるエンタクトゲン心理状態である。一部の実施形態では、エンタクトゲン心理状態は、MDMAなどの比較対照エンタクトゲンと比較して拡大または増強したエンタクトゲン心理状態である。

【1305】

上記の予言的投与例のそれぞれにおいて、有効量のエンタクトゲン組み合わせの投与後、前記組み合わせを投与された個体は、それだけに限らないが、エクスタシー、共感、開放性、コンパッション、平穏、受容、治癒、寛大な優しさ、愛、同一性、および思いやりの感情／情動を含むエンタクトゲン経験に関連する少なくとも1つの感情／情動；他者（心の中の怒りおよび恨みを真に手放すこと）と自己（心の中の罪悪感および羞恥心を真に手放すこと）の両方の寛容；ならびに精神的疼痛を安全に経験および熟慮する能力を記載するであろう。

【1306】

R. プライマー／プローブの特定

例35：プライマーおよびプローブを決定する例示的な方法

どの化合物がプライマーまたはプローブとして作用するのに有効であるかを決定するために、特許リスト、研究業績、リポジトリ等を含む当技術分野の既知の供給源から化学物質を収集し、次いで、化学物質（化学名として供給される）を、Pubchem APIおよびNIIH/CADDによって提供されるChemical Identity Resolverサービスを使用して構造に変換した。

【1307】

化学構造の標準化は最小限とし、立体化学は維持し、塩の対イオンは除去した。合計927個の化学名を変換し、924個が変換に成功した（99.67%）。次いで、924個の固有の化学構造をInChIKeysとして生成し、化学構造を含む他のデータセットと比較して固有の識別子として使用した。

10

20

30

40

50

【1308】

標的受容体系（5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、5-HT_{2C}、5-HT₇、I₁、CB₁）のバイオアッセイデータテーブルをダウンロードした。これらの6つの表の各行は、上記標的受容体系に対してアッセイした各化合物についての実験結果（K_i、IC₅₀、EC₅₀等）を含む。SMILES文字列を構造に変換し、ChEMBLデータテーブルに見られる化合物のInChIKeyを生成するために使用した。

【1309】

次いで、ChEMBLデータテーブルを、InChIKeysを使用して、特許リスト、研究業績、リポジトリ等を介して生成された上述の924個の化合物と比較した。結果は、6つの表のうちの1つまたは複数において103個の特許リスト化合物が見られることを示した。ここでは、このセットを「103 patセット」と呼ぶ。

10

【1310】

次いで、103 patセットのChEMBL IDを使用してChEMBLを検索し、得られたデータテーブルダウンロードは、103 patセット中の各化合物についてChEMBLに存在する全てのバイオアッセイデータを含む。医薬組成物で広く利用可能な一部の化合物は、膨大な数の関連するバイオアッセイ（例えば、クロニジンは、1,000を超える異なる関連するバイオアッセイを有することが見出されている）を含むが、種の大部分は100未満であることが発見されている。

【1311】

次いで、103 patの化合物について優先順位付けスコアを計算する。K_iデータが入手可能な各受容体／標的に関するK_i値から平均pK_i値を計算する。各化合物をアッセイする標的の数をカウントする。6つの標的における各化合物の選択性を推定するために、各化合物について得られた最高pK_i値と6つの重要な標的のそれぞれにおけるそれらのpK_i値との間で相対親和性を測定する。概して、（a）重要なpK_i値と最大pK_i値との間の相対的親和性差；（b）アッセイされた標的化合物の数；（c）Bsq（正規化pK_i値の二乗和の平方根）の3つの指標が、例示的な剤の優先順位付けおよび選択性を導くのに役立ち得る。次いで、上記で概説したプロセスを完了して、CB₁、I₁、5-HT₂、および5-HT₇についてPDSPから最も高い親和性リガンド（最も低いK_i値）を発見する。

20

【1312】

次いで、ChEMBLとPDSP（The NIMH Psychoactive Drug Screening Program）の両方からの化合物の化学構造を、化学的類似性（化学的記述子プロファイル）に基づいてクラスタリングする。

30

【1313】

例示的な剤が、所望の生化学的特性を有する可能な限り多くの化学種を表すことを確実にするために、標的受容体の1つに対する結合データを有する化合物群ごとに各クラスター内の最も選択的な化合物を特定することによって例示的なリストの選択を完了する。クラスター内の上位化合物を特定した後、例示的な剤の初期リストを見直して、新たなリストで認識されたギャップを埋める。化合物が例示的な化合物として選択されるためには、選択性に加えて、必要な標的においてアゴニストであることが観察されるというオンライン記録（最低でもWikipediaなど）も有する必要がある（5-HT₇の場合を除く）。

40

【1314】

前記の記載は、説明の目的で、本発明の完全な理解を提供するために特定の命名法を使用している。しかし、本発明を実施するために特定の詳細が必要とされないことは、当業者には明らかであろう。したがって、特定の実施形態の前記の記載は、例示のみを目的として提示されている。それは網羅的であることも、本発明を開示された正確な形態に限定することも意図するものではなく、上記の教示を考慮した多くの修正および変形が明らかに可能である。実施形態は、特定の例の説明を通して、本発明の原理およびその実際的な応用を最もよく説明し、それによって当業者が本発明および意図される特定の使用に適す

50

る様々な修正を伴う様々な実施形態を、このような使用が開示される特定の例を超える場合に、最もよく利用できるように選択および記載された。したがって、本開示の範囲は、以下の特許請求の範囲およびそれら等価物によってのみ定義されるものとする。

参考文献

1. 4 types of creativity (voynetch). Voynetch. (2021). Retrieved November 18, 2021, from <https://voynetch.com/8053>.
2. Abdalla, C., Krystal, J., Duman, R., Sanacora, G. (February 27, 2020). PCT Pub. No. WO 2020/041329 A1, "Combination therapy for treating or preventing depression or other mood diseases" 10
3. Adamson & Metzner. (1988) The nature of the MDMA experience and its role in healing, psychotherapy and spiritual practice. *ReVision*, 10(4), 59-72
4. Alm, P. A. (2004). Stuttering and the basal ganglia circuits: a critical review of possible relations. *Journal of communication disorders*, 37(4), 325-369.
5. *The Alternative Uses Test*. Creative Huddle. (2021). Retrieved December 7, 2021, from <https://www.creativehuddle.co.uk/post/the-alternative-uses-test>. 20
6. Amoroso, T. (2019). The spurious relationship between ecstasy use and neurocognitive deficits: A Bradford Hill review. *International Journal of Drug Policy*, 64, 47-53.
7. Anonymous (2013). An illegal drug helped me stop my habit of 19 years. *Skin Pick*. Archived at <https://web.archive.org/web/20130621062545/https://www.skinpick.com/node/3256>.
8. Backman, M., E. & Tuckman, B., W. (January 1, 1972). *Review of Remote Associates Test*. *Journal of Educational Measurement*. 9 (2): 161-162. 30
9. Baggott, M. J., Kirkpatrick, M. G., Bedi, G., & de Wit, H. (2015). Intimate insight: MDMA changes how people talk about significant others. *Journal of Psychopharmacology*, 29(6), 669-677.
10. Barac, Y. D., Bar-Am, O., Liani, E., Amit, T., Frolov, L., Ovcharenko, E., Angel, I., Youdim, M. B., & Binah, O. (2012). I1 imidazoline receptor: novel potential cytoprotective target of TVP1022, the S-enantiomer of rasagiline. *PloS one*, 7(11), e47890. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047890> 40
11. Bard JA, Zgombick J, Adham N, Vaysse P, Branchek TA, Weinshank RL (November 1993). "Cloning of a novel human serotonin receptor (5-HT7) positively linked to adenylate cyclase". *The*

Journal of Biological Chemistry. 268 (31): 23422–6. doi:10.1016/S0021-9258(19)49479-9

12. Baumann, M. H., Clark, R. D., & Rothman, R. B. (2008). Locomotor stimulation produced by 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) is correlated with dialysate levels of serotonin and dopamine in a rat brain. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 90(2), 208-217.
13. Bedi, G., et al., Effects of MDMA on sociability and neural response to social threat and social reward. *Psychopharmacology (Berl)*, 2009. 207(1): p. 73-83. 10
14. Bilkei-Gorzo A. (2012). The endocannabinoid system in normal and pathological brain ageing. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 367, 3326–3341. 10.1098/rstb.2011.0388
15. Bosier B., Muccioli G. G., Hermans E., Lambert D. M. (2010). Functionally selective cannabinoid receptor signalling: therapeutic implications and opportunities. *Biochem. Pharmacol.* 80, 1–12. 10.1016/j.bcp.2010.02.013
16. Bousquet, P., Hudson, A., García-Sevilla, J. A., & Li, J.-X. (2019). Imidazoline receptor system: The past, the present, and the future. *Pharmacological Reviews*, 72(1), 50–79. 20
<https://doi.org/10.1124/pr.118.016311>
17. Brewerton, T. D., Lafrance, A., & Mithoefer, M. C. (2021). The potential use of N-methyl-3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) assisted psychotherapy in the treatment of eating disorders comorbid with PTSD. *Medical Hypotheses*, 146, 110367.
18. Brown, Brené, "Atlas of the Heart: MAPPING MEANINGFUL CONNECTION AND THE LANGUAGE OF HUMAN EXPERIENCE," Random House, Nov. 30, 2021, ISBN 9780399592553 30
19. Busner, J., & Targum, S. D. (2007). The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgemont, Pa. Township)*, 4(7), 28–37.
20. Cadenhead, K. S., Geyer, M. A., & Braff, D. L. (1993). Impaired startle prepulse inhibition and habituation in patients with schizotypal personality disorder. *American Journal of Psychiatry*, 150, 1862-1862.
21. Campbell V. A., Gowran A. (2007). Alzheimer's disease; taking the edge off with cannabinoids? 40

Br. J. Pharmacol. 152, 655–662. 10.1038/sj.bjp.0707446

22. Carhart-Harris, R. L., Bolstridge, M., Rucker, J., Day, C. M., Erritzoe, D., Kaelen, M., Bloomfield, M., Rickard, J. A., Forbes, B., Feilding, A., Taylor, D., Pilling, S., Curran, V. H., & Nutt, D. J. (2016). Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *The lancet. Psychiatry*, 3(7), 619–627. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30065-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30065-7) 10
23. Carhart-Harris, R. L., Bolstridge, M., Day, C., Rucker, J., Watts, R., Erritzoe, D. E., Kaelen, M., Giribaldi, B., Bloomfield, M., Pilling, S., Rickard, J. A., Forbes, B., Feilding, A., Taylor, D., Curran, H. V., & Nutt, D. J. (2018). Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. *Psychopharmacology*, 235(2), 399–408. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4771-x>
24. Carvalho M, Pontes H, Remião F, Bastos ML, Carvalho F. Mechanisms underlying the hepatotoxic effects of ecstasy. *Curr Pharm Biotechnol*. 2010 Aug;11(5):476-95. doi: 10.2174/138920110791591535. PMID: 20420570. 20
25. Castillo P. E., Younts T. J., Chávez A. E., Hashimoto-dani Y. (2012). Endocannabinoid signaling and synaptic function. *Neuron* 76, 70–81. 10.1016/j.neuron.2012.09.020
26. Chaliha, D., Mamo, J. C., Albrecht, M., Lam, V., Takechi, R., & Vaccarezza, M. (2021). A Systematic Review of the MDMA Model to Address Social Impairment in Autism. *Current Neuropsychopharmacology*, Jan. 30
27. Chevalleyre V., Takahashi K. A., Castillo P. E. (2006). Endocannabinoid-mediated synaptic plasticity in the CNS. *Annu. Rev. Neurosci.* 29, 37–76. 10.1146/annurev.neuro.29.051605.112834
28. Cholden, L. S., Kurland, A., & Savage, C. (1955). Clinical reactions and tolerance to LSD in chronic schizophrenia. *The Journal of nervous and mental disease*, 122(3), 211-221.
29. Chong, JA., Fanger, C., Mandel-Brehm, J., Mcnamara, C., Moran, MM., Zhen, X. (July 5, 2018) AU Pub. No. 2016/273866B2, "TRPA1 Inhibitors for Treating Pain" 40

30. Chu, A., & Wadhwa, R. (2021, May 10). *Selective serotonin reuptake inhibitors*. StatPearls. Retrieved October 26, 2021, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554406/>.
31. Clegg, J. (2012). Stranger situations: Examining a self-regulatory model of socially awkward encounters. *Group Processes and Intergroup Relations*, 15 (6), 693-712 DOI: 10.1177/1368430212441637
32. Colman, A. M. (2015). "Dictionary of Psychology -Oxford Reference". doi:10.1093/acref/9780199657681.001.0001 10
33. Dabell, J. (2019, November 25). *Wallach-Kogan Creativity tests*. John Dabell. Retrieved December 7, 2021, from <https://johndabell.com/2020/01/08/wallace-kogan-tests/>.
34. Danforth, A. L., Grob, C. S., Struble, C., Feduccia, A. A., Walker, N., Jerome, L., Yazar-Klosinski, B., & Emerson, A. (2018). Reduction in social anxiety after MDMA-assisted psychotherapy with autistic adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Psychopharmacology*, 235(11), 3137-3148. 20
35. de la Torre, R., Farré, M., Ortuño, J., Mas, M., Brenneisen, R., Roset, P. N., Segura, J., & Camí, J. (2000). Non-linear pharmacokinetics of MDMA ('ecstasy') in humans. *Br. J clinical pharmacology*, 49(2), 104–109.
36. de la Torre, R., Yubero-Lahoz, S., Pardo-Lozano, R., & Farré, M. (2012). MDMA, methamphetamine, and CYP2D6 pharmacogenetics: what is clinically relevant?. *Frontiers in genetics*, 3, 235. <https://doi.org/10.3389/fgene.2012.00235> 30
37. Delgado-Peraza F., Ahn K. H., Nogueras-Ortiz C., Mungrue I. N., Mackie K., Kendall D. A., et al. (2016). Mechanisms of biased β -arrestin-mediated signaling downstream from the cannabinoid 1 receptor. *Mol. Pharmacol.* 89, 618–629. 10.1124/mol.115.103176
38. De Luca MA, Castelli MP, Loi B, Porcu A, Martorelli M, Miliano C, Kellett K, Davidson C, Stair JL, Schifano F, Di Chiara G. Native CB1 receptor affinity, intrinsic activity and accumbens shell dopamine stimulant properties of third generation SPICE/K2 cannabinoids: BB-22, 5F-PB-22, 5F- 40

- AKB-48 and STS-135. *Neuropharmacology*. 2016 Jun;105:630-638.
39. Demuth D. G., Molleman A. (2006). Cannabinoid signalling. *Life Sci.* 78, 549–563.
10.1016/j.lfs.2005.05.055
 40. DiMarchi, RD., and Smiley, DL. (August 4, 2020). U.S. Pat. No. 10,730,923B2, "Glucagon/GLP-1 receptor co-agonists"
 41. Di Pilato, P., Niso, M., Adriani, W., Romano, E., Travaglini, D., Berardi, F., Colabufo, N., Perrone, R., Laviola, G., Lacivita, E. & Leopoldo, M. (2014). Selective agonists for serotonin 7 (5-HT7) receptor and their applications in preclinical models: an overview. *Reviews in the Neurosciences*, 25(3), 401-415. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2014-0009> 10
 42. Dittrich, A. (1998). The standardized psychometric assessment of altered states of consciousness (ASCs) in humans. *Pharmacopsychiatry*, 31(S 2), 80-84.
 43. Dow-Edwards, D. (2018). Maternal drug abuse and adverse effects on neurobehavior of offspring. In *Handbook of Developmental Neurotoxicology* (pp. 487-497). Academic Press. 20
 44. Dunlap, L. E., Andrews, A. M., & Olson, D. E. (2018). Dark Classics in Chemical Neuroscience: 3,4-Methylenedioxymethamphetamine. *ACS Chemical Neuroscience*.
doi:10.1021/acscchemneuro.8b001
 45. Ecstasy could help the survivors of sexual assault (2012). MAPS. Archived at
<https://web.archive.org/save/https://maps.org/news/media/3356-ecstasy-could-help-survivors-of-sexual-assault> 30
 46. Edut, S., Rubovitch, V., Schreiber, S., & Pick, C. G. (2011). The intriguing effects of ecstasy (MDMA) on cognitive function in mice subjected to a minimal traumatic brain injury. *Psychopharmacol*, 214(4), 877-889
 47. Eisner, B. (1989). *Ecstasy: the MDMA story*. Ronin Publishing (CA).
 48. Eldeeb K., Leone-Kabler S., Howlett A. C. (2016). CB1 cannabinoid receptor-mediated increases in cyclic AMP accumulation are correlated with reduced Gi/o function. *J. Basic Clin. Physiol.* 40

Pharmacol. 27, 311–322. 10.1515/jbcpp-2015-0096

49. Endogenous DMT and the Mental Entourage. Nov 30, 2019.
<https://www.youtube.com/watch?v=OxrAUlIbkeM>.
50. Ernsberger, P. *The imidazoline receptor is a regulatory scaffold protein: implications in central regulation of the circulation*. In: Ally A, Maher TJ, Wyss JM, editors. Recent advances in cardiovascular research: from sleep to exercise; 2010. p. 141–153. 10
51. Feduccia, A. A., & Mithoefer, M. C. (2018). MDMA-assisted psychotherapy for PTSD: are memory reconsolidation and fear extinction underlying mechanisms? Progress in neuro-
 psychopharmacology and biological psychiatry, 84, 221-228.
52. Fernández-Ruiz J., Moreno-Martet M., Rodríguez-Cueto C., Palomo-Garo C., Gómez-Cañas M., Valdeolivas S., et al.. (2011). Prospects for cannabinoid therapies in basal ganglia disorders. Br. J. Pharmacol. 163, 1365–1378. 10.1111/j.1476-5381.2011.01365.x 20
53. Fowler, Oleamide: a member of the endocannabinoid family?, Br. J. Pharmacol., 141(2):195-96 (2004)
54. Francois Petitet & Assunta Imperato (1998) The therapeutic applications of cannabinoid agonists and antagonists, Emerging Drugs, 3:1, 39-54, DOI: 10.1517/14728214.3.1.39
55. Frazer A, Hensler JG. Serotonin Receptors. In: Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, et al., editors. Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects. 6th edition. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK28234/> 30
56. Freedman, A. M., Ebin, E. V., & Wilson, E. A. (1962). Autistic schizophrenic children: An experiment in the use of D-lysergic acid diethylamide (LSD-25). Archives of General Psychiatry, 6(3), 203-213.
57. Fride E., Perchuk A., Hall F. S., Uhl G. R., Onaivi E. S. (2006). Behavioral methods in cannabinoid research. Methods Mol. Med. 123, 269–290. 10.1385/1-59259-999-0:269 40

58. Frye, C. G., Wardle, M. C., Norman, G. J., & de Wit, H. (2014). MDMA decreases the effects of simulated social rejection. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 117, 1-6.
59. Gant, T., and Sarshar, S. (July 1, 2010). U.S. Pub. No. 2010/0166887A1,
 "DIBENZO[b,e][1,4]DIAZEPINE MODULATORS OF DOPAMINE RECEPTORS, SEROTONIN
 RECEPTORS, ADRENERGIC RECEPTORS, ACETYLCHOLINE RECEPTORS, AND/OR
 HISTAMINE RECEPTORS" 10
60. Gasser, P., Holstein, D., Michel, Y., Doblin, R., Yazar-Klosinski, B., Passie, T., & Brenneisen, R. (2014). Safety and efficacy of lysergic acid diethylamide-assisted psychotherapy for anxiety associated with life-threatening diseases. *The Journal of nervous and mental disease*, 202(7), 513.
61. Glass M., Felder C. C. (1997). Concurrent stimulation of cannabinoid CB1 and dopamine D2 receptors augments cAMP accumulation in striatal neurons: evidence for a Gs linkage to the CB1 receptor. *J. Neurosci.* 17, 5327–5333. 20
62. Glass M., Northup J. K. (1999). Agonist selective regulation of G proteins by cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Mol. Pharmacol.* 56, 1362–1369.
63. Glennon RA, Lee M, Rangisetty JB, Dukat M, Roth BL, Savage JE, McBride A, Rauser L, Hufeisen S, Lee DK. 2-Substituted tryptamines: agents with selectivity for 5-HT(6) serotonin receptors. *J Med Chem.* 2000 Mar 9;43(5):1011-8. doi: 10.1021/jm990550b. PMID: 10715164.
64. Gold, L. H., & Koob, G. F. (1989). MDMA produces stimulant-like conditioned locomotor activity. *Psychopharmacology*, 99(3), 352-356. 30
65. Goodman, D.A. (2003). MDMA in a severely disturbed man with psychosis, administered by his brother. MAPS. Archived at <https://web.archive.org/web/20141205132212/https://maps.org/research-archive/mdma/edsstory.html>
66. Greer, G., & Tolbert, R. (1986). Subjective reports of the effects of MDMA in a clinical setting. *Journal of psychoactive drugs*, 18(4), 319-327. 40

67. Greer, G. R., & Tolbert, R. (1998). A method of conducting therapeutic sessions with MDMA. *Journal of psychoactive drugs*, 30(4), 371-379.
68. Grof, S. (2008) *LSD Psychotherapy* (Ben Lomond, CA: Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies.
69. Guo J., Ikeda S. R. (2004). Endocannabinoids modulate N-type calcium channels and G-protein-coupled inwardly rectifying potassium channels via CB1 cannabinoid receptors heterologously expressed in mammalian neurons. *Mol. Pharmacol.* 65, 665–674. 10.1124/mol.65.3.665 10
70. Hakim, M., Walia, H., Rafiq, M., Grannell, T., Cartabuke, R. S., & Tobias, J. D. (2016). Oxymetazoline Metered Dose Spray: Factors Affecting Delivery Volume. *The journal of pediatric pharmacology and therapeutics : JPPT : the official journal of PPAG*, 21(3), 247–251. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-21.3.247>
71. Harman, W. W., McKim, R. H., Mogar, R. E., Faidman, J., and Stolaroff, M. J., (1966). *Psychedelic Agents in Creative Problem-Solving: A pilot Study. Psychological Reports*, 19(1), 211-227. doi:10.2466/pr0.1966.19.1.211 20
72. Harris, D. S., Baggott, M., Mendelson, J. H., Mendelson, J. E., & Jones, R. T. (2002). Subjective and hormonal effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in humans. *Psychopharmacology*, 162(4), 396–405. doi:10.1007/s00213-002-1131-1
73. Harrison C, Traynor JR. The [35S]GTPgammaS binding assay: approaches and applications in pharmacology. *Life Sci.* 2003 Dec 12;74(4):489-508. doi: 10.1016/j.lfs.2003.07.005. PMID: 14609727. 30
74. Harvey, J. A. (2003). Role of the serotonin 5-HT_{2A} receptor in learning. *Learning & Memory*, 10(5), 355-362
75. Hedlund PB, Sutcliffe JG (September 2004). "Functional, molecular and pharmacological advances in 5-HT₇ receptor research". *Trends in Pharmacological Sciences*. 25 (9): 481–6. doi:10.1016/j.tips.2004.07.002 40

76. Heifets B. D., Castillo P. E. (2009). Endocannabinoid signaling and long-term synaptic plasticity. *Annu. Rev. Physiol.* 71, 283–306. 10.1146/annurev.physiol.010908.163149
77. Heifets, B. D., & Malenka, R. C. (2016). MDMA as a probe and treatment for social behaviors. *Cell*, 166(2), 269-272.
78. Holland, J. 2000. Transcript of Lindesmith MDMA Seminar, 3/30/00 NYC. MAPS. Archived at [https://web.archive.org/web/20141207133402/https://maps.org/research-](https://web.archive.org/web/20141207133402/https://maps.org/research-archive/mdma/holland0300.html) 10
[archive/mdma/holland0300.html](https://web.archive.org/web/20141207133402/https://maps.org/research-archive/mdma/holland0300.html).
79. Holland. (2001). Using MDMA in the treatment of schizophrenia. *Ecstasy: the complete guide*. Park Street Press, Rochester.
80. Holland, Julie et al. (2001). *Ecstasy: the complete guide; a comprehensive look at the risks and benefits of MDMA*. Rochester, Vt., Park Street Press. ISBN 978-0-89281-857-0.
81. Hopkins AL, Groom CR (September 2002). "The druggable genome". *Nature Reviews. Drug* 20
Discovery. 1 (9): 727–30. doi:10.1038/nrd892
82. Howlett A. C. (2005). Cannabinoid receptor signaling. *Handb. Exp. Pharmacol.* 168, 53–79. 10.1007/3-540-26573-2_2
83. Howlett A. C., Barth F., Bonner T. I., Cabral G., Casellas P., Devane W. A., et al.. (2002). International union of pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol. Rev.* 54, 161–202. 10.1124/pr.54.2.161
84. Howlett A. C., Breivogel C. S., Childers S. R., Deadwyler S. A., Hampson R. E., Porrino L. J. 30
(2004). Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of progress. *Neuropharmacology* 47, 345–358. 10.1016/j.neuropharm.2004.07.030
85. Hoyer, D., Clarke, D. E., Fozard, J. R., Hartig, P. R., Martin, G. R., Mylecharane, E. J., Saxena, P. R., & Humphrey, P. P. (1994, June 1). International Union of Pharmacology Classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (serotonin). *Pharmacological Reviews*. Retrieved October 27, 2021, from <https://pharmrev.aspetjournals.org/content/46/2/157.abstract>. 40

86. Hoyer D, Hannon JP, Martin GR (April 2002). "Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors". *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 71 (4): 533–54.
doi:10.1016/S0091-3057(01)00746-8
87. Hutcheson et al. (2011). Serotonin receptors and heart valve disease—it was meant 2B. *Pharmacol. Therapeutics*, 132(2), 146-57.
88. Hysek, C.M., G. Domes, and M.E. Liechti, MDMA enhances "mind reading" of positive emotions and impairs "mind reading" of negative emotions. *Psychopharmacology (Berl)*, 2012. 222(2): p. 293-302. 10
89. Hysek, C. M., Schmid, Y., Simmler, L. D., Domes, G., Heinrichs, M., Eisenegger, C.,... & Liechti, M. E. (2014). MDMA enhances emotional empathy and prosocial behavior. *Social cognitive and affective neuroscience*, 9(11), 1645-1652.
90. Ingrasci cited in Gertz, KR (1985) "HugDrug" alert: The agony of Ecstasy. *Harper's Bazaar*. November 1985 issue: 45–56. 20
91. Jakobuson, KA., Meru man, A., Wan B. JP Pat. No. 543147B2, "A3 adenosine receptor antagonist and A3 adenosine receptor partial agonist"
92. Jerome, L., Schuster, S., & Klosinski, B. B. (2013). Can MDMA play a role in the treatment of substance abuse?. *Current drug abuse reviews*, 6(1), 54-62.
93. Jerome, L., Feduccia, A. A., Wang, J. B., Hamilton, S., Yazar-Klosinski, B., Emerson, A.,... & Doblin, R. (2020). Long-term follow-up outcomes of MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: a longitudinal pooled analysis of six phase 2 trials. *Psychopharmacology*, 237, 2485-2497. 30
94. Jin W., Brown S., Roche J. P., Hsieh C., Celver J. P., Kovoov A., et al.. (1999). Distinct domains of the CB1 cannabinoid receptor mediate desensitization and internalization. *J. Neurosci.* 19, 3773–3780.
95. Johansen PØ, Krebs TS. (2009). How could MDMA (ecstasy) help anxiety disorders? A 40

- neurobiological rationale. *Journal of Psychopharmacology*. Jun;23(4):389-91.
96. Johnson, M. W., Garcia-Romeu, A., Cosimano, M. P., & Griffiths, R. R. (2014). Pilot study of the 5-HT_{2A}R agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction. *Journal of psychopharmacology*, 28(11), 983-992.
 97. Johnson, M. W., Richards, W. A., & Griffiths, R. R. (2008). Human hallucinogen research: guidelines for safety. *Journal of psychopharmacology*, 22(6), 603-620. 10
 98. Kalant H. (2001). The pharmacology and toxicology of "ecstasy" (MDMA) and related drugs. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 165(7), 917-928.
 99. Kamboj, S. K., Kilford, E. J., Minchin, S., Moss, A., Lawn, W., Das, R. K.,... & Freeman, T. P. (2015). Recreational 3,4-methylenedioxy-N-methylamphetamine (MDMA) or 'ecstasy' and self-focused compassion: preliminary steps in the development of a therapeutic psychopharmacology of contemplative practices. *Journal of Psychopharmacology*, 29(9), 961-970. 20
 100. Kamlar-Britt, P., & Bedi, G. (2015). The prosocial effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA): controlled studies in humans and laboratory animals. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 57, 433-446
 101. Kano M., Ohno-Shosaku T., Hashimoto-dani Y., Uchigashima M., Watanabe M. (2009). Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission. *Physiol. Rev.* 89, 309-380. 30
10.1152/physrev.00019.2008
 102. Kaplunov, E. (2021, April 30). *How do we measure creativity?* Psychreg. Retrieved November 18, 2021, from <https://www.psychreg.org/how-do-we-measure-creativity/>.
 103. Kario, K. (2018). "Central Sympathetic Agents and Direct Vasodilators." *Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. (3): 254-260. doi.org/10.1016/B978-0-323-42973-3.00026-3.
 104. Katona I., Freund T. F. (2012). Multiple functions of endocannabinoid signaling in the brain. 40

- Annu. Rev. Neurosci. 35, 529–558. 10.1146/annurev-neuro-062111-150420
105. Kelly A Berg, William P Clarke, Making Sense of Pharmacology: Inverse Agonism and Functional Selectivity, *International Journal of Neuropsychopharmacology*, Volume 21, Issue 10, October 2018, Pages 962–977, <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyy071>
106. Kendall, D. A., and Yudowski G. A. (2017). "Cannabinoid Receptors in the Central Nervous System: Their Signaling and Roles in Disease." *Frontiers in Cellular Neuroscience*. (10): 294. DOI=10.3389/fncel.2016.00294 10
107. Klein, L. M., Cozzi, N. V., Daley, P. F., Brandt, S. D., & Halberstadt, A. L. (2018). Receptor binding profiles and behavioral pharmacology of ring-substituted N,N-diallyltryptamine analogs. *Neuropharmacology*, 142, 231–239. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.02.028>
108. Klein T. W. (2005). Cannabinoid-based drugs as anti-inflammatory therapeutics. *Nat. Rev. Immunol.* 5, 400–411. 10.1038/nri1602 20
109. Kristensen L. J., Jensen A. A., Marcher-Rorsted E., and Leth-Petersen S. (May 13, 2021). U.S. Pub. No. 2021/0137908A1, "5-HT_{2A} agonists for use in treatment of depression"
110. Laprairie R. B., Bagher A. M., Kelly M. E. M., Denovan-Wright E. M. (2016). Biased type 1 cannabinoid receptor signaling influences neuronal viability in a cell culture model of Huntington disease. *Mol. Pharmacol.* 89, 364–375. 10.1124/mol.115.101980
111. Laprairie R. B., Bagher A. M., Kelly M. E. M., Dupré D. J., Denovan-Wright E. M. (2014). Type 1 cannabinoid receptor ligands display functional selectivity in a cell culture model of striatal medium spiny projection neurons. *J. Biol. Chem.* 289, 24845–24862. 10.1074/jbc.M114.557025 30
112. Lau, W. M. (2008). "Scope and Limitations of the Co-Drug Approach to Topical Drug Delivery". *Current Pharmaceutical Design*. 14 (8): 794–802. doi:10.2174/138161208784007653
113. Le, J. (2021, November 17). *Drug administration -drugs*. Merck Manuals Consumer Version. Retrieved November 28, 2021, from <https://www.merckmanuals.com/home/drugs/administration-and-kinetics-of-drugs/drug-administration>. 40

114. Lees P, Cunningham FM, Elliott J (December 2004). "Principles of pharmacodynamics and their applications in veterinary pharmacology". *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 27 (6): 397–414. doi:10.1111/j.1365-2885.2004.00620.x
115. Maguire JJ, Kuc RE, Davenport AP. Radioligand binding assays and their analysis. *Methods Mol Biol*. 2012;897:31-77. doi: 10.1007/978-1-61779-909-9_3. PMID: 22674160.
116. Marcello Leopoldo, Enza Lacivita, Marialessandra Contino, Nicola A. Colabufo, Francesco Berardi, and Roberto Perrone, Structure–Activity Relationship Study on N-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalen-1-yl)-4-aryl-1-piperazinehexanamides, a Class of 5-HT₇ Receptor Agents, *Journal of Medicinal Chemistry* 2007 50 (17), 4214-4221, DOI: 10.1021/jm070487n 10
117. Mithoefer, M. (2015) A Manual for MDMA-Assisted Psychotherapy in the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder. Version 7. Multidisciplinary association for Psychedelic Studies. Retrieved from <https://maps.org/research-archive/mdma/MDMA-Assisted-Psychotherapy-Treatment-Manual-Version7-19Aug15-FINAL.pdf> 20
118. Leopoldo, M., Lacivita, E., Berardi, F., Perrone, R., & Hedlund, P. B. (2011). Serotonin 5-HT₇ receptor agents: Structure-activity relationships and potential therapeutic applications in central nervous system disorders. *Pharmacology & therapeutics*, 129(2), 120–148. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2010.08.013> 30
119. Leterrier C., Bonnard D., Carrel D., Rossier J., Lenkei Z. (2004). Constitutive endocytic cycle of the CB1 cannabinoid receptor. *J. Biol. Chem.* 279, 36013–36021. 10.1074/jbc.M403990200
120. Li G, Regunathan S, Barrow CJ, Eshraghi J, Cooper R, Reis DJ, Agmatine: an endogenous clonidine-displacing substance in the brain. *Science*. 1994 Feb 18;263(5149):966-9.
121. Liechti, M. E., Geyer, M. A., Hell, D., & Vollenweider, F. X. (2001). Effects of MDMA (ecstasy) on prepulse inhibition and habituation of startle in humans after pretreatment with citalopram, 40

- haloperidol, or ketanserin. *Neuropsychopharmacology*, 24(3), 240-252.
122. Lin, H. Q., Burden, P. M., Christie, M. J., & Johnston, G. A. (1999). The anxiogenic-like and anxiolytic-like effects of MDMA on mice in the elevated plus-maze: a comparison with amphetamine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 62(3), 403-408.
123. "Lisa". (n.d.) MDMA (At a Rave) Helps Heal Trauma from Sexual Assault. MAPS. Archived at <https://web.archive.org/web/20141205132127/https://maps.org/research-archive/mdma/mdmalisa.html>). 10
124. Little P. J., Compton D. R., Johnson M. R., Melvin L. S., Martin B. R. (1988). Pharmacology and stereoselectivity of structurally novel cannabinoids in mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 247, 1046–1051.
125. Mackie K., Lai Y., Westenbroek R., Mitchell R. (1995). Cannabinoids activate an inwardly rectifying potassium conductance and inhibit Q-type calcium currents in AtT20 cells transfected with rat brain cannabinoid receptor. *J. Neurosci.* 15, 6552–6561. 20
126. Maroso M., Szabo G. G., Kim H. K., Alexander A., Bui A. D., Lee S.-H., et al.. (2016). Cannabinoid control of learning and memory through HCN channels. *Neuron* 89, 1059–1073. 10.1016/j.neuron.2016.01.023
127. Marsicano G., Lutz B. (2006). Neuromodulatory functions of the endocannabinoid system. *J. Endocrinol. Invest.* 29, 27–46.
128. Martini L., Waldhoer M., Pusch M., Kharazia V., Fong J., Lee J. H., et al.. (2007). Ligand-induced down-regulation of the cannabinoid 1 receptor is mediated by the G-protein-coupled receptor-associated sorting protein GASP1. *FASEB J.* 21, 802–811. 10.1096/fj.06-7132com 30
129. Mason, N.L., Kuypers, K.P.C., Reckweg, J.T. et al. Spontaneous and deliberate creative cognition during and after psilocybin exposure. *Transl Psychiatry* 11, 209 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01335-5>
130. Mattson, M. P., Maudsley, S., & Martin, B. (2004). BDNF and 5-HT: a dynamic duo in age-related 40

- neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends in neurosciences*, 27(10), 589-594.
131. Mayo Foundation for Medical Education and Research. (2019, November 27). *What you can expect from medical marijuana*. Mayo Clinic. Retrieved October 25, 2021, from www.mayoclinic.org/healthy-lifestyle/consumer-health/in-depth/medical-marijuana/art-20137855.
132. Mayo Foundation for Medical Education and Research. (2019, November 9). *Schizoaffective disorder*. Mayo Clinic. Retrieved October 29, 2021, from <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/schizoaffective-disorder/symptoms-causes/syc-20354504>. 10
133. McDonough, S. I. (2013). Calcium ion channels: challenges and successes in drug discovery. *WIREs Membr Transp Signal* 2013, 2:85–104. doi: 10.1002/wmts.71
134. McElroy, S. L. (2004). Diagnosing and treating comorbid (complicated) bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 65(suppl 15), 35-44.
135. MDMA and post-traumatic stress disorder. (n.d.)MAPS. Retrieved from <https://maps.org/research-archive/mdma/ptsdNG.html>. 20
136. Mechoulam R., Parker L. A. (2013). The endocannabinoid system and the brain. *Annu. Rev. Psychol.* 64, 21–47. 10.1146/annurev-psych-113011-143739
137. Mitchell, J.M., Bogenschutz, M., Lilienstein, A. et al. MDMA-assisted therapy for severe PTSD: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Nat Med* 27, 1025–1033 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01336-3> 30
138. Mithoefer, M. (2013). MDMA-assisted psychotherapy: How different is it from other psychotherapy. *Manifesting minds: A review of psychedelics in science, medicine, sex, and spirituality*, 125.
139. Mithoefer, M. C., Grob, C. S., & Brewerton, T. D. (2016). Novel psychopharmacological therapies for psychiatric disorders: psilocybin and MDMA. *The Lancet Psychiatry*, 3(5), 481-488
140. Moonzwe, L. S., Schensul, J. J., & Kostick, K. M. (2011). The role of MDMA (Ecstasy) in coping with negative life situations among urban young adults. *Journal of psychoactive drugs*, 43(3), 40

199-210.

141. Moraczewski, J., & Aedma, K. (2020, December 7). Tricyclic antidepressants. StatPearls [Internet]. Retrieved October 26, 2021, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557791/>.
142. Müller, F., Holze, F., Dolder, P. et al. MDMA-induced changes in within-network connectivity contradict the specificity of these alterations for the effects of serotonergic hallucinogens. *Neuropsychopharmacol.* 46, 545–553 (2021). 10
143. Mulukom, V., Patterson, R. E., & van Elk, M. (2020). Broadening Your Mind to Include Others: The relationship between serotonergic psychedelic experiences and maladaptive narcissism. *Psychopharmacology*, 237(9), 2725-2737.
144. Nardou, Romain, et al. "Oxytocin-dependent reopening of a social reward learning critical period with MDMA." *Nature* 569.7754 (2019): 116-120.
145. Nature Publishing Group. (2005). *GPCR*. Nature news. Retrieved October 25, 2021, from <https://www.nature.com/scitable/topicpage/gpcr-14047471/>. 20
146. Nichols, D. E., & Oberlender, R. (1990). Structure-activity relationships of MDMA and related compounds: a new class of psychoactive drugs?. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 600, 613–625. https://doi.org/10.1007/978-1-4613-1485-1_7
147. NIDA. 2021, April 13. What are the effects of MDMA?. Retrieved from <https://www.drugabuse.gov/publications/research-reports/mdma-ecstasy-abuse/what-are-effects-mdma> on 2021, October 29. 30
148. n.d. MDMA and post-traumatic stress disorder. MAPS. Archived at <https://web.archive.org/web/20141205132128/https://maps.org/research-archive/mdma/ptsdNG.html>
149. Nov 5, 2020, Lecture: "Mechanisms of Consciousness & Entourage Collapse in Mental Disorders", Psychedelic Science Interest Group, Yale.
150. Nguyen P. T., Schmid C. L., Raehal K. M., Selley D. E., Bohn L. M., Sim-Selley L. J. (2012). β - 40

- arrestin2 regulates cannabinoid CB1 receptor signaling and adaptation in a central nervous system region-dependent manner. *Biol. Psychiatry* 71, 714–724. 10.1016/j.biopsych.2011.11.027
151. Nichols, D., and Yu, B. (May 9, 2015). U.S. Pat. No. 9,642,819 B2 “Low dosage serotonin 5-HT_{2A} receptor agonist to suppress inflammation”
152. Nikolic, K., & Agbaba, D. (2012). Imidazoline antihypertensive drugs: selective i(1) -imidazoline receptors activation. *Cardiovascular therapeutics*, 30(4), 209–216. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5922.2011.00269.x> 10
153. Oeri H. E. (2020). Beyond ecstasy: Alternative entactogens to 3,4-methylenedioxymethamphetamine with potential applications in psychotherapy. *Journal of psychopharmacology* (Oxford, England), 35(5), 512–536. <https://doi.org/10.1177/0269881120920420>
154. Oehen, P., Traber, R., Widmer, V., & Schnyder, U. (2013). A randomized, controlled pilot study of MDMA (±3,4-Methylenedioxymethamphetamine)-assisted psychotherapy for treatment of resistant, chronic Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD). *Journal of psychopharmacology*, 27(1), 40-52. 20
155. Passie, T. (2012) Healing with Entactogens: Therapist and Patient Perspectives on MDMA-Assisted Group Psychotherapy (Ben Lomond, CA: Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies. 30
156. Passie, T., Hartmann, U., Schneider, U., Emrich, H. M., & Krüger, T. H. (2005). Ecstasy (MDMA) mimics the post-orgasmic state: impairment of sexual drive and function during acute MDMA-effects may be due to increased prolactin secretion. *Medical hypotheses*, 64(5), 899-903.
157. Patel, R., & Titheradge, D. (2015). MDMA for the treatment of mood disorder: all talk no substance?. *Therapeutic advances in psychopharmacology*, 5(3), 179-188.
158. Pauwels, D., and Andersen, T. (Aug. 29, 2019). U.S. Pub. No. 2019/0264385 A1, “Methods for preparing cannabis hurd fiber, purified cannabis hurd fiber, and articles containing the purified 40

cannabis hurd fiber”

159. Pelé-Tounian, A., Wang, X., Rondu, F., Lamouri, A., Touboul, E., Marc, S., Dokhan, R., Pfeiffer, B., Manechez, D., Renard, P., Guardiola-Lemaître, B., Godfroid, J. J., Pénicaud, L., & Ktorza, A. (1998). Potent antihyperglycaemic property of a new imidazoline derivative S-22068 (PMS 847) in a rat model of NIDDM. *British journal of pharmacology*, 124(8), 1591–1596.
<https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0701989> 10
160. Piletz, J.E., Wang, G., Zhu H. *Cell signaling by imidazoline-1 receptor candidate, IRAS, and the nischarin homologue*. *Ann N Y Acad Sci*, 1009 (2003), pp. 392-399
161. Pertwee R. G., Howlett A. C., Abood M. E., Alexander S. P. H., Di Marzo V., Elphick M. R., et al.. (2010). International union of basic and clinical pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB1 and CB2. *Pharmacol. Rev.* 62, 588–631. 10.1124/pr.110.003004
162. Pietrangelo, A. (2021, September 9). *Types of depression: Chronic, episodes, and more*. Healthline. Retrieved October 26, 2021, from <https://www.healthline.com/health/types-of-depression>. 20
163. Preller, K. H., & Vollenweider, F. X. (2019). Modulation of social cognition via hallucinogens and “entactogens”. *Frontiers in psychiatry*, 10, 881.
164. Preskey, N. (2018). MDMA Could Help Treat Eating Disorders. *Vice.com*. Archived at: [web.archive.org/ web/20210320162753/https://www.vice.com/en/article/9kzy87/mdma-treatment-eating-disorders](https://web.archive.org/web/20210320162753/https://www.vice.com/en/article/9kzy87/mdma-treatment-eating-disorders) 30
165. Pryce G., Ahmed Z., Hankey D. J. R., Jackson S. J., Croxford J. L., Pocock J. M., et al.. (2003). Cannabinoids inhibit neurodegeneration in models of multiple sclerosis. *Brain* 126, 2191–2202. 10.1093/brain/awg224
166. Psychedelic therapy for Tourette's, (2018). *Reddit*. Archived at https://web.archive.org/web/20210321105532/https://www.reddit.com/r/Tourettes/comments/78rfan/psycadelic_therapy_for_tourettes/Ramaekers, J. G., & Kuypers, K. P. (2006). Acute effects of 40

- 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on behavioral measures of impulsivity: alone and in combination with alcohol. *Neuropsychopharmacology*, 31(5), 1048-1055.
167. Radwan, M. M., Chandra, S., Gul, S., & ElSohly, M. A. (2021). Cannabinoids, Phenolics, Terpenes and Alkaloids of *Cannabis*. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26(9), 2774.
<https://doi.org/10.3390/molecules26092774>
168. Ramaekers, J. G., & Kuypers, K. P. (2006). Acute effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on behavioral measures of impulsivity: alone and in combination with alcohol. *Neuropsychopharmacology*, 31(5), 1048-1055 10
169. Randall, S., Johanson, C. E., Tancer, M., & Roehrs, T. (2009). Effects of acute 3,4-methylenedioxymethamphetamine on sleep and daytime sleepiness in MDMA users: a preliminary study. *Sleep*, 32(11), 1513-1519.
170. Ray, T. S. (2010). Psychedelics and the Human Receptorome. *PLoS ONE*. 20
<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0009019>.
171. Ray, T. S. (2012). Mental Organs and the Origins of Mind. In L. Swan (Ed) *Origins of Mind*, pp. 301–326. New York / Heidelberg: Springer. <http://life.ou.edu/pubs/OriginsOfMindTeaching.pdf>.
172. Ray, T. S. (2015). Constructing the ecstasy of MDMA from its component mental organs: Proposing the primer/probe method. *Medical Hypotheses*. [http://www.medical-hypotheses.com/article/S0306-9877\(15\)00472-7/fulltext](http://www.medical-hypotheses.com/article/S0306-9877(15)00472-7/fulltext).
173. Ray T. S. (2016). Constructing the ecstasy of MDMA from its component mental organs: Proposing the primer/probe method. *Medical hypotheses*, 87, 48–60. 30
<https://doi.org/10.1016/j.mehy.2015.12.018>
174. Ray, T. S. (2017). Mental Organs and the Breadth and Depth of Consciousness. Transform Press. June 27, 2017. Video, PowerPoint, & Manuscript.
<https://www.transformpress.com/breadth-and-depth>.
175. Ray, T. S. (2017). Mental Organs And The Breadth And Depth Of Consciousness. Breaking 40

Convention. Published on Aug 19, 2017. Video and abstract.

<https://www.youtube.com/watch?v=6fMLCKBAosE>.

176. Ray, T.S. (2019). Endogenous DMT and the Mental Entourage.

<https://www.youtube.com/watch?v=OxrAUlIbkeM>

177. Ray, T.S. (June 24, 2009), PCT Pub. No. WO2010/151258A1, "Methods of treating psychological conditions" 10

178. Ray, T.S. (2020). Sex in the Time of Plague: Awakening Melatonin into the Entourage. Sept

2020. https://eagle.sbs.arizona.edu/sc/report_poster_detail.php?abs=3967

179. Regunathan, S; Reis, D J (April 1996). "Imidazoline Receptors and Their Endogenous Ligands".

Annual Review of Pharmacology and Toxicology. 36 (1): 511–544.

doi:10.1146/annurev.pa.36.040196.002455. PMID 8725400.

180. Reiff, C., Richman, E., Nemeroff, C., Carpenter, L., Widge, A., Rodriguez, C., ... McDonald, W. 20

(2020). Psychedelics and psychedelic-assisted psychotherapy. American Journal of Psychiatry,

177(5), 391–410. doi:10.1176/appi.ajp.2019.19010035

181. Rickli, A., Moning, O. D., Hoener, M. C., & Liechti, M. E. (2016). Receptor interaction

profiles of novel psychoactive tryptamines compared with classic hallucinogens. *European*

Neuropsychopharmacology, 26(8), 1327–1337. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.05.001>

182. Roberts, C. A., Quednow, B. B., Montgomery, C., & Parrott, A. C. (2018). MDMA and brain 30

activity during neurocognitive performance: An overview of neuroimaging studies with abstinent

'Ecstasy' users. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 84, 470-482.

183. Roche J. P., Bounds S., Brown S., Mackie K. (1999). A mutation in the second transmembrane

region of the CB1 receptor selectively disrupts G protein signaling and prevents receptor

internalization. *Mol. Pharmacol.* 56, 611–618. 10.1124/mol.56.3.611

184. Roth B.L., (2018). National Institute of Mental Health Psychoactive Drug Screening Program

(NIMH PDSP) Assay Protocol Book Version III, Dept. Pharmacology, University of North Carolina 40

at Chapel Hill. Retrieved from: pdsp.unc.edu/pdspweb/content/UNC-CH%20Protocol%20Book.pdf

185. Rozenfeld R. (2011). Type I cannabinoid receptor trafficking: all roads lead to lysosome. *Traffic* 12, 12–18.
186. Russo, Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects, *British J. of Pharm.*, 163:1344-64 (2011)
187. Schäfer U, Burgdorf C, Engelhardt A, Kurz T, Richardt G. Presynaptic effects of moxonidine in isolated buffer perfused rat hearts: role of imidazoline-1 receptors and alpha2-adrenoceptors. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002 Dec;303(3):1163-70. doi: 10.1124/jpet.102.041657. PMID: 12438540. 10
188. Schmid, Y., Gasser, P., Oehen, P., & Liechti, M. E. (2020). Acute subjective effects in LSD-and MDMA-assisted psychotherapy. *Journal of Psychopharmacology*, 0269881120959604.
189. Schmid, Y., Hysek, C. M., Simmler, L. D., Crockett, M. J., Quednow, B. B., & Liechti, M. E. (2014). Differential effects of MDMA and methylphenidate on social cognition. *Journal of psychopharmacology*, 28(9), 847-856. 20
190. Schultz, P., Lairson, L., Deshmukh, V., Lyssiotis C. (May 18, 2017). U.S. Pat. No. 10,493,080, "Directed differentiation of oligodendrocyte precursor cells to a myelinating cell fate"
191. Scotter E. L., Abood M. E., Glass M. (2010). The endocannabinoid system as a target for the treatment of neurodegenerative disease. *Br. J. Pharmacol.* 160, 480–498. 10.1111/j.1476-5381.2010.00735.x
192. Selvey, L., Carlos, M., Maffuid, P., Shan, Y., Betts, W., Given, D., Hard, R., Shao, Zezhi., (March 10, 2020). U.S. Pat. No. 10,583,122 B2, "Composition of a 5-HT2A serotonin receptor modulator useful for the treatment of disorders related thereto" 30
193. Sessa, B. (2010). Self-medication of LSD and MDMA to treat mental disorders: A case series. *The Journal of Alternative Medicine Research*, 2(2), 245-249.
194. Sessa, B. (2018). Why MDMA therapy for Alcohol Use Disorder? and why now? *Neuropharmacology*, 142, 83–88. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.11.004>. 40

195. Sessa, B., & Fischer, F. M. (2015). Underground MDMA-, LSD-and 2-CB-assisted individual and group psychotherapy in Zurich: Outcomes, implications and commentary. *Drug Science, Policy and Law*, 2, 2050324515578080.
196. Sevelius, J. (2019). Psychedelic-assisted therapy with transgender and gender diverse individuals. *MAPS Bulletin*, 29(1).
197. Sex in the Time of Plague: Awakening Melatonin into the Entourage. Sept 2020. 10
https://eagle.sbs.arizona.edu/sc/report_poster_detail.php?abs=3967.
198. Shannon, Colbert, & Hughes (2021). Therapeutic and Social Uses of MDMA, in Grob & Grigsby. *Handbook of Medical Hallucinogens*, Guilford Press, NY).
199. Shortle, M. (2016, Sept. 12). *Your brain on cognitive creativity – with illustrations*. Grio Blog. Retrieved Nov. 18, 2021, from <https://blog.grio.com/2016/09/your-brain-on-cognitive-creativity-with-illustrations.html>. 20
200. Shulgin, A. & Shulgin, A. (1991). *PiHKAL: A chemical love story*. Transform Press. Berkeley, CA.
201. Silva et al., Influences of phytocannabinoids on drug-drug interactions and their clinical implications, doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107621 (2020)
202. *Socially awkward: Symptoms and facts*. King University Online. (2021). Retrieved November 18, 2021, from <https://online.king.edu/news/socially-awkward-symptoms/>.
203. Soltesz I., Alger B. E., Kano M., Lee S.-H., Lovinger D. M., Ohno-Shosaku T., et al.. (2015). Weeding out bad waves: towards selective cannabinoid circuit control in epilepsy. *Nat. Rev. Neurosci.* 16, 264–277. [10.1038/nrn3937](https://doi.org/10.1038/nrn3937) 30
204. Sotnikova, T. D., Beaulieu, J. M., Barak, L. S., Wetsel, W. C., Caron, M. G., & Gainetdinov, R. R. (2005). Dopamine-independent locomotor actions of amphetamines in a novel acute mouse model of Parkinson disease. *PLoS Biol*, 3(8), e271.
205. Stahl, S. M. (2013). *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications (4.)*: Cambridge University Press. 40

206. Straiker A., Mackie K. (2005). Depolarization-induced suppression of excitation in murine autaptic hippocampal neurones. *J. Physiol.* 569, 501–517. 10.1113/jphysiol.2005.091918
207. Strange P. G. (2008). Agonist binding, agonist affinity and agonist efficacy at G protein-coupled receptors. *British journal of pharmacology*, 153(7), 1353–1363.
<https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707672>
208. Swinney DC (September 2004). "Biochemical mechanisms of drug action: what does it take for success?". *Nature Reviews. Drug Discovery*. 3 (9): 801–8. doi:10.1038/nrd1500 10
209. Tai, S., & Fantegrossi, W. E. (2014). Synthetic Cannabinoids: Pharmacology, Behavioral Effects, and Abuse Potential. *Current addiction reports*, 1(2), 129–136. doi.org/10.1007/s40429-014-0014-y
210. Tai, S. J., Nielson, E. M., Lennard-Jones, M., Johanna Ajantaival, R. L., Winzer, R., Richards, W. A., Reinholdt, F., Richards, B. D., Gasser, P., & Malievskaia, E. (2021). Development and Evaluation of a Therapist Training Program for Psilocybin Therapy for Treatment-Resistant Depression in Clinical Research. *Frontiers in psychiatry*, 12, 586682. 20
<https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.586682>
211. Torres, F. (n.d.). *What is posttraumatic stress disorder? What Is PTSD?* Retrieved October 26, 2021, from <https://www.psychiatry.org/patients-families/ptsd/what-is-ptsd>.
212. Touriño, C., Maldonado, R., & Valverde, O. (2007). MDMA attenuates THC withdrawal syndrome in mice. *Psychopharmacology*, 193(1), 75-84. 30
213. Tucker, G.T., Lennard, M.S., Ellis, S.W., Woods, H.F., Cho, A.K., Lin, L.Y., Hiratsuka, A., Schmitz, D.A. and Chu, T.Y.Y., 1994. The demethylenation of methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy") by debrisoquine hydroxylase (CYP2D6). *Biochemical pharmacology*, 47(7), pp.1151-1156
214. Twitchell W., Brown S., Mackie K. (1997). Cannabinoids inhibit N-and P/Q-type calcium channels in cultured rat hippocampal neurons. *J. Neurophysiol.* 78, 43–50. 40

215. U.S. National Library of Medicine. (2020, June 18). Depression: *How effective are antidepressants?* InformedHealth.org. Retrieved October 26, 2021, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK361016/>.
216. Van Der Kolk, Bessel (Aug. 24, 2021). Transcription of "The Ezra Klein Show," available at www.nytimes.com/2021/08/24/opinion/ezra-klein-podcast-van-der-kolk.html?showTranscript=1
217. Varga E. V., Georgieva T., Tumati S., Alves I., Salamon Z., Tollin G., et al. (2008). Functional selectivity in cannabinoid signaling. *Curr. Mol. Pharmacol.* 1, 273–284. 10.2174/1874-470210801030273 10
218. Varvel S. A., Martin B. R., Lichtman A. H. (2007). Lack of behavioral sensitization after repeated exposure to THC in mice and comparison to methamphetamine. *Psychopharmacology (Berl)* 193, 511–519.
219. Vauquelin G, Van Liefde I, Birzbier BB, Vanderheyden PM (August 2002). "New insights in insurmountable antagonism". *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 16 (4): 263–72. doi:10.1046/j.1472-8206.2002.00095.x 20
220. Wagner, M. T., Mithoefer, M. C., Mithoefer, A. T., MacAulay, R. K., Jerome, L., Yazar-Klosinski, B., & Doblin, R. (2017). Therapeutic effect of increased openness: Investigating mechanism of action in MDMA-assisted psychotherapy. *Journal of Psychopharmacology*, 31(8), 967–974. <https://doi.org/10.1177/0269881117711712> 30
221. Wilder, D. (2018). Using MDMA to treat eating disorders. *Psychedelic Times*. Archived at: web.archive.org/web/20200930091405/https://psychedelictimes.com/using-mdma-treat-eating-disorders/
222. Wilson R. I., Nicoll R. A. (2001). Endogenous cannabinoids mediate retrograde signalling at hippocampal synapses. *Nature* 410, 588–592. 10.1038/35069076
223. Wolfson cited in Passie, T. (2018). The early use of MDMA ('Ecstasy') in psychotherapy (1977–1985). *Drug Science, Policy and Law*, 4, 2050324518767444. 40

224. Wolfson, P. E., Andries, J., Feduccia, A. A., Jerome, L., Wang, J. B., Williams, E.,... & Doblin, R. (2020). MDMA-assisted psychotherapy for treatment of anxiety and other psychological distress related to life-threatening illnesses: a randomized pilot study. *Scientific reports*, 10(1), 1-15.
225. Wu D.-F., Yang L.-Q., Goschke A., Stumm R., Brandenburg L.-O., Liang Y.-J., et al.. (2008). Role of receptor internalization in the agonist-induced desensitization of cannabinoid type 1 receptors. *J. Neurochem.* 104, 1132–1143. 10.1111/j.1471-4159.2007.05063.x 10
226. Wunderli, M. D., Vonmoos, M., Treichler, L., Zeller, C., Dziobek, I., Kraemer, T.,... & Quednow, B. B. (2018). Social cognition and interaction in chronic users of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy"). *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 21(4), 333-344.
227. Yartsev, A. (2021). Full agonists, partial agonists and inverse agonists. Retrieved Nov. 9, 2021, from <https://derangedphysiology.com/main/cicm-primary-exam/required-reading/pharmacodynamics/Chapter%20417/full-agonists-partial-agonists-and-inverse-agonists.v> 20
228. Yazar-Klosinski, B. B., & Mithoefer, M. C. (2017). Potential psychiatric uses for MDMA. *Clinical pharmacology & therapeutics*, 101(2), 194-196.
229. Young, M. B., Andero, R., Ressler, K. J., & Howell, L. L. (2015). MDMA facilitates fear extinction learning. *Translational psychiatry*, 5(9), e634-e634.
230. Zheng C, Chen L, Chen X, He X, Yang J, et al. (2013). "The Second Intracellular Loop of the Human Cannabinoid CB2 Receptor Governs G Protein Coupling in Coordination with the Carboxyl Terminal Domain." *PLOS ONE* 8(5): e63262. 30
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063262>
231. Zemishlany, Z., Aizenberg, D., & Weizman, A. (2001). Subjective effects of MDMA ('Ecstasy') on human sexual function., 16(2), 127-130.
232. Ziegler D, Haxhiu MA, Kaan EC, Papp JG, Ernsberger P. Pharmacology of moxonidine, an I1-imidazoline receptor agonist. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1996;27 Suppl 3:S26-37. doi: 40

10.1097/00005344-199627003-00005.

233. Zimmer A., Zimmer A. M., Hohmann A. G., Herkenham M., Bonner T. I. (1999). Increased mortality, hypoactivity and hypoalgesia in cannabinoid CB1 receptor knockout mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 96, 5780–5785.

234. “Zoe”. (2014). Bulimarexia and MDMA -my experience. MAPS. Archived at <https://web.archive.org/web/20141207203134/https://maps.org/research-archive/mdma/healing/buli.html>).

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US23/14926
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC - INV. A61B 5/16; A61P 25/28; C07D 209/16; C07D 233/50; G01N 33/94 (2023.01) ADD. CPC - INV. A61B 5/165; A61P 25/28; C07D 209/16; C07D 233/50; G01N 33/942 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) See Search History document Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document Electronic database consulted during the international search (name of database and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	THOMAS S. RAY. "Constructing the ecstasy of MDMA from its component mental organs: Proposing the primer/probe method" 48-60. Medical Hypotheses 87 (2016) 48-60. Web. 17 December 2016; Abstract; page 53, second column, second to last paragraph; page 57, first column, first paragraph, second paragraph, and last paragraph to second column, first paragraph; DOI: 10.1016/j.mehy.2015.12.018	1-57
Y	WO 2014/004676 A1 (IRONWOOD PHARMACEUTICALS INC.) 03 January 2014; Paragraphs: [0025], [00148]; claims: 1, 52, 57	1-67
Y	MITSUO TANABE ET AL. "Presynaptic 11-Imidazoline Receptors Reduce GABAergic Synaptic Transmission in Striatal Medium Spiny Neurons" The Journal of Neuroscience, February 8, 2006 • 26(6):1795-1802 • 1795. Web. 08 February 2006; Page 1796, first column, first paragraph; DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4642-05.2006	3, 21/3, 22/3, 23/22/3, 24/23/22/3, 25/3, 26/25/3, 27/25/3, 28/3, 29/28/3, 30/28/1-20, 31/28/3, 32/31/28/3, 33/3, 34/33/3, 35/33/3, 36/33/3, 37/38/33/3, 38/3, 39/38/3, 40/39/38/3, 41/38/3, 42/41/38/3, 43/38/3, 44/38/3, 45/38/3, 46/38/3, 47/38/3, 48/38/1-20, 49/38/3, 50/49/38/3, 51/38/3, 52/38/3, 53/52/38/3, 54/3, 55/54/3, 56/54/3, 57/56/54/3
☒ 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 "D" document cited by the applicant in the international application "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 "I" 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 15 August 2023 (15.08.2023)		Date of mailing of the international search report SEP 06 2023
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Shane Thomas Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US23/14926

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	VLADIMIR S. NAUMENKO ET AL. "Interplay between Serotonin 5-HT1A and 5-HT7 Receptors in Depressive Disorders" CNS Neuroscience & Therapeutics 20 (2014) 582-590. Web. 2014; Page 584, first column, last paragraph; DOI: 10.1111/cns.12247	9-10, 21/9-10, 22/9-10, 23/22/9-10, 24/23/22/9-10, 25/9-10, 26/25/9-10, 27/25/9-10, 28/9-10, 29/28/9-10, 30/28/9-10, 31/28/9-10, 32/31/28/9-10, 33/9-10, 34/33/1-20, 35/33/1-20, 36/33/9-10, 37/36/33/9-10, 38/9-10, 39/38/9-10, 40/39/38/9-10, 41/38/9-10, 42/41/38/9-10, 43/38/9-10, 44/38/9-10, 45/38/9-10, 46/38/9-10, 47/38/9-10, 48/38/9-10, 49/38/9-10, 50/49/38/9-10, 51/38/1-20, 52/38/9-10, 53/52/38/9-10, 54/9-10, 55/54/9-10, 56/54/9-10, 57/56/54/9-10
Y	UNITED STATES GOVERNMENT. "Schedules of Controlled Substances: Placement of 4-hydroxy-N,Ndiisopropyltryptamine (4-OH-DIPT), 5-methoxy-alpha-methyltryptamine (5-MeO-AMT), 5-methoxy-N-methyl-Nisopropyltryptamine (5-MeO-MIPT), 5-methoxy-N,N-diethyltryptamine (5-MeO-DET), and N,Ndiisopropyltryptamine (DIPT) in Schedule I" 2376-2383. Federal Register / Vol. 87, No. 10 / Friday, January 14, 2022 / Proposed Rules. Web: < https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2022-01-14/pdf/2022-00713.pdf >. January 2022; Page 2379, second column, third paragraph	18-20, 21/18-20, 22/18-20, 23/22/18-20, 24/23/22/18-20, 25/18-20, 26/25/18-20, 27/25/18-20, 28/18-20, 29/28/18-20, 30/28/18-2, 31/28/18-20, 32/31/28/18-20, 33/18-20, 34/33/18-20, 35/33/18-20, 36/33/18-20, 37/36/33/18-20, 38/18-20, 39/38/18-20, 40/39/38/18-20, 41/38/18-20, 42/41/38/18-20, 43/38/18-20, 44/38/18-20, 45/38/18-20, 46/38/18-20, 47/38/18-20, 48/38/18-20, 49/38/18-20, 50/49/38/18-20, 51/38/18-20, 52/38/18-20, 53/52/38/18-20, 54/18-20, 55/54/18-20, 56/54/18-20, 57/56/54/18-20

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US23/14926

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 58-112
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	25/30 (2006.01)	A 6 1 P	25/30	
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/14 (2006.01)	A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	25/16 (2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/06 (2006.01)	A 6 1 P	25/06	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	31/352 (2006.01)	A 6 1 K	31/352	
A 6 1 K	31/506 (2006.01)	A 6 1 K	31/506	
A 6 1 K	31/497 (2006.01)	A 6 1 K	31/497	
A 6 1 K	31/433 (2006.01)	A 6 1 K	31/433	
A 6 1 K	31/498 (2006.01)	A 6 1 K	31/498	
A 6 1 K	31/4174 (2006.01)	A 6 1 K	31/4174	
A 6 1 K	31/137 (2006.01)	A 6 1 K	31/137	
A 6 1 K	31/421 (2006.01)	A 6 1 K	31/421	
A 6 1 K	31/4045 (2006.01)	A 6 1 K	31/4045	
A 6 1 K	31/4168 (2006.01)	A 6 1 K	31/4168	

,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,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

F ターム (参考)

4C086 AA01 AA02 BA08 BC13 BC38 BC42 BC50 BC52 BC69 BC85
 MA02 MA04 MA52 MA55 MA57 MA58 MA59 MA63 MA65 MA66 NA05
 ZA02 ZA08 ZA12 ZA16 ZC75
 4C206 AA01 AA02 FA07 MA02 MA04 MA72 MA75 MA77 MA78 MA79
 MA83 MA85 MA86 NA05 ZA02 ZA08 ZA12 ZA16 ZC75