



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0005175
(43) 공개일자 2025년01월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 209/16 (2006.01) A61K 31/4045 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)

(52) CPC특허분류
C07D 209/16 (2013.01)
A61K 31/4045 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2024-7035707
(22) 출원일자(국제) 2023년03월27일
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2024년10월25일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2023/057845
(87) 국제공개번호 WO 2023/186808
국제공개일자 2023년10월05일

(30) 우선권주장
22000084.8 2022년03월27일
유럽특허청(EPO)(EP)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
지에이치 리서치 아일랜드 리미티드
아일랜드 디02 알와이95 더블린 2 도슨 스트리트
조슈아 도슨 하우스

(72) 발명자
테르바이 타이스
아일랜드 디02 알와이95 더블린 2 도슨 스트리트
조슈아 도슨 하우스
버크 코너
아일랜드 디02 알와이95 더블린 2 도슨 스트리트
조슈아 도슨 하우스
가프니 나오이즈
아일랜드 디02 알와이95 더블린 2 도슨 스트리트
조슈아 도슨 하우스

(74) 대리인
유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 282 항

(54) 발명의 명칭 양극성 장애의 치료를 위한 5-MEO-DTM

(57) 요약

5-메톡시-N,N-디메틸트립타민 (5-MeO-DMT) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 양극성 장애로 진단받은 환자를 치료하는 데 사용되며, 상기 5-MeO-DMT는 정맥 내, 근육 내 또는 피하 경로를 통해 투여된다.

(52) CPC특허분류

A61P 25/00 (2018.01)

A61P 25/24 (2018.01)

(30) 우선권주장

22000085.5 2022년03월27일

유럽특허청(EPO)(EP)

23153996.6 2023년01월30일

유럽특허청(EPO)(EP)

23154014.7 2023년01월30일

유럽특허청(EPO)(EP)

명세서

청구범위

청구항 1

5-MeO-DMT가 정맥 내, 근육 내 또는 피하 경로를 통해 투여되는, 양극성 장애로 진단받은 환자를 치료하는 데 사용하기 위한 5-메톡시-N,N-디메틸트립타민 (5-MeO-DMT) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 2

제1항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 양극성 II 장애로 진단된 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 3

제1항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 양극성 I 장애로 진단된 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 4

제1항 내지 제3항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 현재 주요 우울증 에피소드를 앓고 있는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 5

제4항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 몽고메리 아스버그 우울증 평가 척도 (MADRS) 총점이 19 이상, 예를 들어 24 이상, 특히 37 이상인 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 6

제4항 또는 제5항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 양극성 우울증 평가 척도 (BDRS) 총점이 19 이상, 예를 들어 24 이상, 특히 37 이상인 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 7

제1항 내지 제6항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 적어도 2회의 적절한 치료 과정 후에도 적절한 개선이 나타나지 않는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 8

제1항 내지 제6항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 적어도 2회의 적절한 치료 과정 후에도 적절한 개선이 나타나지 않고, 여기서 2회 과정 중 적어도 하나는 약물 치료였던, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 9

제1항 내지 제6항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 적어도 2회의 적절한 약물 치료 과정 후에도 적절한 개선이 나타나지 않는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 10

제1항 내지 제9항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 영 조증 평가 척도 (YMRS) 총점이 8 이하인 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 11

제1항 내지 제10항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 5-MeO-DMT 또는 이의 염은 환자가 최고의 환각적 경험을 하도록 하는 용량 또는 복용량 요법으로 투여되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 12

제1항 내지 제11항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 약 1 mg 내지 약 10 mg의 5-MeO-DMT의 복용량이 투여되거나, 5-MeO-DMT 대신 약학적으로 허용 가능한 염의 등물량이 투여되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 13

제1항 내지 제11항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 약 2 mg; 또는 약 5 mg; 또는 약 8 mg의 복용량이 투여되거나, 5-MeO-DMT 대신 약학적으로 허용 가능한 염의 등물량이 투여되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 14

제1항 내지 제11항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 약 1 mg; 또는 약 2 mg; 또는 약 3 mg의 복용량이 투여되거나, 5-MeO-DMT 대신 약학적으로 허용 가능한 염의 등물량이 투여되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 15

제1항 내지 제12항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 5-MeO-DMT 또는 이의 염은 첫 번째 투여량으로 투여되고 첫 번째 투여에 대해; 5-MeO-DMT 또는 이의 염은 0 내지 6회 후속 투여로 투여되고; 여기서 환자가 최고의 환각적 경험을 하지 않는 한 각각의 후속 투여는 이전 투여보다 더 높은 투여량을 사용하는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 16

제1항 내지 제12항 또는 제15항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 5-MeO-DMT는 첫 번째 투여에 대해 약 1 mg 내지 약 3 mg의 복용량으로 투여되고, 환자가 이미 최고의 환각적 경험을 경험하지 않은 한, 두 번째 투여에 대해, 약 4 mg 내지 약 6 mg의 복용량으로 증가되고, 환자가 이미 최고의 환각적 경험을 경험하지 않은 한, 세 번째 투여에 대해, 약 7 mg 내지 약 9 mg의 복용량으로 증가되거나, 5-MeO-DMT 대신 약학적으로 허용 가능한 염의 등물량이 투여되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 17

제16항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 5-MeO-DMT의 첫 번째 복용량은 약 2 mg이고, 5-MeO-DMT의 두 번째 복용량은 약 5 mg이고, 5-MeO-DMT의 세 번째 복용량은 약 8 mg이거나; 5-MeO-DMT 대신 약학적으로 허용 가능한 염의 등물량이 투여되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 18

제1항 내지 제12항 또는 제15항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 5-MeO-DMT는 첫 번째 투여에 대해, 약 0.5 mg 내지 약 1.5 mg의 복용량으로 투여되고 환자가 이미 최고의 환각적 경험을 경험하지 않은 한, 두 번째 투여에 대해, 약 1.5 mg 내지 약 2.5 mg의 복용량으로 증가되고, 환자가 이미 최고의 환각적 경험을 경험하지 않은 한, 세 번째 투여에 대해 약 2.5 mg 내지 약 3.5 mg의 복용량으로 증가되거나, 5-MeO-DMT 대신 약학적으로 허용 가능한 염의 등물량이 투여되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 19

제18항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 5-MeO-DMT의 첫 번째 복용량은 약 1 mg이고, 5-MeO-DMT의 두 번째 복용량은 약 2 mg이고, 5-MeO-DMT의 세 번째 복용량은 약 3 mg이거나; 5-MeO-DMT 대신 약학적으로 허용 가능한 염의 등물량이 투여되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 20

제15항 내지 제19항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 두 투여 사이의 간격은 적어도 1시간 내지 24시간 이하, 예를 들어 약 1 내지 4시간, 바람직하게는 1 내지 2시간인 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 21

제11항 내지 제20항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 최고 환각적 경험의 발생은 30개 항목 개정 신비적 경험 설문지 (MEQ30)의 각각의 4개 하위 척도 (신비적, 긍정적 기분, 시간과 공간의 초월, 및 형언할 수 없음) 최대 가능 점수의 적어도 60% 달성을 통해 식별되거나 변화된 의식 상태 (ASC) 설문지의 해양 무한대 (OBN) 차원 최대 가능 점수의 적어도 60% 달성을 통해 식별되거나 적어도 75의 최고 경험 척도 (PES) 총점의 달성을 통해 식별되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 22

제21항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 최고 환각적 경험의 발생은 적어도 75의 최고 경험 척도 (PES) 총점의 달성을 통해 식별되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 23

제1항 내지 제22항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 정맥 주사를 통해 투여되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 24

제1항 내지 제23항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소로 반영되는 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생하는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 25

제1항 내지 제24항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소로 반영되는 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어, 약 24시간에 관찰되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 26

제1항 또는 제25항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소로 반영되는 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 27

제1항 또는 제26항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소로 반영되는 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 28

제1항 또는 제27항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소로 반영되는 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 29

제1항 또는 제28항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 치료 전 해당 점수와 비교하여, BDRS; MADRS 또는 HAM-D 점수의 적어도 50% 개선에 의해 반영되는 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생하는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 30

제1항 또는 제29항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 BDRS 점수 10점 이하; MADRS 점수 10점 이하, 또는 HAM-D 점수 7점 이하로 반영되는 우울증 증상의 완화가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생하는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 31

제1항 또는 제30항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 치료 전 해당 점수와 비교하여, BDRS; MADRS 또는 HAM-D 점수의 적어도 50% 개선에 의해 반영되는 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어, 약 24시간에 관찰되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 32

제1항 또는 제31항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 BDRS 점수 10점 이하; MADRS 점수 10점 이하, 또는 HAM-D 점수 7점 이하로 반영되는 우울증 증상의 완화가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어, 약 24시간에 관찰되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 33

제1항 또는 제32항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 치료 전 해당 점수와 비교하여, BDRS; MADRS 또는 HAM-D 점수의 적어도 50% 개선에 의해 반영되는 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 34

제1항 또는 제33항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 치료 전 해당 점수와 비교하여, BDRS; MADRS 또는 HAM-D 점수의 적어도 75% 개선에 의해 반영되는 임상 반응이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차 있는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 35

제1항 또는 제34항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 BDRS 점수 10점 이하; MADRS 점수 10점 이하, 또는 HAM-D 점수 7점 이하로 반영되는 우울증 증상이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차 완화된 상태인 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 36

제1항 또는 제35항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 치료 전 해당 점수와 비교하여, BDRS; MADRS 또는 HAM-D 점수의 적어도 50% 개선에 의해 반영되는 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 37

제1항 또는 제36항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 치료 전 해당 점수와 비교하여, BDRS; MADRS 또는 HAM-D 점수의 적어도 75% 개선에 의해 반영되는 임상 반응이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차에 있는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 38

제1항 또는 제37항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 BDRS 점수 10점 이하; MADRS 점수 10점 이하, 또는 HAM-D 점수 7점 이하로 반영되는 우울증 증상이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차에 완화된 상태인 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 39

제1항 또는 제38항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 치료 전 해당 점수와 비교하여, BDRS; MADRS 또는 HAM-D 점수의 적어도 50% 개선에 의해 반영되는 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 40

제1항 또는 제39항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 치료 전 해당 점수와 비교하여, BDRS; MADRS 또는 HAM-D 점수의 적어도 75% 개선에 의해 반영되는 임상 반응이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차에 있는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 41

제1항 또는 제40항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 BDRS 점수 10점 이하; MADRS 점수 10점 이하, 또는 HAM-D 점수 7점 이하로 반영되는 우울증 증상이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차 완화된 상태인 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 42

제1항 또는 제41항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 치료로 인한 조증 또는 경조증을 경험하지 않는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 43

제1항 또는 제42항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간에 평가한 영 조증 평가 척도 (YMRS) 총점이 15점 이하, 바람직하게는 12점 이하인 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 44

제1항 또는 제43항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어, 약 24시간에 평가한 영 조증 평가 척도 (YMRS) 총점이 15점 이하, 바람직하게는 12점 이하인 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 45

제1항 또는 제44항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차 평가한 영 조증 평가 척도 (YMRS) 총점이 15점 이하, 바람직하게는 12점 이하인 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 46

제1항 또는 제45항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차 평가한 영 조증 평가 척도 (YMRS) 총점이 15점 이하, 바람직하게는 12점 이하인 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 47

제1항 또는 제46항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차 평가한 영 조증 평가 척도 (YMRS) 총점이 15점 이하, 바람직하게는 12점 이하인 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 48

제1항 또는 제47항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 치료는 수면 장애, 정신 운동 지연, 부정적 사고, 불안, 인지 기능 장애, 및 사회적/감정적 소외 또는 분리 증 적어도 하나의 개선으로 이어지는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 49

제1항 또는 제48항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 수면 장애를 앓고 있으며 치료는 수면 장애를 감소시키거나 제거하는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 50

제49항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 불면증을 앓고 있으며 치료는 불면증을 감소시키거나 제거하는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 51

제49항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 과다수면을 앓고 있으며 치료는 과다수면을 감소시키거나 제거

하는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 52

제49항 내지 제51항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어, 약 24시간에 적어도 BDRS 항목 수면 장애의 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 53

제49항 내지 제52항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차 적어도 BDRS 항목 수면 장애의 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 54

제49항 내지 제53항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차 적어도 BDRS 항목 수면 장애의 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 55

제49항 내지 제54항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차 적어도 BDRS 항목 수면 장애의 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 56

제49항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 BDRS 항목의 수면 장애 점수 개선에 의해 반영되는 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 24시간 이내에 발생하는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 57

제56항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 BDRS 항목의 수면 장애 점수 개선에 의해 반영되는 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 58

제56항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 BDRS 항목의 수면 장애 점수 개선에 의해 반영되는 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 59

제56항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 BDRS 항목의 수면 장애 점수 개선에 의해 반영되는 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 60

제49항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 수면 장애는 수면 감소이고 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어, 약 24시간에 적어도 MADRS 항목 수면 감소의 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 61

제49항 또는 제60항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 수면 장애는 수면 감소이고 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차 적어도 MADRS 항목 수면 감소의 점

수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 62

제49항, 제60항 또는 제61항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 수면 장애는 수면 감소이고 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차 적어도 MADRS 항목 수면 감소의 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 63

제49항 또는 제60항 내지 제62항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 수면 장애는 수면 감소이고 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차 적어도 MADRS 항목 수면 감소의 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 64

제49항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 수면 장애는 수면 감소이고 MADRS 항목 수면 감소의 점수 개선에 의해 반영되는 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 24시간 이내에 발생하는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 65

제64항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 수면 장애는 수면 감소이고 MADRS 항목 수면 감소의 점수 개선에 의해 반영되는 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 적어도 6일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 66

제64항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 수면 장애는 수면 감소이고 MADRS 항목 수면 감소의 점수 개선에 의해 반영되는 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 적어도 14일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 67

제64항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 수면 장애는 수면 감소이고 MADRS 항목 수면 감소의 점수 개선에 의해 반영되는 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 적어도 28일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 68

제49항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 수면 장애를 앓고 있고 수면 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어, 약 24시간에 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 69

제49항 또는 제68항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 수면 장애를 앓고 있고 수면 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 70

제49항, 제68항 또는 제69항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 수면 장애를 앓고 있고 수면 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 71

제49항 또는 제68항 내지 제70항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 수면 장애를 앓고 있고 수면 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차 임상적 전반적 인상 - 심각도

(CGI-S) 점수 감소에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 72

제1항 또는 제48항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 수면 장애를 앓고 있고 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소로 반영되는 수면 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 24시간 이내에 발생하는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 73

제72항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소로 반영되는 수면 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 74

제72항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소로 반영되는 수면 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 75

제72항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소로 반영되는 수면 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 76

제1항 또는 제48항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 수면 장애를 앓고 있고 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어, 약 24시간에 피츠버그 수면 질 지수 (PSQI) 전체 점수 개선에 의해 반영되고, 여기서 리콜 기간은 마지막 투여 후 급성 환각 경험이 가라앉은 시점부터 평가 시점까지인 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 77

제1항 내지 제48항 또는 제76항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 수면 장애를 앓고 있고 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차 피츠버그 수면 질 지수 (PSQI) 전체 점수 개선에 의해 반영되고, 여기서 리콜 기간은 마지막 투여 후 급성 환각 경험이 가라앉은 시점부터 평가 시점까지인 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 78

제1항 내지 제48항, 제76항 또는 제77항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 수면 장애를 앓고 있고 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차 피츠버그 수면 질 지수 (PSQI) 전체 점수 개선에 의해 반영되고, 여기서 리콜 기간은 마지막 투여 후 급성 환각 경험이 가라앉은 시점부터 평가 시점까지인 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 79

제1항 내지 제48항 또는 제76항 내지 제78항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 수면 장애를 앓고 있고 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차 피츠버그 수면 질 지수 (PSQI) 전체 점수 개선에 의해 반영되고, 여기서 리콜 기간은 마지막 투여 후 급성 환각 경험이 가라앉은 시점부터 평가 시점까지인 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 80

제49항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 수면 장애를 앓고 있고 피츠버그 수면 질 지수 (PSQI) 전체 점수 개선에 의해 반영되는 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 24시간 이내에 발생하고, 여기서 리콜 기간은 마지막 투여 후 급성 환각 경험이 가라앉은 시점

부터 평가 시점까지인 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 81

제80항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 수면 장애를 앓고 있고 피츠버그 수면 질 지수 (PSQI) 전체 점수 개선에 의해 반영되는 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속되고, 여기서 리콜 기간은 마지막 투여 후 급성 환각 경험이 가라앉은 시점부터 평가 시점까지인 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 82

제80항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 수면 장애를 앓고 있고 피츠버그 수면 질 지수 (PSQI) 전체 점수 개선에 의해 반영되는 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속되고, 여기서 리콜 기간은 마지막 투여 후 급성 환각 경험이 가라앉은 시점부터 평가 시점까지인 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 83

제80항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 수면 장애를 앓고 있고 피츠버그 수면 질 지수 (PSQI) 전체 점수 개선에 의해 반영되는 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 리콜 기간은 마지막 투여 후 급성 환각 경험이 가라앉은 시점부터 평가 시점까지인 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 84

제1항 내지 제83항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 정신 운동 지연을 앓고 있고 치료는 정신 운동 지연을 감소시키거나 제거하는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 85

제84항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 치료는 에너지 및 활동 감소 및/또는 동기 감소를 개선하거나 제거하는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 86

제84항 또는 제85항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 정신 운동 지연의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간에 적어도 BDRS 항목 에너지 및 활동 감소 및/또는 동기 감소 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 87

제84항 내지 제86항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 정신 운동 지연의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어, 약 24시간에 적어도 BDRS 항목 에너지 및 활동 감소 및/또는 동기 감소 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 88

제84항 내지 제87항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 정신 운동 지연의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차 적어도 BDRS 항목 에너지 및 활동 감소 및/또는 동기 감소 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 89

제84항 내지 제88항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 정신 운동 지연의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차 적어도 BDRS 항목 에너지 및 활동 감소 및/또는 동기 감소 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 90

제84항 내지 제89항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 정신 운동 지연의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이

의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차 적어도 BDRS 항목 에너지 및 활동 감소 및/또는 동기 감소 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 91

제84항 또는 제85항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 BDRS 항목 에너지 및 활동 감소 및/또는 동기 감소 점수 개선에 의해 반영되는 정신 운동 지연의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생하는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 92

제91항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 BDRS 항목 에너지 및 활동 감소 및/또는 동기 감소 점수 개선에 의해 반영되는 정신 운동 지연의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 93

제91항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 BDRS 항목 에너지 및 활동 감소 및/또는 동기 감소 점수 개선에 의해 반영되는 정신 운동 지연의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 94

제91항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 BDRS 항목 에너지 및 활동 감소 및/또는 동기 감소 점수 개선에 의해 반영되는 정신 운동 지연의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 95

제84항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 정신 운동 지연의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간에 적어도 MADRS 항목 나태함 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 96

제84항 또는 제95항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 정신 운동 지연의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어, 약 24시간에 적어도 MADRS 항목 나태함 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 97

제84항, 제95항 또는 제96항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 정신 운동 지연의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차 적어도 MADRS 항목 나태함 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 98

제84항, 제95항 내지 제97항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 정신 운동 지연의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차 적어도 MADRS 항목 나태함 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 99

제84항, 제95항 내지 제98항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 정신 운동 지연의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차 적어도 MADRS 항목 나태함 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 100

제84항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 MADRS 항목 나태함 점수 개선에 의해 반영되는 정신 운동 지연의 감

소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생하는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 101

제100항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 MADRS 항목 나태함 점수 개선에 의해 반영되는 정신 운동 지연의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 102

제100항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 MADRS 항목 나태함 점수 개선에 의해 반영되는 정신 운동 지연의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 103

제100항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 MADRS 항목 나태함 점수 개선에 의해 반영되는 정신 운동 지연의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 104

제84항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 정신 운동 지연을 앓고 있고 정신 운동 지연의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간에 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 105

제84항 또는 제104항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 정신 운동 지연을 앓고 있고 정신 운동 지연의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어, 약 24시간에 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 106

제84항, 제104항 또는 제105항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 정신 운동 지연을 앓고 있고 정신 운동 지연의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 107

제84항, 제104항 내지 제106항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 정신 운동 지연을 앓고 있고 정신 운동 지연의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 108

제84항, 제104항 내지 제107항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 정신 운동 지연을 앓고 있고 정신 운동 지연의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 109

제1항 내지 제83항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 정신 운동 지연을 앓고 있고 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소로 반영되는 정신 운동 지연의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생하는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 110

제109항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소로 반영되는 정신

운동 지연의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 111

제109항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소로 반영되는 정신 운동 지연의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 112

제109항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소로 반영되는 정신 운동 지연의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 113

제1항 내지 제112항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 부정적 사고를 앓고 있고 치료는 부정적 사고를 감소시키거나 제거하는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 114

제113항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 치료는 무가치함; 무력감 및 절망감; 및/또는 죄책감을 감소시키거나 제거하는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 115

제113항 또는 제114항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간에 적어도 BDRS 항목 무가치함; 무력감 및 절망감; 및/또는 죄책감 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 116

제113항 내지 제115항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어, 약 24시간에 적어도 BDRS 항목 무가치함; 무력감 및 절망감; 및/또는 죄책감 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 117

제113항 내지 제116항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차 적어도 BDRS 항목 무가치함; 무력감 및 절망감; 및/또는 죄책감 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 118

제113항 내지 제117항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차 적어도 BDRS 항목 무가치함; 무력감 및 절망감; 및/또는 죄책감 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 119

제113항 내지 제118항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차 적어도 BDRS 항목 무가치함; 무력감 및 절망감; 및/또는 죄책감 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 120

제113항 또는 제114항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 BDRS 항목 무가치함; 무력감 및 절망감; 및/또는 죄책감 점수 개선에 의해 반영되는 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한

염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생하는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 121

제120항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 BDRS 항목 무가치함; 무력감 및 절망감; 및/또는 죄책감 점수 개선에 의해 반영되는 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 122

제120항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 BDRS 항목 무가치함; 무력감 및 절망감; 및/또는 죄책감 점수 개선에 의해 반영되는 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 123

제120항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 BDRS 항목 무가치함; 무력감 및 절망감; 및/또는 죄책감 점수 개선에 의해 반영되는 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 124

제113항 또는 제114항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간에 적어도 MADRS 항목 비관적인 생각 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 125

제113항, 제114항 또는 제124항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어, 약 24시간에 적어도 MADRS 항목 비관적인 생각 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 126

제113항, 제114항, 제124항 또는 제125항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차 적어도 MADRS 항목 비관적인 생각 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 127

제113항, 제114항 또는 제124항 내지 제126항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차 적어도 MADRS 항목 비관적인 생각 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 128

제113항, 제114항 또는 제124항 내지 제127항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차 적어도 MADRS 항목 비관적인 생각 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 129

제113항 또는 제114항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 MADRS 항목 비관적인 생각 점수 개선에 의해 반영되는 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생하는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 130

제129항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 MADRS 항목 비관적인 생각 점수 개선에 의해 반영되는 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속되

는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 131

제129항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 MADRS 항목 비관적인 생각 점수 개선에 의해 반영되는 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 132

제129항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 MADRS 항목 비관적인 생각 점수 개선에 의해 반영되는 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 133

제113항 또는 114항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간에 적어도 BPRS 항목 죄책감 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 134

제113항, 제114항 또는 제133항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어, 약 24시간에 적어도 BPRS 항목 죄책감 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 135

제113항, 제114항, 제133항 또는 제134항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차 적어도 BPRS 항목 죄책감 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 136

제113항, 제114항 또는 제133항 내지 제135항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차 적어도 BPRS 항목 죄책감 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 137

제113항, 제114항 또는 제133항 내지 제136항에서와 같이 사용하기 위한 여기서 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차 적어도 BPRS 항목 죄책감 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 138

제113항 또는 제114항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 BPRS 항목 죄책감 점수 개선에 의해 반영되는 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생하는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 139

제138항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 BPRS 항목 죄책감 점수 개선에 의해 반영되는 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 140

제138항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 BPRS 항목 죄책감 점수 개선에 의해 반영되는 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속되는 5-

MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 141

제138항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 BPRS 항목 죄책감 점수 개선에 의해 반영되는 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 142

제113항 또는 제114항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 부정적 사고를 앓고 있고 부정적 사고 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간에 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 143

제113항, 제114항 또는 제142항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 부정적 사고를 앓고 있고 부정적 사고 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어, 약 24시간에 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 144

제113항, 제114항, 제142항 또는 제143항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 부정적 사고를 앓고 있고 부정적 사고 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 145

제113항, 제114항 또는 제142항 내지 제144항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 부정적 사고를 앓고 있고 부정적 사고 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 146

제113항, 제114항 또는 제142항 내지 제145항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 부정적 사고를 앓고 있고 부정적 사고 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 147

제1항 내지 제112항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 부정적 사고를 앓고 있고 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소로 반영되는 부정적 사고의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생하는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 148

제147항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소로 반영되는 부정적 사고의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 149

제147항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소로 반영되는 부정적 사고의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 150

제147항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소로 반영되는 부정적 사고의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속되는 5-

MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 151

제1항 내지 제150항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 불안을 앓고 있고 치료는 불안을 감소시키거나 제거하는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 152

제151항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 2시간에 적어도 BDRS 항목의 불안 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 153

제151항 또는 152항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어, 약 24시간에 적어도 BDRS 항목의 불안 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 154

제151항 내지 제153항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차 적어도 BDRS 항목의 불안 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 155

제151항 내지 제154항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차 적어도 BDRS 항목의 불안 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 156

제151항 내지 제155항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차 적어도 BDRS 항목의 불안 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 157

제151항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 BDRS 항목의 불안 점수 개선에 의해 반영되는 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생하는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 158

제157항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 BDRS 항목의 불안 점수 개선에 의해 반영되는 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 159

제157항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 BDRS 항목의 불안 점수 개선에 의해 반영되는 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 160

제157항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 BDRS 항목의 불안 점수 개선에 의해 반영되는 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속되는 5-MeO-DMT

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 161

제151항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간에 적어도 BPRS 항목 불안 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 162

제151항 또는 제161항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차 적어도 BPRS 항목 불안 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 163

제151항, 제161항 또는 제162항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차 적어도 BPRS 항목 불안 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 164

제151항 또는 제161항 내지 제163항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차 적어도 BPRS 항목 불안 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 165

제151항 또는 제161항 내지 제164항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차 적어도 BPRS 항목 불안 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 166

제151항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 BPRS 항목 불안 점수 개선에 의해 반영되는 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생하는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 167

제166항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 BPRS 항목 불안 점수 개선에 의해 반영되는 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 168

제166항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 BPRS 항목 불안 점수 개선에 의해 반영되는 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 169

제166항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 BPRS 항목 불안 점수 개선에 의해 반영되는 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 170

제151항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 불안을 앓고 있고 불안의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간에 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반

영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 171

제151항 또는 제170항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 불안을 앓고 있고 불안의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어, 약 24시간에 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 172

제151항, 170항 또는 제171항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 불안을 앓고 있고 불안의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 173

제151항 또는 제170항 내지 제172항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 불안을 앓고 있고 불안의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 174

제151항 또는 제170항 내지 제173항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 불안을 앓고 있고 불안의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 175

제1항 내지 제150항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 불안을 앓고 있고 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영되는 불안의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생하는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 176

제175항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영되는 불안의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 177

제175항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영되는 불안의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 178

제175항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영되는 불안의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 179

제1항 내지 제178항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 인지 기능 장애를 앓고 있고 치료는 인지 기능 장애를 감소시키거나 제거하는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 180

제179항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 인지 기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간에 적어도 BDRS 항목의 집중력 및 기억력 저하 점수 개선에 의해

반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 181

제179항 또는 제180항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 인지 기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어, 약 24시간에 적어도 BDRS 항목의 집중력 및 기억력 저하 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 182

제179항 내지 제181항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 인지 기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차 적어도 BDRS 항목의 집중력 및 기억력 저하 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 183

제179항 내지 제182항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 인지 기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차 적어도 BDRS 항목의 집중력 및 기억력 저하 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 184

제179항 내지 제183항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 인지 기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차 적어도 BDRS 항목의 집중력 및 기억력 저하 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 185

제179항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 BDRS 항목의 집중력 및 기억력 저하 개선에 의해 반영되는 인지 기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생하는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 186

제185항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 BDRS 항목의 집중력 및 기억력 저하 개선에 의해 반영되는 인지 기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 187

제185항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 BDRS 항목의 집중력 및 기억력 저하 개선에 의해 반영되는 인지 기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 188

제185항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 BDRS 항목의 집중력 및 기억력 저하 개선에 의해 반영되는 인지 기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 189

제179항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 인지 기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간에 적어도 MADRS 항목 집중력 장애 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 190

제179항 또는 제189항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 인지 기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어, 약 24시간에 적어도 MADRS 항목 집중력

장애 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 191

제179항, 제189항 또는 제190항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 인지 기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차 적어도 MADRS 항목 집중력 장애 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 192

제179항 또는 제189항 내지 제191항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 인지 기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차 적어도 MADRS 항목 집중력 장애 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 193

제179항 또는 제189항 내지 제192항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 인지 기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차 적어도 MADRS 항목 집중력 장애 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 194

제179항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 MADRS 항목 집중력 장애 점수 개선에 의해 반영되는 인지 기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생하는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 195

제194항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 MADRS 항목 집중력 장애 점수 개선에 의해 반영되는 인지 기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 196

제194항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 MADRS 항목 집중력 장애 점수 개선에 의해 반영되는 인지 기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 197

제194항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 MADRS 항목 집중력 장애 점수 개선에 의해 반영되는 인지 기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 198

제179항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 인지 기능 장애를 앓고 있고 인지 기능 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간에 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 199

제179항 또는 제198항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 인지 기능 장애를 앓고 있고 인지 기능 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어, 약 24시간에 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 200

제179항, 제198항 또는 제199항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 인지 기능 장애를 앓고 있고 인지 기능 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차 임상적 전반적 인상 -

심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 201

제179항, 제198항 내지 제200항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 인지 기능 장애를 앓고 있고 인지 기능 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 202

제179항, 제198항 내지 제201항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 인지 기능 장애를 앓고 있고 인지 기능 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 203

제1항 내지 제178항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 인지 기능 장애를 앓고 있고 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영되는 인지 기능 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생하는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 204

제203항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소로 반영되는 인지 기능 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 205

제203항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소로 반영되는 인지 기능 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 206

제203항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소로 반영되는 인지 기능 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 207

제1항 내지 제206항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 사회적/감정적 소외 및 분리를 앓고 있고 치료는 사회적/감정적 소외 및 분리를 감소시키거나 제거하는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 208

제207항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 치료는 쾌락상실, 감정적 소외 및 정서적 침체 중 적어도 하나를 감소시키거나 제거하는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 209

제207항 또는 제208항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간에 적어도 BDRS 항목 쾌락상실, 감정적 소외 및/또는 정서적 침체 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 210

제207항 내지 제209항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어, 약 24시간에 적어도 BDRS 항목 쾌락상실, 감정적 소외 및/또는 정서적 침체 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로

허용 가능한 염.

청구항 211

제207항 내지 제210항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차 적어도 BDRS 항목 쾌락상실, 감정적 소외 및/또는 정서적 침체 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 212

제207항 내지 제211항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차 적어도 BDRS 항목 쾌락상실, 감정적 소외 및/또는 정서적 침체 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 213

제207항 내지 제212항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차 적어도 BDRS 항목 쾌락상실, 감정적 소외 및/또는 정서적 침체 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 214

제207항 또는 제208항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 BDRS 항목 쾌락상실, 감정적 소외 및/또는 정서적 침체 점수 개선에 의해 반영되는 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생하는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 215

제214항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 BDRS 항목 쾌락상실, 감정적 소외 및/또는 정서적 침체 점수 개선에 의해 반영되는 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 216

제214항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 BDRS 항목 쾌락상실, 감정적 소외 및/또는 정서적 침체 점수 개선에 의해 반영되는 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 217

제214항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 BDRS 항목 쾌락상실, 감정적 소외 및/또는 정서적 침체 점수 개선에 의해 반영되는 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 218

제207항 또는 제208항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간에 적어도 MADRS 항목 감정 불능 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 219

제207항, 제208항 또는 제218항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 MADRS 항목 감정 불능 점수 개선에 의해 반영되는 1일차, 예를 들어, 약 24시간에 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 220

제207항, 제208항, 제218항 또는 제219항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 사회적/감정적 소외 및 분리의 감

소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차 적어도 MADRS 항목 감정 불능 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 221

제207항, 제208항 또는 제218항 내지 제220항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차 적어도 MADRS 항목 감정 불능 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 222

제207항, 제208항 또는 제218항 내지 제221항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차 적어도 MADRS 항목 감정 불능 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 223

제207항 또는 제208항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 MADRS 항목 감정 불능 점수 개선에 의해 반영되는 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생하는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 224

제223항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 MADRS 항목 감정 불능 점수 개선에 의해 반영되는 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 225

제223항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 MADRS 항목 감정 불능 점수 개선에 의해 반영되는 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일 까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 226

제223항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 MADRS 항목 감정 불능 점수 개선에 의해 반영되는 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일 까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 227

제207항 또는 제208항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간에 적어도 BPRS 항목 감정적 소외 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 228

제207항, 제208항 또는 제227항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어, 약 24시간에 적어도 BPRS 항목 감정적 소외 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 229

제207항, 제208항, 제227항 또는 제228항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차 적어도 BPRS 항목 감정적 소외 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 230

제207항, 제208항 또는 제227항 내지 제229항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 사회적/감정적 소외 및 분리의

감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차 적어도 BPRS 항목 감정적 소외 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 231

제207항, 제208항 또는 제227항 내지 제230항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차 적어도 BPRS 항목 감정적 소외 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 232

제207항 또는 제208항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 BPRS 항목 감정적 소외 점수 개선에 의해 반영되는 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생하는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 233

제232항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 BPRS 항목 감정적 소외 점수 개선에 의해 반영되는 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 234

제232항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 BPRS 항목 감정적 소외 점수 개선에 의해 반영되는 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 235

제232항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 BPRS 항목 감정적 소외 점수 개선에 의해 반영되는 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 236

제207항 또는 제208항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간에 적어도 BPRS 항목 둔화된 정서 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 237

제207항, 제208항 또는 제236항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어, 약 24시간에 적어도 BPRS 항목 둔화된 정서 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 238

제207항, 제208항, 제236항 또는 제237항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차 적어도 BPRS 항목 둔화된 정서 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 239

제207항, 제208항 또는 제236항 내지 제238항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차 적어도 BPRS 항목 둔화된 정서 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 240

제207항, 제208항 또는 제236항 내지 제239항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 사회적/감정적 소외 및 분리의

감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차 적어도 BPRS 항목 둔화된 정서 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 241

제207항 또는 제208항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 BPRS 항목 둔화된 정서 점수 개선에 의해 반영되는 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생하는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 242

제241항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 BPRS 항목 둔화된 정서 점수 개선에 의해 반영되는 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 243

제241항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 BPRS 항목 둔화된 정서 점수 개선에 의해 반영되는 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 244

제241항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 BPRS 항목 둔화된 정서 점수 개선에 의해 반영되는 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 245

제207항 또는 제208항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 사회적/감정적 소외 및 분리를 앓고 있고 사회적/감정적 소외 및 분리의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간에 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 246

제207항, 제208항 또는 제245항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 사회적/감정적 소외 및 분리를 앓고 있고 사회적/감정적 소외 및 분리의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어, 약 24시간에 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 247

제207항, 제208항, 제245항 또는 제246항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 사회적/감정적 소외 및 분리를 앓고 있고 사회적/감정적 소외 및 분리의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 248

제207항, 제208항 또는 제245항 내지 제247항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 사회적/감정적 소외 및 분리를 앓고 있고 사회적/감정적 소외 및 분리의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 249

제207항, 제208항 또는 제245항 내지 제248항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 사회적/감정적 소외 및 분리를 앓고 있고 사회적/감정적 소외 및 분리의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마

지막 투여 후 28일차 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 250

제1항 내지 제206항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 사회적/감정적 소외 및 분리를 앓고 있고 적어도 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소로 반영되는 사회적/감정적 소외 및 분리의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생하는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 251

제250항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 적어도 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소로 반영되는 사회적/감정적 소외 및 분리 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 252

제251항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 적어도 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소로 반영되는 사회적/감정적 소외 및 분리 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 253

제251항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 적어도 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소로 반영되는 사회적/감정적 소외 및 분리 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 254

제1항 내지 제253항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 치료는 자살성 사고를 감소시키거나 제거하는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 255

제254항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 자살성 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간에 적어도 BDRS 항목의 자살성 사고 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 256

제254항 또는 제255항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 자살성 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어, 약 24시간에 적어도 BDRS 항목의 자살성 사고 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 257

제254항 내지 제256항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 자살성 사고의 감소 또는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차 제거는 적어도 BDRS 항목의 자살성 사고 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 258

제254항 내지 제257항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 자살성 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차 적어도 BDRS 항목의 자살성 사고 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 259

제254항 내지 제258항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 자살성 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의

약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차 적어도 BDRS 항목의 자살성 사고 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 260

제254항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 BDRS 항목 자살성 사고 점수 개선에 의해 반영되는 자살성 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생하는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 261

제260항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 BDRS 항목 자살성 사고 점수 개선에 의해 반영되는 자살성 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 262

제260항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 BDRS 항목 자살성 사고 점수 개선에 의해 반영되는 자살성 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 263

제260항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 BDRS 항목 자살성 사고 점수 개선에 의해 반영되는 자살성 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 264

제254항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 자살성 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간에 적어도 MADRS 항목 자살 생각 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 265

제254항 또는 제264항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 자살성 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어, 약 24시간에 적어도 MADRS 항목 자살 생각 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 266

제254항, 제264항 또는 제265항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 자살성 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차 적어도 MADRS 항목 자살 생각 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 267

제254항 또는 제264항 내지 제266항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 자살성 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차 적어도 MADRS 항목 자살 생각 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 268

제254항 또는 제264항 내지 제267항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 자살성 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차 적어도 MADRS 항목 자살 생각 점수 개선에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 269

제254항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 MADRS 항목 자살 생각 점수 개선에 의해 반영되는 자살성 사고의 감

소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생하는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 270

제269항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 MADRS 항목 자살 생각 점수 개선에 의해 반영되는 자살성 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 271

제269항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 MADRS 항목 자살 생각 점수 개선에 의해 반영되는 자살성 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 272

제269항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 MADRS 항목 자살 생각 점수 개선에 의해 반영되는 자살성 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 273

제254항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 자살성 사고를 앓고 있고 자살성 사고 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간에 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 274

제254항 또는 제273항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 자살성 사고를 앓고 있고 자살성 사고 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어, 약 24시간에 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 275

제254항, 제273항 또는 제274항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 자살성 사고를 앓고 있고 자살성 사고 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 276

제254항 또는 제273항 내지 제275항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 자살성 사고를 앓고 있고 자살성 사고 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 277

제254항 또는 제273항 내지 제276항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 자살성 사고를 앓고 있고 자살성 사고 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 278

제1항 내지 제253항에서와 같이 사용하기 위한, 상기 환자는 자살성 사고를 앓고 있고 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소로 반영되는 자살성 사고 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생하는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 279

제278항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소로 반영되는 자살성

사고 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 280

제278항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소로 반영되는 자살성 사고 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 281

제278항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소로 반영되는 자살성 사고 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속되는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 282

제1항 내지 제281항에서와 같이 사용하기 위한, 여기서 치료는 정신병 증상; 과민성; 불안정성; 운동 의욕 증가; 발화(speech) 증가; 동요 중 적어도 하나를 감소시키거나 제거하는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 이를 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 5-메톡시-N,N-디메틸트립타민 (5-MeO-DMT) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 것을 포함하는, 양극성 장애 (BD)의 치료를 위한 개선된 방법에 관한 것이다. 치료는 우울한 기분을 개선할 뿐만 아니라, 특히 수면 장애, 정신 운동 지연 (에너지와 활동 감소 및 동기 감소), 부정적 사고 (무가치함; 무력감 및 절망감; 죄책감), 불안, 인지 기능 장애 (집중력 및 기억력 저하) 및 사회적/감정적 소외 또는 분리 (쾌락상실, 감정적 소외 및 정서적 침체)와 같은 BD의 특징적인 양태를 개선한다.

[0002] 치료는 또한 자살성 사고를 대처한다. 나아가 치료는 혼합 증상 (정신병 증상; 과민성; 불안정성; 운동 의욕 증가; 발화(speech) 증가; 동요)을 개선한다.

[0003] 본 발명에 따른 치료는 치료로 인해 발생하는 조증이나 경조증의 위험을 감소시키거나 제거한다.

배경 기술

[0004] 양극성 장애는 감정적 저조 (주요 우울증 에피소드) 및 고조 (조증 또는 경조증 에피소드)를 포함한 극심한 기분 변화를 특징으로 하는 정신 건강 병태이다. 양극성 장애는 인종적 기원이나 사회경제적 지위에 관계없이 전 세계 인구의 1% 이상에게 영향을 미치는 재발성 만성 장애이다.

[0005] 우울증 에피소드를 나타내는 증상은 슬프고, 공허하고, 절망적이거나 눈물이 나는 등 우울한 기분; 모든 활동이나 거의 모든 활동에 대한 흥미 상실이나 즐거움 상실; 다이어트를 하지 않아도 체중이 크게 감소하거나, 체중이 증가하거나, 식욕이 감소하거나 증가; 불면증 또는 과다 수면; 안절부절못하거나 행동이 느려짐; 피로 또는 에너지 상실; 무가치감이나 과도하거나 부적절한 죄책감; 사고력이나 집중력 감소, 또는 우유부단함; 자살 생각, 계획 또는 시도를 포함한다.

[0006] 주요 우울증 에피소드는 일반적으로 이러한 증상 중 5개 이상을 포함한다. 이는 직장, 학교, 사회 활동 또는 관계와 같은 일상 상황에서 눈에 띄는 어려움을 일으킬 만큼 심각한 증상을 포함한다.

[0007] 경증 또는 경조증 에피소드 동안, 환자는 비정상적으로 활력이 넘치거나 행복하거나 짜증이 나는 행동을 하거나 느끼며, 환자는 종종 결과에 대한 고려 없이 충동적인 결정을 내린다. 또한 일반적으로 수면에 대한 필요성이 감소한다.

[0008] 기분이 고조된 것이 심하거나 정신병과 관련이 있는 경우 조증이라고 하며; 덜 심각한 경우 경조증이라고 한다. 경조증은 정신병 증상을 수반하지 않는다.

- [0009] 양극성 장애에서, 우울증 기간과 비정상적으로 고조된 기분이 며칠에서 몇 주까지 지속될 수 있다. 기분 변화 에피소드는 드물게 발생할 수도 있고 일 년에 여러 번 발생할 수도 있다.
- [0010] 양극성 장애는 이전에 조울증이라고 불렸다. 그러나 이 병태가 주요 우울 장애와 다르다는 것이 오래전부터 알려져 왔다. 조증이 있는 별도의 양극성 장애 (BD)와 비양극성 주요 우울 장애 (MDD)를 처음 공식적으로 분리한 것은 DSM-III (정신 장애 진단 및 통계 편람 III; 1980)에 의해 소개되었다.
- [0011] BD는 우울증 에피소드가 있든 없든 적어도 한 번의 조증 에피소드가 있는 경우 양극성 I 장애로 분류된다. 적어도 한 번의 경조증 에피소드 (그러나 완전한 조증 에피소드는 없음)와 한 번의 주요 우울증 에피소드가 있는 경우 양극성 II 장애로 분류된다. 이러한 증상이 약물이나 의학적 문제로 인한 경우 양극성 장애로 진단되지 않는다.
- [0012] 경조증이 조증의 더 가벼운 형태인 반면, 양극성 II 장애는 양극성 I 장애의 더 가벼운 형태가 아니다. 양극성 II 장애의 자연적 경과에 대한 13.6년 연구에서 환자는 추적 관찰 주의 53.9% 동안 증상을 보였고, 우울 증상은 추적 관찰 주의 50.3% 동안 나타났다 (Judd, L., Akiskal, H., Schettler, P., Coryell, W., Endicott, J., Maser, J., Solomon, D., Leon, A. and Keller, M., 2003. A Prospective Investigation of the Natural History of the Long-term Weekly Symptomatic Status of Bipolar II Disorder. Archives of General Psychiatry, 60(3), p.261). 양극성 I 장애를 앓고 있는 환자를 대상으로 한 유사한 연구에서는 환자가 추적 관찰 주의 47.3% 동안 증상이 있었고, 우울 증상이 관찰 주의 31.9%를 차지하는 것으로 나타났다 (Judd, L., Akiskal, H., Schettler, P., Endicott, J., Maser, J., Solomon, D., Leon, A., Rice, J. and Keller, M., 2002. The Long-term Natural History of the Weekly Symptomatic Status of Bipolar I Disorder. Archives of General Psychiatry, 59(6), p.530). 따라서, 따라서 우울 증상이 두 유형의 양극성 장애 모두에서 증상 상태를 지배한다는 것이 분명하다 - 양극성 II 장애에서 가장 두드러진다. 증거에 따르면 양극성 II 장애를 앓고 있는 환자 중 더 높은 비율의 환자가 자살을 시도한다 (Karanti, A., Kardell, M., Joas, E., Runeson, B., Pålsson, E. and Landén, M., 2019. Characteristics of bipolar I and II disorder: A study of 8766 individuals. Bipolar Disorders, 22(4), pp.392-400).
- [0013] 대부분의 경우 양극성 장애는 약물과 심리 상담 (심리 치료)으로 치료한다. 그러나 현재의 치료법은 제한적인 치료 반응이나 지속 불가능한 치료 반응, 늦은 반응 시작, 장기 약물 투여를 제한하는 부작용, 환자의 준수를 제한하는 불편한 투여 요법 등으로 인해 제한적인 성공만을 거두고 있다.
- [0014] BD 환자에서 항우울제 사용에 대한 증거는 여전히 매우 일관성이 없으며 (Baldessarini 2020) 최근 전국 연구에서 양극성 II 장애를 앓고 있는 환자의 54.9%가 항우울 약물로 치료를 받고 있는 것으로 나타났다 (Karanti, Kardell 등 2020). 이는 BD 환자가 항우울제로 치료받을 경우 임상적으로 악화되어 동요, 불면증, 분노, 및 과민성과 같은 증상이 나타나고 자살 행동 위험이 증가한다는 보고가 여러 건 있음에도 불구하고 그렇다 (Baldessarini 2020). 치료로 인한 조증 또는 경조증 (TEM)은 이러한 치료와 관련된 유의한 위험이다.
- [0015] 항우울제 외에도 BD에 사용할 수 있는 수많은 치료 옵션이 있지만, 이 중 다수는 부작용과 관련이 있다. 양극성 I 장애와 양극성 II 장애 모두에서 우울증 에피소드의 급성 치료에 승인된 퀘티아핀은 체중 증가, 구강 건조, 진정, 졸음 및 현기증과 관련이 있어 위약 대조 시험에서 퀘티아핀을 투여받은 환자 사이에서 부작용으로 인한 중단율이 더 높다 (Calabrese, Keck 등 2005, Thase, Macfadden 등 2006, Suppes, Datto 등 2010). 더욱이, 퀘티아핀은 일반적으로 여러 날에 걸쳐 적정되므로 효능이 늦게 나타난다. 루라시돈은 위약에 비해 메스꺼움과 피라미드의 사건의 비율이 더 높은 것으로 나타났다 (Loebel, Cucchiario 등 2014, Loebel, Cucchiario 등 2014). 게다가 올란자핀과 올란자핀-플루옥세틴 조합은 졸음과 체중 증가를 유발할 수 있다 (Tohen, Vieta 등 2003).
- [0016] 치료된 BD에서도 우세한 정신병리인 우울증은 과도한 이환율뿐만 아니라 동반되는 일반 의학적 장애로 인한 사망률과도 관련이 있다. 당뇨병이나 대사 증후군을 포함한 의학적 장애와 심혈관 질환의 위험과 관련 사망률은 일반 집단이나 다른 정신 장애가 있는 환자의 위험보다 몇 배나 높다.
- [0017] 더욱이, BD로 인한 자살의 표준화 사망률은 일반 집단 비율보다 20배나 높고, 다른 주요 정신 장애의 비율을 초과한다.
- [0018] BD 치료 효능의 현재 상태는 Baldessarini 등에 의해 적절하게 요약되었다:
- [0019] "양극성 우울증에 사용되는 모든 약물 치료법은 효능이 제한적이며, 대사나 신경에 부정적인 영향을 미칠 위험이 있다."

- [0020] 따라서, BD에 대한 새로운 치료법은 충족되지 않은 주요 의학적 요구이다.
- [0021] 최근 정신 장애 치료를 위한 환각제에 대한 관심이 상당히 증가했지만, 지금까지 BD 치료로 이어지지 않는 않았다. 이는 BD에서 환각제의 임상적 유용성에 대한 결론을 도출할 수 있는 관련 임상 데이터가 전반적으로 부족하고, 특히 환각제가 조증이나 경조증을 유발하여 질환을 악화시킬 수 있다는 우려 때문이다.
- [0022] 환각물질을 포함한 환각제는 일부는 자연적으로 발생하고 일부는 합성된 화학 화합물로, 소비 후 인간에게 청각 및 시각 인식의 변화와 같은 감각 왜곡과 기분 및 인지의 왜곡을 유발하는 능력으로 정의된다. 용어 환각제는 다양한 작용 모드를 가진 다소 광범위한 정신 활성 분자 그룹을 포괄한다. 일부 정신 장애는 원칙적으로 환각물질과 같은 정신 활성 분자로 치료할 수 있다고 제안되었다.
- [0023] 그러나 어떤 환각 물질 약물도 규제 기관의 승인을 받은 적이 없다. 사실, 그러한 분자에 대한 임상 경험은 여전히 다소 제한적이다.
- [0024] 임상 시험에서 이미 조사된 한 화합물은 5-메톡시-N,N-디메틸트립타민 (5-MeO-DMT)이다. WO 2020/169850은 건 강한 자원봉사자를 대상으로 한 시험과 치료 저항성 우울증 (TRD), 즉 주요 우울 장애의 한 형태를 앓고 있는 환자를 대상으로 한 임상 시험에 대해 보고한다.
- [0025] 이러한 배경에서, 본 발명의 목적은 특히 이전에 설명된 치료법보다 더욱 효과적인 (즉, a) 임상 반응을 경험한 환자의 비율이 더 높은, b) 평균 임상 반응이 더 큰, c) 임상 반응의 더 빠른 시작, 및/또는 d) 더욱 지속적인 임상 반응) 치료법, 투여 요법 및 이러한 치료법에 대한 투여 경로를 제공하는 것이다.
- [0026] 본 발명의 또 다른 목적은 이전에 설명된 치료법보다 더 나은 안전 프로필을 갖고/또는 더 잘 견디는 개선된 정신 활성 요법을 위한 화합물과 이러한 요법에 대한 투약 요법 및 투여 경로를 제공하는 것이다. 본 발명의 또 다른 목적은 이전에 설명된 치료법보다 더 편리한 개선된 정신 활성 요법을 위한 화합물과 이러한 요법에 대한 투약 요법 및 투여 경로를 제공하는 것이다. 본 발명의 또 다른 목적은 이전에 설명된 치료법보다 더 높은 환자 준수율 (더 높은 치료 시작율 포함)과 관련된 개선된 정신 활성 요법을 위한 화합물과 이러한 요법에 대한 투약 요법 및 투여 경로를 제공하는 것이다. 본 발명의 또 다른 목적은 이러한 개선된 정신 활성 요법으로부터 이익을 얻는 특정 질환 양태 및 특정 질환 양태 하위 그룹을 식별하는 것이다.
- 발명의 내용**
- [0027] 본 발명은 양극성 장애 진단을 받은 환자를 치료하는 데 사용하기 위한 5-메톡시-N,N-디메틸트립타민 (5-MeO-DMT) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다.
- [0028] 환자는 양극성 II 장애 또는 양극성 I 장애로 진단받을 수 있다. 치료를 받는 환자는 전형적으로 현재 주요 우울증 에피소드를 앓고 있다. 환자는 이전에 치료했지만 성공하지 못했을 수 있다.
- [0029] 본 발명의 맥락에서, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 정맥 내, 근육 내 또는 피하 투여를 통해 투여된다.
- [0030] 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 환자가 최고의 환각적 경험을 하도록 하는 용량이나 복용량 요법으로 투여된다. 약 1 mg 내지 약 10 mg 5-MeO-DMT의 복용량 또는 약학적으로 허용 가능한 염의 등물량을 투여할 수 있다.
- [0031] 치료의 성공은 양극성 우울증 평가 척도 (BDRS), 몽고메리-아스버그 우울증 평가 척도 (MADRS) 및 임상적 전반적 인상-심각도 척도 (CGI-S)를 포함하지만, 이에 제한되지 않는 다양한 척도로 평가할 수 있다. 치료는 다양한 치료 효과를 가져온다.
- [0032] 예를 들어, 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수의 감소로 반영되는 임상 반응은 일반적으로 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 임상 반응은 예를 들어 약 24시간 후인 1일차에 관찰된다.
- [0033] 수면 장애 치료의 경우, 예를 들어 CGI-S 점수의 감소로 반영되는 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 마지막으로 투여한 후 약 24시간 이내에 나타난다.
- [0034] 임상 반응은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일 동안; 특히 적어도 14일 동안; 더 바람직하게는 적어도 28일 동안 지속된다.

- [0035] 환자는 치료로 인한 조증이나 경조증을 경험하지 않는다.
- [0036] 특히 치료를 통해 수면 장애, 정신 운동 지연, 부정적 사고, 불안, 인지 기능 장애 및 사회적/감정적 소외 또는 분리 중 하나 이상이 개선된다.
- [0037] 더욱이 이 치료는 자살성 사고를 줄이거나 없애는 효과도 있다.
- [0038] 또한, 정신병 증상; 과민성; 불안정성; 운동 의욕 증가; 발화 증가; 동요 중 적어도 하나를 감소시키거나 제거한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0039] **정의**
- [0040] 본 발명의 맥락에서 사용되는 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "5-MeO-DMT"는 유리 염기 5-MeO-DMT를 지칭한다. 5-MeO-DMT의 약학적으로 허용 가능한 염도 전형적으로 사용될 것으로 고려된다. 이러한 염은 특히 산 부가 염이며, 여기서 산은 예를 들어 아세트산, 벤조산, 구연산, 푸마르산, 브롬화수소산, 염산, 불화수소산, 요오드화수소산, 옥살산, 숙신산 및 트리플산 중에서 선택될 수 있다. 바람직한 예는 브롬화수소산염이다. 투여될 염의 적절한 무게 양은 등물량이 사용된다고 가정하여 유리 염기의 무게 양으로부터 계산될 수 있다.
- [0041] 본 발명의 맥락에서 사용되는 바와 같이, 치료할 "환자"는 허가된 의료 관행에 따라 면허가 있는 전문가에 의해 양극성 장애, 예를 들어, 양극성 II 장애로 진단받은 인간 대상체이다. 예를 들어, 진단은 미국 정신과 협회에서 발행한 정신 장애 진단 및 통계 편람 - 제5판 (DSM-5)에 따라 이루어질 수 있다. 진단은 내과의 또는 심리학자에 의해 이루어질 것이다. 인간 대상체 자신이 장애로 고통받고 있다고 생각하는 것만으로는 충분하지 않다.
- [0042] 본 발명의 맥락에서 사용되는 바와 같이, "자살성 사고"는 자살에 대해 생각하거나, 고려하거나, 계획하는 것을 지칭한다. 환자의 자살성 사고의 존재는 내과의 또는 심리학자가 자살성 진단을 위한 확립된 프로토콜 및 방법을 사용하여 진단한다. 일반적으로 환자 자신이 자살성 사고를 앓고 있다고 생각하는 것만으로는 충분하지 않다. 일부 상황에서, 자살성 사고를 경험하는 환자가 자살할 임박한 위험에 처해 있거나 '행동 의도'가 있는 것으로 간주된다.
- [0043] 본 발명의 맥락에서 사용되는 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "치료하는" 및 "치료"는 질환, 병태 또는 장애와 싸우기 위한 환자 관리 및 보살핌을 포함하며 질환의 징후 및/또는 증상을 완화하거나 질환, 병태 또는 장애를 제거하기 위해 본 발명에 따른 화합물의 투여 및 방법을 포함한다.
- [0044] 본 발명의 맥락에서 사용되는 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "치료적 유효량"은 연구자, 의사 또는 기타 임상가가 추구하는 인간에서 생물학적 또는 임상 반응을 유발하는 활성 화합물 또는 약제 성분의 양을 의미하며, 이는 치료 중인 질환, 병태 또는 장애의 징후 및/또는 증상의 완화를 포함한다.
- [0045] "임상 반응"은 평가 척도의 개선을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 이러한 척도는 다양한 질환 양태를 평가한다. 본 발명에 따라 사용될 수 있는 척도는 간단 정신과적 평가 척도 (BPRS), 양극성 우울증 평가 척도 (BDRS), 몽고메리-아스버그 우울증 평가 척도 (MADRS) 및 17 항목 해밀턴 우울증 평가 척도 (HAM-D)를 포함한다. 임상적 결과를 평가하는 데 관련된 다른 척도는 영 조증 평가 척도 (YMRS), 임상의 관리 해리성 상태 척도 (CADSS), 간단 정신과적 평가 척도 (BPRS) 및 콜롬비아-자살 심각도 평가 척도 (C-SSRS)를 포함한다.
- [0046] 임상 반응은 임상적 전반적 인상 - 심각도 척도 (CGI-S), 환자 전반적 인상 - 심각도 척도 (PGI-S), 임상적 전반적 인상 - 개선 척도 (CGI-I) 또는 환자 전반적 인상 - 개선 척도 (PGI-I)를 기준으로 평가할 수도 있다.
- [0047] 표시된 척도의 개별 항목뿐만 아니라 개별 항목의 하위 조합은 특정 질환 양태를 평가하는 데 사용될 수 있다.
- [0048] 약물 투여 후 초기 시점 (예를 들어 2시간)에서 임상 반응을 평가할 때 더 긴 리콜 기간 (예를 들어 MADRS의 경우 일반적으로 7일)을 위해 개발된 중점을 기반으로 하며, 이러한 중점의 합리적 수정 (예를 들어 MADRS 리콜 기간을 2시간으로 변경하고 약물 투여 전 기준선에서 기록된 수면 항목을 계속 진행)을 적용할 수 있다. 리콜 기간이 특별히 지정되지 않는 한, BDRS (특히 수면 장애 항목) 및 여기에 적용된 다른 척도에도 동일하게 적용된다.
- [0049] 앞서 설명한 고려사항은 초기 시점에도 적용되는데, 한편으로는, 임상 반응을 평가하기 위해 치료 전 환자 상태가 치료 후에 기록된 점수에 미치는 영향을 최대한 낮게 유지해야 하지만, 다른 한편으로는 약물 투여 후 2시간 후에는 수면 항목을 평가할 수 없기 때문이다.

- [0050] 예를 들어 1일차 또는 그 이후의 나중 시점에서는 임상 반응을 평가하는 데 필요한 모든 관련 척도를 평가할 수 있으며, 필요한 경우 조정된 리콜 기간을 사용하여 치료 전 점수를 이월할 필요가 없다.
- [0051] 피츠버그 수면 질 지수 (PSQI)는 전반적인 수면 질과 방해 정도를 평가한다. PSQI는 19개 질문으로 구성된 자체 평가 설문지이다. 응답자는 지난 한 달 또는 다른 적절한 리콜 창 동안 특정 수면 장애를 얼마나 자주 경험했는지 표시하도록 요청받는다.
- [0052] 19개의 자체 평가 질문은 수면 시간과 잠복기 추정치, 특정 수면 관련 문제의 빈도와 심각도를 포함하여 수면의 질과 관련된 다양한 요소를 평가한다. 이 19개 항목은 7개 구성요소 점수로 그룹화된다: (1) 주관적 수면의 질; (2) 수면 잠복기; (3) 수면 지속 기간; (4) 습관적 수면 효율성; (5) 수면 장애; (6) 수면제 사용; (7) 주간 기능 장애.
- [0053] 각 구성요소에는 0 내지 3점 점수가 부여된다. 점수가 높을수록 수면 장애가 더 급성임을 나타낸다. 피츠버그 수면 질 지수에 대한 자세한 채점 지침은 Buysse 등의 부록에서 찾을 수 있다. *The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry Res. 1989 May;28(2):193-213.*
- [0054] 그런 다음 7개 구성요소 점수를 합산하여 0-21점 범위의 하나의 전반적 점수를 산출하며, "0"은 어려움이 없음을 나타내고 "21"은 모든 영역에서 심각한 어려움을 나타낸다. 전반적 점수 컷오프 5는 수면이 나쁜 사람과 좋은 사람을 구분한다. 전반적 점수 > 5는 환자가 적어도 두 영역에서 심각한 어려움을 앓고 있거나 세 영역 이상에서 중간 정도의 어려움을 앓고 있음을 나타낸다.
- [0055] PSQI를 사용하여 치료 결과를 평가하는 경우, 치료 성공은 (i) 점수 감소, 바람직하게는 (ii) 5점 이하로의 감소로 나타난다.
- [0056] 언어 인식 기억 (VRM) 테스트는 언어 기억과 새로운 학습을 평가한다. 언어 정보를 인코딩하고 이어서 검색하는 능력을 측정한다. 이 과제 동안, 18개 단어가 화면에 표시되고 참가자는 자유 리콜 단계에서 이를 리콜하도록 요청받는다. 그런 다음 참가자에게 36개 단어 (대상 단어와 방해 단어 포함)를 보여주고 이전에 단어를 보았는지에 대해 '예' 또는 '아니오'로 답하도록 요청하는 인식 테스트를 실시한다. 20분의 지연 기간 후, 이번에는 새로운 방해 단어 세트로 또 다른 인식 테스트를 실시한다. 관리 시간은 약 6분 (즉각적 리콜 및 지연 리콜 포함)이다.
- [0057] 신속 시각 정보 처리 (RVP) 테스트는 지속적인 주의력을 평가하는 민감한 도구이다. 화면 중앙에 흰색 상자가 표시되고, 그 안에 2에서 9까지의 숫자 한 개가 분당 100개의 숫자 속도로 의사 난수 순서로 화면에 나타난다. 환자는 일련의 대상 순서 (예를 들어, 3-5-7, 2-4-6 및 4-6-8)를 감지하고 대상 순서의 마지막 숫자를 보면 버튼을 터치해야 한다. 100개 숫자/분마다 9개의 대상 순서가 나타난다. 과제 기간은 약 7분이다.
- [0058] 공간 작업 기억 (SWM) 과제는 시각-공간 정보의 보존과 조작을 요구한다. 이 자기 순서 테스트는 전략과 작업 기억 오류의 척도를 제공한다. 이 테스트는 화면에 표시된 여러 개의 채색된 사각형 (상자)을 포함하며, 빈 열을 채우기 위한 선택 전략이 필요하다. 이 테스트를 완료하는 데 약 4분이 걸린다. SWM의 결과 측정에는 오류와 전략이 포함된다. 이 연구에서 사용된 SWM 과제의 버전은 컴퓨터화된 Corsi Block이다.
- [0059] 숫자 기호 대체 과제 (DSST)는 웨슬러 성인 지능 척도 (Royer, F. L., and Janowitch, L., 1973. Performance of process and reactive schizophrenics on a symbol-digit substitution task. *Percept Mot Skills* 37(1): 63-70)에서 가져온 원래 종이와 연필 과제의 한 버전이다. 환자에게 화면 상단에 사각형 행으로 구성된 인코딩 체계가 표시되고, 여기에는 9개의 숫자가 특정 기호와 무작위로 연관되어 있다. 동일한 기호가 화면 하단에 별도의 응답 버튼 행으로 고정된 순서로 표시된다. 무작위화 절차는 두 행 모두에서 기호가 동일한 순서 위치에 나타나지 않도록 선택된다. 인코딩 체계와 응답 버튼은 환자에게 화면 중앙에 단일 숫자가 연속적으로 표시되는 동안 계속 표시된다. 과제는 각 숫자를 인코딩 목록의 기호와 일치시키고 해당 응답 버튼을 클릭하는 것이다. 3분 이내에 올바르게 인코딩된 숫자의 수가 성능 측정 기준이다.
- [0060] 치료 결과는 치료 과정을 완료한 후 한 시점 또는 여러 시점에서 한 가지 이상의 지표나 척도를 사용하여 평가된다.
- [0061] 평가는 급성 환각 경험이 가라앉은 후에 실시할 수 있다. 초기 평가를 위한 적절한 시점은 마지막 투여 후 약 2 내지 3시간이다. 예를 들어, 마지막 투여 후 약 2시간 또는 약 3시간에 평가를 실시할 수 있다.
- [0062] 하나 이상의 지수 또는 척도가 적용되는 경우 동시에 수행할 수 없다. 따라서, 하나의 지수 또는 척도는 5-MeO-DMT의 마지막 투여 후 약 2시간에 투여될 수 있지만, 예를 들어 다른 지수 또는 척도는 5-MeO-DMT의 마지막 투

여 후 약 3시간에 투여될 수 있다. 여기서는 두 시점 또는 일반적으로 약 2 내지 3시간의 시간 범위 내에서의 평가가 조기 치료 결과를 동등하게 반영한다고 생각한다.

- [0063] 1일차 평가 또는 1일차 평가는 투여 다음날 평가를 의미한다. 평가는 마지막 투여 후 12시간 이내에 수행되며, 어떠한 경우에도 마지막 투여 후 1박 이내에 수행되지 않으며 마지막 투여 후 36시간 이내에 수행되지 않는다. 평가는 약 24시간 후에 수행할 수 있다.
- [0064] 7일차 평가 또는 7일차 평가는 투여 후 7일차 평가를 의미한다 (투여일은 0일차). 일 단위로 측정된 다른 평가 타이밍에도 유사한 정의가 적용된다.
- [0065] 본 발명의 맥락에서 사용되는 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "투여" (또는 "적용")는 활성 화합물 또는 약제 성분의 양 (미리 결정된 양일 수 있음)을 어떠한 경로를 통해 환자에게 도입하는 것을 의미한다. 활성 화합물은 정맥 내 투여, 근육 내 투여 또는 피하 투여를 통해 투여된다.
- [0066] 본 발명의 맥락에서 사용되는 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "용량" 및 "복용량" 및 "투여량"은 개별 투여로 환자에게 투여되는 활성 화합물 또는 약제 성분의 양을 의미한다. 용어 "복용량 요법" (또는 "투약 요법")은 하나 이상의 개별 투여의 정의된 순서를 의미한다.
- [0067] **양극성 장애**
- [0068] 양극성 장애는 다양한 증상을 특징으로 하며 다양한 양태를 가지고 있다.
- [0069] 주된 정신병리는 우울증이며, 우울 단계를 경험하는 환자의 표현은 처음에 그 환자가 주요 우울 장애 (MDD)를 앓고 있다고 진단받는 결과를 낳을 수 있다. 그러나 BD는 우울 단계에서도 후자와 구별되는 여러 가지 특징을 가지고 있다.
- [0070] 여기서 특히 흥미로운 점은 BD와 다른 정신 질환에 비해 더 강하게 연관된 증상인데, 이는 환자 치료를 평가하는 척도이기 때문이다. 많은 증상이 여러 장애에 걸쳐 있다고 할 수 있지만, BD 환자에게 강하게 나타나는 여러 증상을 식별하기 위해 많은 연구가 수행되었다: 수면 장애, 정신 운동 지연 (에너지와 활동 감소 및 동기 감소), 부정적 사고 (무가치함; 무력감 및 절망감; 죄책감), 불안, 인지 기능 장애 (집중력 및 기억력 저하) 및 사회적/감정적 소외 또는 분리 (쾌락상실, 감정적 소외 및 정서적 침체). 특징적인 증상은 자살성 사고를 추가로 포함한다. 더욱이 특징적인 증상은 혼합된 증상 (정신병 증상; 과민성; 불안정성; 운동 의욕 증가; 발화 증가; 동요)을 포함한다.
- [0071] 양극성 우울증 평가 척도 (BDRS)와 같은 임상 평가 도구는 이러한 증상을 고려하여 BD에 사용하기 위해 개발 및 검증되었다.
- [0072] 양극성 우울증 평가 척도 (BDRS)는 양극성 우울증의 우울 증상의 심각도를 측정하도록 설계되었다. BDRS는 훈련된 평가자에 의해 임상적 사용이 검증되었다. 임상 인터뷰를 기반으로, BDRS 항목은 현재와 지난 며칠 동안 환자가 표현한 우울 및/또는 혼합 증상의 심각도를 평가한다. 현재와 지난 며칠 동안의 증상 사이에 불일치가 있는 경우 평가는 현재 증상을 반영해야 한다. 척도는 20개의 질문으로 구성되어 있으며 가능한 최대 점수는 60점이다. 점수가 높을수록 심각도가 더 높다.
- [0073] 이 질문들은 우울한 기분; 수면 장애; 식욕 장애; 사회적 참여 감소; 에너지 및 활동 감소; 동기 감소; 집중력 및 기억력 저하; 불안; 쾌락상실; 정서적 침체; 무가치함; 무력감 및 절망감이라는 느낌; 자살성 사고; 죄책감이라는 느낌; 정신병 증상; 과민성; 불안정성; 운동 의욕 증가; 발화 증가; 동요를 다룬다.
- [0074] 이들 양태 각각을 평가하여 0, 1, 2 또는 3점을 할당한다.
- [0075] 우울한 기분은 우울함, 슬픔, 비관주의, 희망 없음, 및 무력감 증거에 따른 자가 보고 및/또는 관찰된 우울증이 없는 경우 0; 짧거나 일시적인 우울증이 있거나, 약간 우울한 기분인 경우 1 (경미함); 우울한 기분이 분명하지만 지속적으로 나타나지 않고 다른 감정이 표현되거나, 우울증이 중간 강도인 경우 2 (중간 정도); 현저한 강도의 광범위하거나 지속적인 우울한 기분인 경우 3 (심각함)점으로 한다.
- [0076] 수면 장애 (수면 조절 장애)는 24시간 주기 동안 총 수면 시간의 변화에 따라 평가되며, 외부 요인의 영향과는 무관하게 평가된다. 불면증 (총 수면 시간 감소) 또는 과수면증 (주간 수면을 포함한 총 수면 시간 증가)의 형태를 취할 수 있다.
- [0077] 불면증 평가는 0 (총 수면 시간 감소 없음); 1 (경미함; 최대 2시간 감소); 2 (중간 정도; 2 - 4시간); 3 (심각

함; 4시간 이상)점으로 구성된다.

- [0078] 과수면증에 대한 대체 평가는 0 (주간 수면을 포함하여 총 수면 시간이 증가하지 않음); 1 (경미함; 2시간 미만 또는 정상적인 수면 시간이지만 회복 효과가 없음); 2 (중간 정도; 2 - 4시간); 3 (심각함; 4시간 초과)점으로 구성된다.
- [0079] 식욕 장애는 식욕과 음식 소비의 변화에 따라 평가되며, 외부 요인의 영향과 무관하게 평가된다. 식욕 상실의 형태나 식욕 증가의 형태를 취할 수 있다.
- [0080] 식욕 상실에 대한 평가는 0 (식욕과 음식 섭취에 변화 없음); 1 (경미함; 음식 섭취에 변화 없으나, 억지로 먹거나 음식 맛이 없어졌다고 보고함); 2 (중간 정도; 음식 섭취가 다소 감소함); 3 (음식 섭취가 현저히 감소하고 거의 먹지 않음)점으로 구성된다.
- [0081] 식욕 증가에 대한 대체 평가는 0 (식욕과 음식 섭취에 변화 없음); 1 (경미함; 음식 섭취에 변화 없으나, 배고픔 증가); 2 (중간 정도; 음식 섭취가 다소 증가, 예를 들어, 위안식); 3 (음식 섭취 또는 갈망이 현저히 증가)점으로 구성된다.
- [0082] 사회적 참여 감소는 사회적 및 대인 관계 참여나 상호작용이 감소했다는 주관적인 보고가 없을 경우 0; 사회적 또는 대인 관계 기능에 아무런 손상 없이 사회적 참여가 약간 감소한 경우 1 (경미함); 일부 기능적 후유증과 함께 사회적 참여가 명백히 감소, 예를 들어, 일부 사회적 참여나 대화를 피하는 경우 2 (중간 정도); 및 사회적 상호작용이 현저히 감소하거나 거의 모든 형태의 사회적 접촉을 피하는 경우, 예를 들어, 전화를 받거나 친구나 가족을 만나는 것을 거부하는 경우 3 (심각함)점이다.
- [0083] 에너지 및 활동 감소는 에너지, 추진력 또는 목표 지향적 행동이 감소하지 않는 경우 0; 일상적인 활동에 참여할 수 있지만 노력을 더 많이 해야 하는 경우 1 (경미함); 에너지가 상당히 감소하여 일부 역할별 활동이 감소하는 경우 2 (중간 정도); 및 무거운 마비가 있거나 거의 모든 역할별 활동이 중단된 경우, (예를 들어, 침대에 누워 너무 오래 지내기, 전화 응답 회피, 개인 위생 관리 불량) 3 (심각함)점이다.
- [0084] 동기 감소는 동기, 의욕, 그리고 그에 따른 목표 지향적 활동의 주관적 감소에 대한 보고가 없을 경우 0; 기능 감소 없이 동기 부여가 약간 감소한 경우 1 (경미함); 동기나 의욕이 감소하고 의지적 활동이 상당히 감소하거나 일반적인 수준의 기능을 유지하기 위해 유의한 노력이 필요한 경우 2 (중간 정도); 및 동기나 의욕이 감소하여 목표 지향적 행동이나 기능이 현저히 감소한 경우 3 (심각함)점이다.
- [0085] 집중력 및 기억력 저하는 주의력, 집중력, 기억력 저하 및 그에 따른 기능 장애에 대한 주관적인 보고가 없는 경우 0; 주의력, 집중력 또는 기억력이 약간 손상되었지만 기능 장애가 없는 경우 1 (경미함); 주의력, 집중력 또는 건망증이 상당히 손상되고 일부 기능 장애가 있는 경우 2 (중간 정도); 집중력 또는 기억력이 현저히 손상되고, 예를 들어, 독서나 TV 시청이 불가능한 경우 3 (심각함)점이다.
- [0086] 불안은 주관적으로 보고한 걱정, 긴장 및/또는 신체적 불안 증상 예를 들어, 떨림, 심계항진, 현기증, 어지러움, 따끔거림, 땀, 호흡곤란, 배탈, 설사가 없는 경우 0; 1 (경미함; 사소한 문제에 대한 일시적인 걱정이나 긴장); 2 (중간 정도; 유의한 불안, 긴장 또는 걱정, 또는 수반되는 신체적 특징); 3 (심각함; 정상적인 활동을 방해할 정도로 현저하고 지속적인 불안, 긴장 또는 걱정; 또는 공황 발작)점이다.
- [0087] 쾌락상실은 0 (일상적인 활동에서 쾌락을 느끼는 능력이 주관적으로 감소하지 않음); 1 (경미함; 일반적으로 쾌락을 느끼는 활동에서 쾌락이 약간 감소함); 2 (중간 정도; 일반적으로 쾌락을 느끼는 활동에서 쾌락이 상당히 감소함; 개별적인 활동에서 약간의 쾌락이 유지됨); 또는 3 (심각함; 쾌락을 느끼는 능력이 전혀 없음)점이다.
- [0088] 정서적 침체는 감정의 강도나 범위가 감소했다는 주관적인 감각이 없을 경우 0; 감정의 범위가 약간 수축되거나 감정의 범위나 강도가 일시적으로 감소한 경우 1 (경미함); 감정의 범위나 강도가 상당히 수축되었으나 일부 감정은 유지된 경우, 예를 들어, 울 수 없음 2 (중간 정도); 및 감정의 범위가 현저하고 광범위하게 수축되거나 일반적인 감정을 경험할 수 없는 경우 3 (심각함)점이다.
- [0089] 무가치함이라는 느낌 (또는 단순히 무가치함이라고도 함)은 0 (자신의 가치나 자존감이 감소했다는 주관적 감각이나 생각이 없음); 1 (경미함; 자존감이 약간 감소함); 2 (중간 정도; 무가치하다는 생각과 자존감 감소) 3 (심각함; 현저하고 광범위하거나 지속적인 무가치함, 예를 들어, 다른 사람들이 자신 없이 더 잘 산다고 생각함, 긍정적인 속성을 인식할 수 없음)점이다.
- [0090] 무력감 및 절망감이라는 느낌 (또는 단순히 무력감 및 절망감이라고도 함)은 미래에 대한 주관적인 비관주의나

우울함, 대처 불능, 통제력 상실감을 특징으로 한다. 이것이 없다면 점수는 0이다. 점수는 가끔씩 평소처럼 대처할 수 없다는 가벼운 느낌 또는 비관주의가 있는 경우 1 (경미함); 환자가 종종 대처할 수 없다고 느끼거나 때때로 해소되는 유의한 무력감이나 희망 없음을 느끼는 경우 2 (중간 정도); 현저하고 지속적인 비관주의, 무력감 또는 희망 없음이 있는 경우 3 (심각함)이다.

- [0091] 자살성 사고는 인생이 가치 없다는 생각이나 감정과 관련이 있다; 죽음이나 자살에 대한 생각이 전혀 없으면 0; 인생이 가치 없거나 무의미하다는 생각이 드는 경우 1 (경미함); 죽는다는 생각이나 죽음에 대한 생각은 있지만 자살 생각이나 계획은 없는 경우 2 (중간 정도); 자살에 대한 생각이나 계획이 있는 경우 3 (심각함)점이다.
- [0092] 죄책감이라는 느낌 (또는 단순히 죄책감이라고도 함)은 과거 실수나 실제 또는 상상에 대한 자책, 실패, 후회에 대한 주관적인 감각이 없을 경우 0; 자존감이 약간 감소하거나 자기 비판이 증가한 경우 1 (경미함); 실패, 자기 비판, 대처 능력 부족, 과거 실패와 다른 사람에게 미치는 영향에 대한 반추에 대한 유의한 생각이 있는 경우; 과도하다고 인식할 수 있는 경우 2 (중간 정도); 현저하고 광범위하거나 지속적인 죄책감, 예를 들어 처벌을 받을 만하다는 느낌이 있는 경우 또는 과도하다고 명확하게 인식하지 못하는 경우 3 (심각함)점이다.
- [0093] 정신병 증상은 과대평가된 생각, 망상 또는 환각이 없을 경우 0; 과대평가된 생각이 약간 있는 경우, 예를 들어, 자기 비판이나 비관주의가 행동에 명확한 영향을 미치지 않는 경우 1 (경미함); 행동에 명확한 영향을 미치는 과대평가된 생각이 상당히 있는 경우, 예를 들어, 강한 죄책감, 다른 사람들이 자신 없이 더 나을 것이라는 명확한 생각 2 (중간 정도); 망상 또는 환각과 같은 명확한 정신병 증상의 경우 3 (심각함)점이다.
- [0094] 과민성은 주관적인 과민성, 짧은 성미, 쉽게 화를 내는 것, 언어적 또는 신체적 폭발로 나타나는 비정상적인 주관적 과민성을 보고하며 없는 경우 0; 과민성이 약간 있지만 명백하게 나타나지는 않는 경우 1 (경미함); 인터뷰에서 명확히 관찰할 수 있는 언어적 짜증과 과민성이 있는 경우 2 (중간 정도); 물건을 던지거나 깨는 것과 같은 신체적 폭발이나 현저하게 확대적인 언어적 폭발을 보고하는 경우 3 (심각함)점이다.
- [0095] 불안정성은 관찰된 기분 불안정성이나 보고된 기분 변화가 없는 경우 0점이다. 기분 불안정성이 약간 증가했다고 주관적으로 보고하는 경우 1 (경미함); 기분 불안정성이 명확히 관찰되고 강도가 중간인 경우 2 (중간 정도); 현저하고 지배적인 기분 불안정성, 기분 변화가 빈번하거나 극심한 경우 3 (심각함)점이다.
- [0096] 운동성 증가는 주관적인 보고와 운동 의욕 증가와 운동 활동의 객관적 증거와 관련이 있다. 정상적인 운동성인 경우 0; 인터뷰에서 관찰할 수 없는 약간의 운동성 증가의 경우 1 (경미함); 에너지와 운동성에서 명확하고 관찰 가능한 증가의 경우 2 (중간 정도); 운동성에서 현저하거나 지속적인 증가가 있는 경우 3 (심각함)점이다.
- [0097] 발화 증가는 발화 속도나 양의 관찰된 증가 또는 관찰된 생각의 비산과 관련이 있다. 이 항목은 이러한 관찰이 없는 경우 0; 발화 속도나 양이 약간 증가하는 경우 1 (경미함); 인터뷰를 방해하지 않고; 생각이 경주하거나 환자가 상당히 더 수다스럽거나, 분명히 주의가 산만하거나, 어떤 상황이 있는 경우 2 (중간 정도); 인터뷰를 방해하는 생각의 비산의 경우 3 (심각함)점이다.
- [0098] 동요는 불안이나 동요가 관찰되지 않으면 0; 약간 초조한 경우 1 (경미함); 동요 수준이 분명히 증가한 경우 2 (중간 정도); 예를 들어, 끊임없이 왔다 갔다 하거나 손을 비비는 등 현저한 동요가 있는 경우 3 (심각함)점이다.
- [0099] BDRS 척도에서 점수가 높을수록 더 심각한 질환을 나타내지만, 환자가 중증 또는 중증으로 간주되는 시점에 대한 일반적으로 허용되는 한계는 없다. 양극성 장애 환자의 우울증 에피소드의 심각도를 나타내는 데 사용되는 BDRS 점수 범위는 "경미한 질환"의 경우 13-18, "중등도 질환"의 경우 19-23, "현저한 질환"의 경우 24-36, "심각한 질환"의 경우 37-39, 및 "극심한 질환"의 경우 40이다.
- [0100] 또한, 다양한 다른 척도가 질환의 심각도뿐만 아니라 치료의 임상적 결과를 평가하는 데 유용하다.
- [0101] CGI는 치료 전후에 임상가가 환자의 전반적 기능을 간략하고 독립적으로 평가하기 위해 개발되었다 (Busner, J. and Tagrum, S. D., 2007. The Clinical Global Impressions Scale: Applying a Research Tool in Clinical Practice. Psychiatry 2007, 29-37).
- [0102] CGI-심각도 (CGI-S)는 임상가가 답해야 하는 한 가지 질문에 기초한다: " 이 특정 집단에 대한 당신의 전체 임상 경험을 고려할 때, 현재 환자는 얼마나 정신적으로 아픈가?" 이는 다음의 7점 척도로 평가된다: 1=정상, 전혀 아프지 않음; 2=경계선 정신 질환; 3=경미한 질환; 4=중등도 질환; 5= 현저한 질환; 6=심각한 질환; 7=가장 극심하게 아픈 환자 중 하나.

- [0103] CGI-S는 치료 전후의 점수를 비교하여 치료 성공 여부를 평가하는 데 사용할 수 있다.
- [0104] 대안적으로, 치료 성공은 CGI-개선 (CGI-I)을 사용하여 평가할 수 있는데, 이는 형식이 비슷하게 간단하다. 치료 후 임상가는 환자의 전반적인 임상 상태를 치료 전의 상태 (소위 기준값)와 비교한다. 다시 말하면, 7점 척도로 평가되는 질의는 하나뿐이다: "프로젝트에 입원했을 당시의 환자 상태 (약물 투여 시작 전)와 비교했을 때, 이 환자의 상태는 다음과 같다: 1=치료 시작 이후 매우 많이 개선됨; 2=많이 개선됨; 3=최소한으로 개선됨; 4=기준선 (치료 시작)과 비교했을 때 변화없음; 5=최소한으로 악화됨; 6= 훨씬 악화됨; 7=치료 시작 이후 매우 많이 악화됨."
- [0105] 대상 전반적 인상 (SGI)으로도 알려진, 환자 전반적 인상 척도 (PGI)는 임상 전반적 인상 척도 (CGI)의 대응 척도이다. CGI를 기반으로 하고 환자에게 맞게 조정된 한 항목으로 이루어진다. 질환의 심각도 (PGI-S) 또는 질환 개선 (PGI-I)을 측정할 수 있다.
- [0106] 몽고메리-아스버그 우울증 평가 척도 (MADRS)는 기분 장애가 있는 환자의 우울증 에피소드의 심각도를 측정하는데 사용되는 10개 항목의 진단 설문지이다 (Montgomery, S. A., & Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *The British Journal of Psychiatry* 134, p.382). 이는 항우울제와 다른 형태의 치료에 의해 초래되는 변화에 더 민감한 우울증 해밀턴 평가 척도 (HAM-D)의 보조 도구로 설계되었다. 높은 MADRS 점수는 더 심각한 우울증을 나타낸다. 고려되는 항목은 명백한 슬픔, 보고된 슬픔, 내면의 긴장, 감소된 수면, 감소된 식욕, 집중력 장애, 무기력, 감정 불능, 비관적인 생각, 자살 생각이며, 각 항목은 0 내지 6 점이다. 전체 점수는 0 내지 60점 범위이다. 양극성 장애 환자의 우울증 에피소드 심각도를 평가하기 위해 여기에서 사용된 점수 범위는 "경미한 질환"의 경우 13-18, "중등도 질환"의 경우 19-23, "현저한 질환"의 경우 24-36, "심각한 질환"의 경우 37-39, 및 "극심한 질환"의 경우 40이다 (Thase, 2021).
- [0107] MADRS에 대한 구조화된 인터뷰 가이드 (SIGMA)를 사용하면 주어진 척도의 신뢰도가 높아진다 (Williams, J.B.W and Kobak, K.A., 2008. Development and reliability of a structured interview guide for the Montgomery Asberg Depression Rating Scale (SIGMA). *The British Journal of Psychiatry* 192, p.52; Freeman, M. P., Pooley, J., Flynn, M. J., Baer, L., Mischoulon, D., Mou, D. and Fava, M., 2017. Guarding the Gate. Remote Structured Assessments to Enhance Enrollment Precision in Depression Trials. *Journal of Clinical Pharmacology* 37(2), p. 176).
- [0108] 해밀턴 우울증 평가 척도 (Ham-D)는 임상가가 시행하는 우울증 평가 척도이다. 원래 버전에는 우울증 증상과 관련된 17개 항목 (HDRS 17)이 포함되어 있다 (Hamilton, M., 1960. A Rating Scale for Depression, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23:56-62; Hamilton, M., 1967. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 1967; 6(4):278-96). 이 척도는 비구조화된 임상 인터뷰 후에 완료하도록 설계되었지만 현재는 반구조화된 인터뷰 가이드가 있다 (Williams, J. B., 1988. A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale. *Arch Gen Psychiatry* 45(8):742-7). 이후의 21개 항목 버전에는 우울증의 하위 유형을 분류하기 위한 4개 항목이 포함되어 있다.
- [0109] 영 조증 평가 척도 (YMRS; Young, R. C., Biggs, J. T., Ziegler, V. E., & Meyer, D. A. (1978). A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *The British journal of psychiatry*, 133(5), 429-435)는 조증 증상을 평가하는 데 가장 자주 사용되는 평가 척도 중 하나이다. 척도는 11개 항목이며 환자가 지난 48시간 동안의 임상 상태에 대한 주관적인 보고를 기반으로 한다. 추가 정보는 임상 인터뷰 과정에서 이루어진 임상적 관찰을 기반으로 한다. 항목은 조증의 핵심 증상에 대한 발표된 설명을 기반으로 선택되었다. YMRS는 각 항목에 심각도 등급이 매겨지는 HAM-D 스타일을 따른다. 0 내지 8점 척도 (과민성, 말하기, 생각의 내용, 파괴적/공격적 행동)로 평가되는 항목이 4개 있고 나머지 7개 항목은 0 내지 4점 척도이다. 이 4개 항목은 심각하게 아픈 환자의 협조가 부족한 것을 보완하기 위해 다른 항목의 두 배의 가중치를 부여한다. 각 심각도 등급에 대해 잘 설명된 앵커 포인트가 있다. 저자는 척도에 대한 경험이 생기면 전체 또는 반점 평가를 사용하도록 권장한다. 척도는 일반적으로 조증 환자에 대한 전문 지식이 있는 임상가 또는 기타 훈련된 평가자가 수행한다.
- [0110] 간단 정신과적 평가 척도 (BPRS)는 구조화된 방식으로 정신과적 증상을 선별하기 위한 것이다. 척도는 정신병적 증상을 측정하는데 가장 널리 사용되는 척도 중 하나이며 1962년에 처음 출판되었다. 설계는 나중에 업데이트되었다. 오늘날 가장 많이 사용되는 버전은 내과의 또는 심리학자가 평가할 수 있는 18개의 다른 영역을 포함한다 (Overall, J. E. and Gorham, D. R., 1962. The brief psychiatric rating scale. *Psychological Reports* 10, p.799; Overall, J. E. and Gorham, D. R., 1988. The Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS): recent

developments in ascertainment and scaling. *Psychopharmacology Bulletin* 22, p.97).

- [0111] 18개 항목(신체적 걱정, 불안, 감정 철수, 개념적 혼란, 죄책감, 긴장감, 몸짓과 자세, 허세, 우울한 기분, 적대감, 의심, 환각 행동, 운동 지체, 비협조, 특이한 사고 내용, 둔화된 정서, 흥분 및 방향 감각 상실)에 대해 점수를 매기고 각 항목은 1-7점 척도로 평가된다.
- [0112] 내과의 또는 심리학자는 환자와의 약 15분 인터뷰 동안 두 가지 작업을 완료한다:
- [0113] · 환자에게 목록에 있는 일련의 질문을 할 것이다.
- [0114] · 환자에게서 특정 행동이 나타나는지 확인할 것이다.
- [0115] 답변과 관찰된 행동을 기준으로, 내과의 또는 심리학자는 BPRS 양식을 작성하여 각 영역의 심각도를 1 내지 7점 척도로 순위를 매긴다: 1점은 징후나 증상이 없는 것을 의미하고, 7점은 징후나 증상이 있고 심각한 수준임을 의미한다. 특정 징후나 증상을 평가할 수 없는 경우 0점 또는 "평가 안 함"이 기록된다.
- [0116] 임상의 관리 해리성 상태 척도 (CADSS)는 조사자가 환자와의 면담을 통해 평가한다. CADSS는 19개 대상체 평가 항목과 관찰자가 채점하는 8개 항목으로 구성된 27개 항목의 척도이다. 평가 범위는 0 '전혀 아님'에서 4 '매우 심함'이다 (Bremner, J. D., Krystal, J. H., Putnam, F. W., Southwick, S. M., Marmar, C., Charney, D. S., and Mazure, C. M., 1998. Measurement of Dissociative States with the Clinician-Administered Dissociative States Scale (CADSS). *Journal of Traumatic Stress* 11(1), p.125).
- [0117] CADSS는 3가지 구성요소로 나뉜다: 1) 비인격화, 2) 비현실화 및 3) 건망증. 이 하위 척도를 합치면 총 해리성 점수가 된다. CADSS는 현재 상태의 해리성 증상에 대한 표준화된 측정이 되도록 특별히 설계되었다.
- [0118] 콜롬비아 자살 심각도 평가 척도 (C-SSRS)는 자살 행동과 자살성 사고를 모두 평가하는 자세한 설문지로 즉각적인 의료 개입이 필요한지를 파악하고 자살성과 관련된 치료 효과의 전반적인 평가를 위한 데이터를 제공한다. C-SSRS는 증거에 기반을 두고 있으며 자살성 평가를 포함하는 국가적 및 국제적 공중 보건 이니셔티브의 일부이다 (Posner, K., Brown, G. K., Stanley, B., Brent, D. A., Yershova, K. V., Oquendo, M. A., Currier, G. W., Melvin, G. A., Greenhill, L., Shen, S., and Mann, J. J., 2011. *The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: Initial Validity and Internal Consistency Findings From Three Multisite Studies With Adolescents and Adults. American Journal of Psychiatry* 168 (12), p. 1266-77).
- [0119] 설문조사는 등록된 심리학자 또는 내과의가 인터뷰 방식으로 진행한다.
- [0120] 본 발명은 양극성 장애, 특히 양극성 II 장애로 진단받은 환자, 특히 현재 주요 우울증 에피소드를 앓고 있는 양극성 장애로 진단받은 환자의 치료를 제공한다. 특히, 치료는 수면 장애, 정신 운동 지연 (에너지와 활동 감소 및 동기 감소), 부정적 사고 (무가치함; 무력감 및 절망감; 죄책감), 불안, 인지 기능 장애 (집중력 및 기억력 저하) 및 사회적/감정적 소외 또는 분리 (쾌락상실, 감정적 소외 및 정서적 침체)와 같은 상기 언급된 질환 양태의 치료를 포함한다.
- [0121] 또한, 치료는 자살성 사고를 억제한다. 나아가, 치료는 혼합 증상 (정신병 증상; 과민성; 불안정성; 운동 의욕 증가; 발화 증가; 동요)을 개선한다.
- [0122] 본 발명은 특히 경조증이나 조증을 유발하지 않고 BD 환자의 우울증을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0123] **활성제**
- [0124] 상기 논의는 BD가 여러 양태를 특징으로 하며, 그 자체로 유의한 질환 부담을 나타내며 적절한 치료가 필요하다는 것을 나타낸다. 따라서, 전반적인 질환 점수 개선뿐만 아니라 질환의 특정 양태를 개선하기 위한 치료, 특히 약리학적 개입이 필요하다.
- [0125] 발명자들은 신중하게 선택된 환각제를 사용하면 BD의 중요한 양태를 더 효과적으로 치료할 수 있고, 질환을 전반적으로 개선할 수 있을 것이라고 생각했다.
- [0126] 환각제 중 한 그룹은 세로토닌 수용체이라고도 하는 5-히드록시트립타민 (5-HT) 수용체에 결합하는 화합물을 수반한다 (여러 하위 유형의 5-HT1 내지 5-HT7인 7가지 패밀리가 설명됨). 예는 리세르그산 디에틸아미드 (LSD), 실로시빈, 및 N,N-디메틸트립타민 (DMT)이다. 이러한 세로토닌성 작용제는 종종 "환각제"라고 불리며, 행복감, 트랜스, 시간과 공간의 초월, 영적 경험, 자기 경계의 해체 또는 임사 체험과 같은 질적으로 변화된 의식 상태를 유도하는 탁월한 능력을 강조하는 반면, 진정, 마취 또는 과도한 자극과 같은 다른 효과는 미미하다.

- [0127] 화학적으로, 세로토닌성 환각제는 페닐알킬아민 또는 인돌아민이고, 인돌아민 계열은 에르골린 및 트립타민의 두 가지 하위 계열로 나뉘며, 후자는 트립타민에서 유래된다.
- [0128] 다양한 세로토닌성 환각제는 다양한 세로토닌 수용체, 특히 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 및 5-HT_{2C}에 대해 각기 다른 결합 친화도 및 활성화 효능을 가지며, 이들의 활동은 모노아민 수송체 및 미량 아민 관련 수용체와 같은 다른 표적과의 상호 작용에 의해 조절될 수도 있다.
- [0129] 특정 정신 장애에 LSD, 실로시빈 및 DMT (샤머니즘 양조주 아야와스카 사용)와 같은 세로토닌성 환각제를 사용한 최근 발표된 임상 연구는 이 화합물이 현재 특정 정신 장애에 사용 가능한 치료법에 대한 대안을 제공할 수 있음을 시사한다. 그러나, 이 화합물이 우울증 증상을 앓고 있는 환자에게 조증을 유발할 수 있다는 보고가 있으며, 이는 BD 환자 치료에 이 화합물을 사용하는 것을 불가능하게 만들 수 있다.
- [0130] 예를 들어, Lake 등 (Lake, C. R., Stirba, A. L., Kinneman, R. E. Jr, Carlson, B., Holloway, H. C., 1981. Mania associated with LSD ingestion. *American Journal of Psychiatry*. 138(11):1508-9)은 LSD 또는 LSD 유사체를 섭취한 후 조증 발작을 겪은 환자에 대해 보고한다. 이 환자는 LSD 중독의 급성 증상을 보였고, 이 증상은 해소되었지만 약 3주 후에 정신병적 규모의 전형적인 조증 발작이 뒤따랐다. Hendin 및 Penn (Hendin, H.M., Penn, A. D., 2021. An episode of mania following self-reported ingestion of psilocybin mushrooms in a woman previously not diagnosed with bipolar disorder: A case report. *Bipolar Disorders* 23(4):1-3)은 자가 보고된 실로시빈 버섯 섭취 후 발생한 조증 발작에 대해 보고한다. Szmulewicz 등 (Szmulewicz, A. G., Valerio, M. P., and Jose M Smith, J. M., 2015. Switch to mania after ayahuasca consumption in a man with bipolar disorder: a case report. *International Journal of Bipolar Disorders* (2015) 3:4)은 양극성 장애를 앓고 있는 한 남자가 DMT가 포함된 맥주인 아야와스카를 섭취한 후 조증으로 전환된 사례에 대해 보고한다.
- [0131] 추가 사례 보고는 Brown, T., Shao, W., Ayub, S., Chong, D., & Cornelius, C. (2017)에서 찾을 수 있다. A Physician's attempt to self-medicate bipolar depression with N, N-dimethyltryptamine (DMT). *Journal of Psychoactive Drugs*, 49(4), 294-296.
- [0132] 발명자들은 특히 BD 환자를 치료할 때 조증이나 경조증의 유도를 피하거나 적어도 조증이나 경조증 유도 위험을 줄이기 위해 투여되는 화합물을 적절히 선택해야 하며, 바람직하게는 특정 투약 요법으로 투여해야 한다고 생각했다.
- [0133] 발명자들은 5-메톡시-N,N-디메틸트립타민 (5-MeO-DMT)을 양극성 장애 및 그 다양한 양태를 치료하는 데 사용하기에 특히 흥미로운 환각제로 식별했다. 5-MeO-DMT는 다른 환각제 화합물과는 다른 독특한 약리학적 특성을 가지고 있다.
- [0134] 5-MeO-DMT는 강력하고 빠르게 작용하는 자연 발생 세로토닌 (5-HT) 작용제로, 5-HT_{1A} 및 5-HT_{2A} 수용체 모두에서 작용하며, 기타 고전적 환각제에 비해 5-HT_{1A} 수용체 하위 유형에 대한 친화도가 더 높다.
- [0135] 실시예 섹션에서 더 자세한 억제 상수 (K_i 값)는 실로신 (실로시빈의 흡수 후에 형성된 실로시빈의 탈인산화 형태), DMT 및 5-MeO-DMT에 대해 사후 인간 뇌의 해마에 위치한 5-HT_{1A} 수용체에서 각각, 48, 38 및 1.80 nM 미만이다. 따라서, 5-MeO-DMT는 5-HT_{1A} 수용체에 대해 높은 친화도를 나타내고 실로신 및 DMT는 중간 정도의 친화도를 나타낸다. 실로신, DMT 및 5-MeO-DMT에 대한 억제 상수 (K_i 값)은 사후 인간 뇌의 전두엽 피질에 위치한 5-HT_{2A} 수용체에서 각각, 37, 117 및 122 nM이다. 따라서, 5-HT_{2A} 수용체에 대해 실로신은 중간/강한 친화도를 나타내고 DMT 및 5-MeO-DMT는 비교적 약한 친화도를 나타낸다.
- [0136] 이전에 언급한 다른 정신 활성 화합물과 관련하여, 5-MeO-DMT는 5-HT_{1A} 수용체에 대한 향상된 친화도를 보이며, 여기서 강력한 작용제로 작용한다. 실로신 및 DMT의 경우, 5-MeO-DMT에 비해, 5-HT_{2A} 결합의 기여도가 증가하며, 후자는 세 화합물 중 5-HT_{2A}에 대한 5-HT_{1A}에 대한 가장 큰 차등 친화도를 나타낸다. 따라서, 5-HT_{1A} 결합은 다른 두 화합물과 비교하여 5-HT_{2A} 결합에 비해 5-MeO-DMT의 전반적인 효과에서 훨씬 더 큰 역할을 한다.
- [0137] 5-HT_{1A} 작용제는 충동성과 공격성을 감소시키는 반면, 5-HT_{2A} 작용제는 이러한 동일한 특성의 단기적 증가를 초래할 수 있다고 보고되었다. 더욱이, 도파민 시스템은 조증에 기여하는 것으로 밝혀졌으며, 도파민 드라이브 증가는 조증과 관련이 있다. LSD, 실로시빈 및 DMT 모두 5-MeO-DMT에 비해 다양한 도파민 수용체에 대한 친화도가 증가했다.

- [0138] LSD, 사이로비신 또는 DMT와 같은 다른 환각제와 비교했을 때, 5-MeO-DMT는 우울증 에피소드를 특징으로 하는 장애, 예를 들어, 주요 우울 장애 (MDD), 산후 우울증 (PPD), 지속성 우울 장애, 계절성 정서 장애 및 양극성 장애 (BD), 예를 들어 양극성 I 장애 및 양극성 II 장애; 정신병 장애, 예를 들어 정신분열증; 또는 성격 장애, 예를 들어 분열형 성격 장애를 포함하는 정신 또는 신경계 장애를 앓고 있는 환자에게 조증 또는 경조증을 유발할 유의한 위험 없이 바람직하게는 본원에 설명된 투약 계획을 사용하여 투여될 수 있다. 이러한 정신 또는 신경계 장애를 앓고 있는 환자는 본 발명에 따라 치료받으면 치료로 인해 발생하는 조증 또는 경조증을 경험하지 않는다.
- [0139] 또한, 항정신성 물질 사용과 관련된 치료로 인한 조증이나 경조증에 대한 보고는 해당 화합물 (예를 들어, DMT/아야와스카, 실로시빈, LSD)이 대량으로 사용되었음을 시사하는 것으로 나타났다.
- [0140] 발명자들은 5-MeO-DMT를 순차적으로 상향 조절하는 접근법을 사용해 과도한 용량 투여의 위험성과 그에 따른 부작용 가능성을 크게 줄였다.
- [0141] 더 나아가, 항우울제에 의한 고립된 경조증의 유도는 치료 저항성 우울증 (TRD)을 앓고 있는 환자에서 보고되었다 (Bader, Cynthia D., and David L. Dunner. "Antidepressant-induced hypomania in treatment-resistant depression." *Journal of Psychiatric Practice* 13.4 (2007): 233-237). 그러나 TRD 환자에서 최근에 마무리된 5-MeO-DMT 임상 시험에서는 경조증 유도의 증거가 나타나지 않았다.
- [0142] 5-MeO-DMT는 다른 환각제보다 더 빠르게, 즉 감정적 관점의 변화로 특징지어지는 경험인 "자아 상실"로 설명되는 최고 경험을 유도할 수 있으며, 이는 종종 압도적인 "우주와의 일체감"으로 절정에 달하고 급성 환각 효과의 지속 기간이 짧다 (경구 실로시빈 및 경구 LSD의 경우 수 시간인데 비해 정맥 주사 후 5 내지 30분). 5-MeO-DMT의 이러한 특징은 5-MeO-DMT 치료시 휴식 상태 네트워크 (RSN) 활동의 특정 변화로 설명할 수 있는 향상된 치료적 프로필과 관련이 있다.
- [0143] 특히, 여러 RSN 중 하나인 기본 모드 네트워크는 기능적 MRI를 통해 비정상적인 연결성이 확인된 여러 정신 장애에 연루되었다. 이는 양극성 장애에서 발견되었지만 (Chai 등 2011, Wang 등 2016), 양극성 우울증과 단극성 우울증을 구별하는 것으로 보이는 여러 추가 RSN (Rai, 2021) 및/또는 대뇌피질 변연계 연결성 (예를 들어, 전두엽 피질과 편도체 사이 (de Almeida 2009)) 여러 구별되는 연결 패턴과 함께 발견되었다. 양극성에서 DMN과 다른 RSN이 관여하는 것은 단극성과 다르지만, 최근 임상 시험에서 이상 연결성이 나타나고 BD 관련 증상이 개선되고 유도된 조울증이 발생하지 않는다는 점을 감안할 때 발명자들은 5-MeO-DMT가 본원에 설명된 대로 투여된다면 특히 양극성 장애 치료에 적합하다는 결론을 내렸다.
- [0144] 수면 장애, 정신 운동 지연 (에너지와 활동 감소 및 동기 감소), 부정적 사고 (무가치함; 무력감 및 절망감; 죄책감), 불안, 인지 기능 장애 (집중력 및 기억력 저하) 및 사회적/감정적 소외 또는 분리 (쾌락상실, 감정적 소외 및 정서적 침체)와 같은 양극성 장애의 다양한 양태가 개선될 수 있다. 질환의 개선 가능한 추가 양태는 자살성 사고 및 혼합 증상 (정신병 증상; 과민성; 불안정성; 운동 의욕 증가; 발화 증가; 동요)을 포함한다. 달성할 수 있는 개선은 임상적으로 관련 있는 척도에 반영된다.
- [0145] LSD, 사이로비신 또는 DMT와 같은 다른 환각제에 비해, 5-MeO-DMT는 본원에 설명된 투약 계획 및 투여 경로를 사용하여 조증이나 경조증을 유발할 유의한 위험 없이 BD 환자에게 투여할 수 있다.
- [0146] 더욱이, 5-MeO-DMT는 수용체에 대해 높은 친화도를 나타내는 5-HT7 수용체 작용제이다. 발명자들은 재조합 인간 5-HT7 수용체, 방사성 리간드인 [³H]LSD 및 비특이적 결합을 추정하기 위한 세로토닌을 사용하여, 2.3 nM의 K_i를 결정했다.
- [0147] 따라서, 위에서 논의한 5-HT1A 및 5-HT2A 수용체 외에도, 5-MeO-DMT는 또한 5-HT7 수용체와 상호 작용한다. 5-MeO-DMT는 이 수용체에 대해 작용제로 작용하고 높은 (나노몰) 결합 친화도를 보인다.
- [0148] 5-HT7 수용체는 신경발생, 시냅스발생 및 수상돌기 가지 형성에 역할을 한다. 그것은 무엇보다도 학습 및 기억과 같은 중추 과정, 수면 조절 및 일주기 리듬 및 통각과 관련이 있다.
- [0149] 5-HT7 수용체는 특히 척수, 중심핵, 시상, 시상하부 상핵을 포함하는 시상하부, 해마, 전전두엽 피질, 선조체 복합체, 편도체 및 소뇌의 푸르키네 신경 세포에서 발견된다.
- [0150] 시상하부 상핵은 일주기 타이밍 시스템의 중심 페이스메이커이다. 그것은 다양한 뇌 영역에서 일주기 리듬을 조정한다. 이 조정이 중단되면 질환 상태, 특히 수면 장애를 수반하는 질환 상태가 초래된다. 수면 장애를 앓고

있는 환자에서 휴식 상태 기능적 연결성 분석은 시상하부 상핵과 기본 모드 네트워크 내의 영역 간의 기능적 연결성 변화를 드러낸다.

- [0151] 시상하부 상핵에서 5-HT7 수용체의 발현은 수면/각성 주기를 조절하는 수용체의 기능에 상응한다. 발명자들은 이것이 수용체에 작용하는 5-MeO-DMT에 의한 수면 장애로 고통받는 환자를 치료할 수 있다고 생각한다.
- [0152] 발명자들은 5-MeO-DMT의 약리학적 효과의 하나의 매개체로서 5-MeO-DMT의 5-HT7 수용체에 대한 결합은 네트워크의 기능적 연결성 '재설정'과 신경 가소성 효과에 관여하고, 수면 장애를 앓고 있는 환자의 치료에서 5-MeO-DMT의 유의한 효과에 기여한다고 생각한다.
- [0153] 발명자들은 5-MeO-DMT의 5-HT7 수용체뿐만 아니라 5-HT1A 수용체에 대한 결합은 5-MeO-DMT가 미치는 효과의 두 매개체로서, 네트워크의 기능적 연결성 "재설정"과 신경가소성 효과를 포함하여, 인지 기능 장애, 불안, 정신 운동 지연, 부정적 사고 또는 사회적/감정적 소외와 같은 다른 증상이나 병태를 앓고 있는 환자에게도 유의한 효과를 얻을 수 있다고 추가로 생각한다. 이는 본원에 언급된 연구에서 입증된 임상 결과에 의해 뒷받침된다.
- [0154] 5-MeO-DMT의 또 다른 특징은 이의 짧은 반감기이다.
- [0155] 5-MeO-DMT는 주로 모노아민 산화효소 A를 매개로 하는 탈아민화 경로를 통해 불활성화되고, 시토크롬 P450 2D6 (CYP2D6) 효소에 의해 O-탈메틸화된다.
- [0156] 발명자들은 5-MeO-DMT의 약동학적 특성을 조사하였고 흡입된 5-MeO-DMT의 빠른 흡수 및 분포를 관찰하였으며, 투약 중과 직후에 최대 농도와 약리학적 효과가 관찰되었다.
- [0157] 흡입 후 5-MeO-DMT의 약동학적 특성에 대한 분석은 혈장 농도가 매우 빠르게 감소함을 나타낸다. 투여 10분 후 이미, 농도가 Cmax의 10% 이하로 떨어지고; 2시간 후, Cmax의 1% 이하가 되며; 3시간 후, 혈장에서 5-MeO-DMT가 더 이상 검출되지 않는다. 이는 테스트된 전체 용량 범위 (6 mg, 12 mg, 18 mg)에 적용된다. 1 내지 4시간의 시간 범위 내에서 반복 투여해도 축적이 관찰되지 않는다. 본원에 개시된 상향적정은 축적으로 이어지지 않으므로 예를 들어, 투여 후 10분, 2시간, 또는 3시간과 같이 혈장 농도가 높아지지 않는다.
- [0158] 5-MeO-DMT의 특성으로 인해 이 화합물은 양극성 II 장애와 같은 BD 치료에 특히 적합하며, 특히 현재 주요 우울증을 앓고 있는 환자에게 효과적이다.
- [0159] 5-MeO-DMT의 특성은 또한 아래에서 더 자세히 논의되는 것처럼 특정 복용량 요법을 가능하게 한다.
- [0160] 본 발명에 따르면, 5-MeO-DMT 및 약학적으로 허용 가능한 염의 동위원소 변형체도 사용될 수 있다. 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 사용이 언급될 때, 동위원소 변형체의 사용도 고려된다.
- [0161] 이러한 변형체는 특히 5-MeO-DMT의 중수소화 형태 및 이러한 형태의 약학적으로 허용 가능한 염이다.
- [0162] 5-MeO-DMT의 중수소화 형태는 이 동위 원소의 자연적 존재비를 기준으로 예상한 것보다 중수소 함량이 더 높은 형태이다.
- [0163] 5-MeO-DMT의 중수소화 형태는 특히 하나 이상의 정의된 수소 위치에 중수소가 도입된 형태이다.
- [0164] 5-MeO-DMT의 중수소화 형태의 예는 제한 없이, 1-중수소-2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-N,N-디메틸에탄아민, 1,1-이중수소-2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-N,N-디메틸에탄아민, 1,1,2,2-사중수소-2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-N,N-디메틸에탄아민, 및 N,N-디메틸-2-[5-(삼중수소메톡시)-1H-인돌-3-일]에탄아민을 포함한다.
- [0165] 추가 예는 N-결합 메틸 그룹의 하나 이상의 수소 위치에 중수소가 도입된 5-MeO-DMT 형태를 포함한다. 추가 예는 하나 이상의 중수소 원자가 인돌 고리 시스템의 수소 원자를 대체하는 5-MeO-DMT 형태를 포함한다. 또한, 상기 치환 패턴의 조합도 고려된다는 점에 유의한다.
- [0166] 이들 화합물의 제조 방법은 당업계에 공지되어 있다.
- [0167] 본 발명에 따르면, 5-MeO-DMT의 중수소화 형태의 혼합물, 하나 이상의 중수소화 형태와 중수소화되지 않은 5-MeO-DMT의 혼합물, 5-MeO-DMT의 중수소화 형태의 약학적으로 허용 가능한 염, 이러한 염의 혼합물뿐만 아니라 중수소화 및 중수소화되지 않은 5-MeO-DMT의 염의 혼합물도 사용될 수 있다.
- [0168] 추가로 본 발명에 따르면, 중수소화된 5-MeO-DMT 및 중수소화된 5-MeO-DMT의 염은 해당 비중수소화된 형태의 양과 동일한 몰 수로 사용된다.
- [0169] 본 발명에 따르면, 5-MeO-DMT의 전구약물 및 이러한 전구약물의 약학적으로 허용 가능한 염도 사용될 수 있다.

5-MeO-DMT의 이러한 전구약물은 대사적으로 5-MeO-DMT로 전환될 수 있다. 따라서, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 사용이 언급될 때, 이는 5-MeO-DMT 전구약물 또는 이의 염으로 대체될 수 있다.

[0170] 적절한 전구약물에서, 인돌 모이어티의 1번 위치에 있는 수소가 유기 모이어티로 치환되는데 이는 투여 후 분리될 수 있다.

[0171] 적합한 유기 모이어티의 예는 $-C(O)OR^1$, $-C(O)R^2$, $-CH(R^3)OR^4$, $-C(O)OCH(R^3)OC(O)R^4$, $-C(O)OCH(R^3)OC(O)OR^4$, $-CH(R^3)C(O)R^4$, $-CH(R^3)OC(O)R^4$, $-CH(R^3)OC(O)OR^4$ 이고, 여기서 각각의 R^1 , R^2 , R^3 , 및 R^4 는 독립적으로 수소, 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 치환되거나 치환되지 않는다.

[0172] 유기 모이어티의 바람직한 예는 $-CH(R^3)OC(O)R^4$ 및 $-C(O)OR^1$ 이고, 여기서 R^1 , R^3 , 및 R^4 는 위에서 정의한 바와 같다.

[0173] 특히 상기 구조를 가진 전구약물은 약학적으로 허용 가능한 염의 형태로도 사용될 수 있다.

[0174] 전구약물의 구체적인 예는 5-MeO-DMT 카르복시-이소프로필 발리네이트이며, 이는 바람직하게는 염 형태이며, 특히 디트리플루오로아세테이트(1-(((S)-2-아미노-3-메틸부타노일)옥시)-2-메틸프로필 3-(2-(디메틸아미노)에틸)-5-메톡시-1H-인돌-1-카르복실레이트 디-트리플루오로아세테이트) 및 5-MeO-DMT 메틸 피발레이트 (3-(2-(디메틸아미노)에틸)-5-메톡시-1H-인돌-1-일) 메틸 피발레이트)이다.

[0175] 본원에 논의된 바와 같은 전구약물의 제조 방법은 당업계에 공지되어 있다.

[0176] 본 발명에 따르면, 10 mg/kg의 용량으로 경구 투여한 후의 수컷 스프라그-다우리 (SD) 랫트에서 측정된 대사산물 5-MeO-DMT의 T_{max} 값은 반응 시간은 바람직하게는 1시간 이하, 더욱 바람직하게는 0.7시간 이하, 특히 0.5시간 이하이다.

[0177] 추가로 본 발명에 따르면, 5-MeO-DMT의 전구약물 및 5-MeO-DMT의 전구 약물의 염은 해당 비전구약물 형태의 양과 동일한 몰 수로 사용된다.

[0178] **환자**

[0179] 본 발명에 따라 치료되는 환자는 공인된 의료 관행에 따라 면허가 있는 전문가에 의해 양극성 장애로 진단된다. 진단은, 예를 들어, 미국 정신과 협회에서 발행한 정신 장애 진단 및 통계 편람 - 제5판 (DSM-5)에 따라 이루어질 수 있다.

[0180] 한 양태에서, 환자는 양극성 II 장애로 진단된다. 다른 양태에서, 환자는 양극성 I 장애로 진단된다.

[0181] 전형적으로, 양극성 II 장애 또는 양극성 I 장애로 진단받은 환자는 현재 주요 우울증을 앓고 있다.

[0182] 현재 주요 우울증 에피소드의 심각도는 몽고메리-아스버그 우울증 평가 척도 (MADRS)를 사용하여 평가할 수 있다. 환자는 총점이 19점 이상, 예를 들어 24점 이상, 특히 37점 이상일 수 있다.

[0183] 대안적으로 또는 이에 더하여, 환자는 양극성 우울증 평가 척도 (BDRS) 총점이 19점, 예를 들어 24점 이상, 특히 37점 이상일 수 있다.

[0184] 추가로 대안적으로 또는 이에 더하여, 환자는 해밀턴 우울증 평가 척도 (HAM-D) 총점이 19점; 예를 들어 24점 이상, 특히 37점 이상일 수 있다.

[0185] 환자는 치료 저항성 질환을 앓을 수 있다. 치료 저항성은 환자가 적어도 두 번의 적절한 치료 과정 이후에도 적절한 개선이 없었음을 의미한다. 특히 환자는 적어도 두 번의 적절한 치료 과정 이후에도 적절한 개선이 없었으며, 두 과정 중 적어도 하나는 약물 치료였다; 예를 들어, 환자는 적어도 두 번의 적절한 약물 치료 과정 이후에도 적절한 개선이 없었다. 특히 이전 치료 과정 중 적어도 두 과정은 현재 우울증 에피소드에서 시행되었다.

[0186] 본 발명에 따라 치료되는 주요 우울증 환자는 일반적으로 영 조증 평가 척도 (YMRS) 총점이 8 이하일 것이다.

[0187] **BD 양태의 치료**

[0188] 위에서 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 치료는 양극성 장애의 다양한 양태를 다룬다.

[0189] 이는 수면 장애, 정신 운동 지연 (에너지와 활동 감소 및 동기 감소), 부정적 사고 (무가치함; 무력감 및 절망

감; 죄책감), 불안, 인지 기능 장애 (집중력 및 기억력 저하) 및 사회적/감정적 소외 또는 분리 (쾌락상실, 감정적 소외 및 정서적 침체)를 포함한다.

- [0190] 치료는 또한 자살성 사고를 억제한다. 나아가, 치료는 혼합 증상 (정신병 증상; 과민성; 불안정성; 운동 의욕 증가; 발화 증가; 동요)을 개선한다.
- [0191] 양극성 장애를 앓고 있는 환자의 본 발명에 따른 치료는 전형적으로 위에 나열된 양태 중 하나 이상을 다룰 것이다. 치료는 전형적으로 위의 양태 중 여러 개 또는 전부에서 임상적 반응을 가져오고, 그에 따른 전반적인 개선을 가져올 것이다.
- [0192] 본 발명에 따르면 상기 양태는 양극성 장애와 무관하게 발생하는 경우 예를 들어 다른 정신 질환의 맥락에서 치료될 수도 있다. 임상 반응은 환자가 양극성 장애로 진단받았는지 여부와 무관하게 달성될 수 있다.
- [0193] 본 발명에 따른 치료는 질환의 양태를 감소 또는 제거 (또는 개선 또는 제거)한다. 본원에서 사용되는 바와 같이 양태가 BDRS 척도에서 평가되는 경우, 치료 후 적어도 1점 개선 (감소)되거나 환자가 완전 완화 (제거) 상태인 것을 의미하며, 즉, 해당 양태는 0점이다.
- [0194] MADRS 척도로 양태를 평가한 경우, 치료 후 적어도 1점 개선 (감소)되거나 환자가 완전 완화 (제거) 상태인 것을 의미하며, 즉, 해당 양태는 0점이다.
- [0195] BPRS 척도로 양태를 평가한 경우, 치료 후 적어도 1점 개선 (감소)되거나 환자가 완전 완화 (제거) 상태인 것을 의미하며, 즉, 해당 양태는 1점이다.
- [0196] 임상 반응은 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수의 감소로 반영될 수 있다. 본 발명에 따르면, CGI-S 점수의 감소는 CGI-S가 적어도 1만큼 감소되었음을 의미한다. 바람직하게는, CGI-S가 적어도 2만큼 감소 및/또는 점수 0으로 감소된다. CGI-S가 적어도 3 만큼 감소 및/또는 점수 0으로 감소되는 것이 특히 바람직하다.
- [0197] BD를 앓고 있는 환자에서 5-MeO-DMT의 임상적 적용을 더욱 뒷받침하기 위해 발명자들은 정신 질환으로 인해 치료받는 환자에서 5-MeO-DMT 사용과 관련된 임상 데이터를 평가하고 양극성 장애 환자에서도 전형적으로 관찰되는 질환 양태에서 특별한 개선을 확인했다. 발명자들은 특히 BD의 특징인 다양한 증상과 증상 조합의 개선을 확인했다.
- [0198] 데이터는 치료 저항성 우울증 (TRD; 아래의 실시예 섹션 참조)으로 진단받은 환자의 치료에 5-MeO-DMT를 사용하는 것을 조사하는 최근 완료된 임상 시험에서 나온 것이다. TRD는 BD와 다른 병태이지만, 발명자들은 아래에서 자세히 논의한 대로, 시험에서 이루어진 특정 임상적 관찰이 BD에 대한 치료법을 고안하는 데 관련이 있다고 결정했다.
- [0199] 임상 시험에서, 5-MeO-DMT는 흡입을 통해 투여되었다 (아래의 실시예 섹션에서 더 자세히 설명됨). 환자는 다른 그룹으로 배정되었다. 본 발명의 맥락에서, 단일 12mg 용량을 투여받은 그룹과 환자가 보고한 환각 경험의 강도에 따라 단일 일 내에 여러 단계의 증량 용량 (6 mg, 12 mg 및 18 mg)을 허용하는 일일 개별 투여 요법 (IDR)을 시행한 그룹이 관심 대상이다.
- [0200] 수집된 데이터는 몽고메리-아스버그 우울증 평가 척도 (MADRS) 및 간단 정신과적 평가 척도 (BPRS)를 포함하는 여러 척도에 대한 치료 환자 평가를 포함한다. 시험의 초점은 전반적인 MADRS 점수의 개선을 통해 치료 효능을 입증하는 것이었지만, 발명자들은 다양한 평가 척도를 구성하는 항목에 초점을 맞추었고 이러한 하위 점수 항목 중 여러 개와 위에 설명된 증상 사이에 겹치는 부분이 BD 환자에서 특히 주목할 만한 것으로 나타났다. 모집된 코호트 내의 여러 환자가 이러한 하위 점수 항목 중 하나 이상에서 유의한 개선을 보였으며, 이는 5-MeO-DMT가 BD 환자, 특히 이러한 증상을 보이는 BD 환자를 치료하는 데 적합한 화합물이라는 발명자들의 발견을 확인하는 결과이다.
- [0201] 각 척도의 특정 하위 점수 항목은 아래에서 더 자세히 식별된다. 이러한 항목이 항상 위에 설명된 BD 관련 증상과 문자 그대로 일치하는 것은 아니지만, 발명자들은 이러한 항목과 해당 증상 사이에 존재하는 중복을 인식하고 이러한 항목에 대해 발견된 개선 사항이 BDRS와 같은 BD 특정 평가 척도에 명시적으로 포함된 관련 증상에 대한 개선으로 이어질 것이라고 결론지었다. 실제로, 이러한 증상과 BD의 연관성에 대한 문헌 내 지원의 정도를 감안할 때, 발명자들은 이러한 증상 중 하나 이상을 치료하는 효능이 5-MeO-DMT를 사용하여 치료한 BD 환자의 전반적인 결과에 유의한 개선을 가져올 것이라고 결론지었다.
- [0202] 5-MeO-DMT 투여를 통해 치료할 수 있는 양극성 장애, 특히 양극성 II 장애의 한 양태는 **수면 장애**이다. 5-MeO-

DMT는 BD 환자에게 투여하여 상기 환자의 수면의 질을 개선할 수 있다.

- [0203] Kaplan 등, Gottlieb 등 및 기타가 설명한 바와 같이, 양극성 장애를 앓고 있는 환자에게는 총 수면 시간의 변동성 (불면증/과수면증)과 일주기 리듬 이상을 포함한 수면 장애가 특히 나타났다.
- [0204] 기본 모드 네트워크 (DMN)와 수면 장애의 연관성이 추가로 제안되었다 (De Havas 등; Nie 등). 발명자들은 DMN과 수면 장애의 연관성과 적절한 투여 및 투약에 따른 5-MeO-DMT의 DMN에 대한 영향이 수면 조절 장애를 5-MeO-DMT로 치료할 수 있음을 나타낸다고 생각한다.
- [0205] 위에 언급된 5-MeO-DMT 투여와 관련된 임상 연구에서, 그 중에서도 불면증을 반영하는 MADRS 항목 "수면 감소"가 평가되었다.
- [0206] MADRS 항목 "수면 감소"는 건강할 때 대상체의 정상적인 패턴과 비교했을 때 수면 시간 또는 깊이가 감소한 경험을 나타낸다. 대상체가 평소처럼 잠을 잘 때는 0점을 부여한다. 2점은 잠드는 데 약간 어려움이 있거나 약간 감소하거나 가볍거나 불규칙한 수면을 나타낸다. 4점은 수면이 적어도 2시간 감소하거나 깨졌다는 것을 의미한다. 6점은 2시간 또는 3시간 미만의 수면을 의미한다.
- [0207] 개별화된 투약 요법을 받은 연구 그룹에서, 모든 8명의 환자에 대한 MADRS 항목 "수면 감소"에 대한 집계 점수는 기준선에서 25점이었다. 치료 후 1일차, 수면에 대한 치료의 영향을 평가하는 가장 빠른 시점에, 12점으로 감소하여 13점 또는 52%의 개선에 해당한다. 치료 7일차에, 9점으로 감소하였으며, 이는 16점 또는 64%의 개선에 해당한다.
- [0208] 12 mg 그룹에서, 모든 4명의 환자를 대상으로 한 MADRS 항목 "수면 감소"에 대한 집계 점수는 기준선에서 12점이었다. 치료 후 1일차에, 10점으로 감소하여 2점 또는 17%의 개선에 해당한다. 치료 7일차에, 6점으로 감소하여 6점 또는 50%의 개선에 해당한다.
- [0209] 따라서, 수면 장애와 특히 관련이 있는 척도 항목인, "수면 감소"의 점수가 현저히 개선된다. 발명자들은 5-MeO-DMT가 환자, 특히 BD와 같은 정신 질환을 앓고 있는 환자의 수면 장애를 치료하는 데 사용될 수 있다고 결론지었다.
- [0210] 따라서, 본 발명에 따르면, 수면 장애를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 치료하면 수면 장애가 감소하거나 제거된다.
- [0211] 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어, 약 24시간; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차 적어도 BDRS 항목 수면 장애의 점수에서 개선에 의해 반영될 수 있다.
- [0212] BDRS 항목의 수면 장애 점수 개선에 의해 반영되는 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 24시간 이내에 발생한다. BDRS 항목의 수면 장애 점수 개선에 의해 반영되는 바람직하게는 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더욱 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0213] 수면 장애가 수면 감소인 경우, 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어, 약 24시간; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차 적어도 MADRS 항목 수면 감소 점수의 개선에 의해 반영될 수 있다.
- [0214] MADRS 항목 수면 감소의 점수 개선에 의해 반영되는 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 24시간 이내에 발생한다. MADRS 항목 수면 감소의 점수 개선에 의해 반영되는 수면 장애의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더욱 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0215] 환자가 수면 장애를 앓고 있다면 수면 장애의 개선은 예를 들어, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 약 24시간 후; 7일차; 14일차 및/또는 28일차 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소로 반영된다.
- [0216] 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소로 반영되는 수면 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 24시간 이내에 발생한다.
- [0217] 임상적 전반적 인상 - 개선 (CGI-I) 점수 또는 환자 전반적 인상 - 개선 (PGI-I) 점수의 적어도 "매우 개선된"

점수로 반영되는 수면 장애의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 24시간 이내에 발생한다.

- [0218] CGI-S 점수 감소 또는 CGI-I 점수 또는 PGI-I 점수의 적어도 "매우 개선된" 점수로 반영되는 수면 장애의 개선은, 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더욱 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0219] 위에 표시된 바와 같이, 수면 장애는 BDRS의 항목이다. 더욱이 수면 장애는 또한 BD의 다른 양태에 영향을 미치기 때문에, 발명자들은 MADRS의 "수면 감소" 항목의 점수에서 관찰된 개선이 "수면 장애" BDRS 척도 항목의 점수에서 상관관계가 있는 개선을 가져올 뿐만 아니라, 추가적으로 BDRS 점수의 전반적인 개선에도 기여할 것이라고 결론지었다.
- [0220] 환자가 수면 장애를 앓고 있는 경우 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어, 약 24시간 후; 7일차; 14일차 및/또는 28일차 피츠버그 수면 질 지수 (PSQI) 전체 점수 개선에 의해 반영되고, 여기서 리콜 기간은 마지막 투여 후 급성 환각 경험이 가라앉은 시점부터 평가 시점까지이다.
- [0221] 환자가 수면 장애를 앓고 있는 경우 피츠버그 수면 질 지수 (PSQI) 전체 점수 개선에 의해 반영되는 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 24시간 이내에 발생하며, 여기서 리콜 기간은 마지막 투여 후 급성 환각 경험이 가라앉은 시점부터 평가 시점까지이다. PSQI 점수 개선에 의해 반영되는 수면 장애의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더욱 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0222] 5-MeO-DMT의 투여로 치료할 수 있는 양극성 장애, 특히 양극성 II 장애의 다른 양태는 **정신 운동 지연**, 즉, 에너지와 활동 감소 및 동기 감소의 조합이다. 정신 운동 지연은 개인의 사고 속도 저하와 신체 움직임 감소를 포함한다. 정신 운동 장애는 신체적 및 정서적 반응의 눈에 띄는 둔화를 일으킬 수 있다. 정신 운동 지연은 양극성 장애를 앓고 있는 환자에서 발견되었다. 5-MeO-DMT는 BD 환자에게 상기 환자의 정신 운동 지연을 줄이거나 제거하기 위해, 즉, 에너지와 활동 감소 및 동기 감소를 상쇄하기 위해 투여할 수 있다.
- [0223] 5-MeO-DMT 투여와 관련된 위에서 언급된 임상 시험에서, 그 중에서도 MADRS 항목 "나태함"이 평가되었다.
- [0224] "나태함"은 일상 활동을 시작하는 데 어려움이 있거나, 시작하고 수행하는 속도가 느린 것을 나타낸다.
- [0225] 0점은 시작하는 데 어려움이 거의 없고 느낌이 없음을 의미한다. 환자가 활동을 시작하는 데 어려움이 있는 경우 2점을 할당한다. 4점은 노력을 들여 수행하는 간단한 일상 활동을 시작하는 데 어려움이 있음을 의미한다. 환자가 도움 없이는 아무것도 할 수 없는 완전한 무기력증의 경우 6점을 할당한다.
- [0226] 이 MADRS 척도 항목은 특히 정신 운동 지연, 즉, 에너지와 활동 감소 및 동기 감소와 관련이 있다.
- [0227] 개별화된 투약 요법을 받는 연구 그룹에서, 모든 8명의 환자에 대한 MADRS 항목 "나태함"에 대한 집계 점수는 기준선에서 27점이었다. 2시간 후, 10점으로 감소하여 17점 또는 63%의 개선에 해당한다. 치료 후 1일차에, 5점으로 감소하여 22점 또는 81%의 개선에 해당한다. 치료 후 7일차에, 3점으로 감소하여 24점 또는 89%의 개선에 해당한다.
- [0228] 12 mg 그룹에서, 모든 4명 환자에 대한 MADRS 항목 "나태함"에 대한 집계 점수는 기준선에서 16점이었다. 2시간 후, 10점으로 감소하여 6점 또는 38%의 개선에 해당한다. 치료 후 1일차에, 0점으로 감소하여 16점 또는 100%의 개선에 해당한다. 치료 후 7일차에, 3점으로 감소하여 13점 또는 81%의 개선에 해당한다.
- [0229] 따라서, 정신 운동 지연, "나태함"과 특히 관련이 있는 척도 항목의 점수는 현저히 개선된다. 발명자들은 5-MeO-DMT가 정신 운동 지연 환자, 특히 BD와 같은 정신 질환을 앓고 있는 환자의 정신 운동 지연을 치료, 즉, 에너지와 활동 감소 및 동기 감소를 상쇄하는 데 사용될 수 있다는 결론을 내렸다.
- [0230] 따라서, 본 발명에 따르면, 정신 운동 지연을 앓고 있는 환자의 치료는 정신 운동 지연을 감소시키거나 제거한다. 치료는 에너지 및 활동 감소 및/또는 동기 감소를 개선하거나 제거한다.
- [0231] 정신 운동 지연의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간; 1일차, 예를 들어, 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 BDRS 항목 에너지 및 활동 감소 및/또는 동기 감소 개선에 의해 반영될 수 있다.

- [0232] BDRS 항목 에너지 및 활동 감소 및/또는 동기 감소 점수 개선에 의해 반영되는 정신 운동 지연의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. BDRS 항목 에너지 및 활동 감소 및/또는 동기 감소 점수 개선에 의해 반영되는 정신 운동 지연의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더욱 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0233] 대안적으로 또는 추가적으로, 정신 운동 지연의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간; 1일차, 예를 들어, 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 MADRS 항목 나태함 점수 개선에 의해 반영될 수 있다.
- [0234] MADRS 항목 나태함 점수 개선에 의해 반영되는 정신 운동 지연의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. MADRS 항목 나태함 점수 개선에 의해 반영되는 정신 운동 지연의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더욱 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0235] 정신 운동 지연을 앓고 있는 경우 정신 운동 지연 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 1일차, 예를 들어, 약 24시간 후; 7일차; 14일차 및/또는 28일차 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영된다.
- [0236] 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소로 반영되는 정신 운동 지연 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다.
- [0237] 임상적 전반적 인상 - 개선 (CGI-I) 점수 또는 환자 전반적 인상 - 개선 (PGI-I) 점수의 적어도 "매우 개선된" 점수에 의해 반영되는 정신 운동 지연 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다.
- [0238] CGI-S 점수 감소 또는 CGI-I 점수 또는 PGI-I 점수의 적어도 "매우 개선된" 점수에 의해 반영되는 정신 운동 지연 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더욱 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0239] 위에 표시된 바와 같이, "에너지 및 활동 감소" 및 "동기 감소"는 BDRS 항목이다. 더욱이 정신 운동 지연이 또한 BD의 다른 양태에 영향을 미치기 때문에, 발명자들은 MADRS "나태함" 항목의 점수에서 관찰된 개선이 "에너지 및 활동 감소" 및/또는 "동기 감소" BDRS 척도 항목의 점수에서 상관관계가 있는 개선을 가져올 뿐만 아니라, 추가적으로 BDRS 점수의 전반적인 개선에도 기여할 것이라고 결론지었다.
- [0240] 5-MeO-DMT 투여에 의해 치료될 수 있는 양극성 장애, 특히 양극성 II 장애의 추가 양태는 **부정적 사고**이며, 이는 무가치함; 무력감 및 절망감; 및 죄책감을 포함한다. 5-MeO-DMT는 BD 환자에게 투여하여 상기 환자에서 이러한 증상을 감소시키거나 제거할 수 있다.
- [0241] 비판주의, 무가치함 및 무력감 및 절망감이라는 느낌과 같은 증상은 양극성 장애를 앓고 있는 환자에서 발견되었다. 또한, BD 환자는 MDD 환자에 비해 병적, 과도하거나 부적절한 죄책감을 느끼기 쉽다고 보고되었다.
- [0242] 이러한 증상은 본원에서 부정적 사고로 함께 모여 있다.
- [0243] BD의 이 양태와 특히 관련이 있는 MADRS 척도 항목은 "비관적인 생각"으로, 이는 죄책감, 열등감, 자책, 죄악, 후회 및 과멸에 대한 생각을 나타낸다.
- [0244] 비관적인 생각이 없다면 0점을 할당한다. 실패, 자책 또는 자기 비하에 대한 생각이 변동하는 경우 2점을 할당한다. 점수는 지속적인 자기 비난 또는 확실하지만 여전히 합리적인 죄책감이나 죄에 대한 생각과 환자가 미래에 대해 점점 더 비관적인 것을 의미한다. 과멸, 후회 또는 구원받을 수 없는 죄에 대한 망상과 터무니없고 흔들리지 않는 자기 비난의 경우 6점을 할당한다.
- [0245] 개별화된 투약 요법을 받는 연구 그룹에서, 모든 8명 환자에 대한 MADRS 항목 "비관적인 생각"에 대한 집계 점수는 기준선에서 28점이었다. 2시간 후, 7점으로 감소하여 21점 또는 75%의 개선에 해당한다. 치료 후 1일차에, 4점으로 감소하여 24점 또는 86%의 개선에 해당한다. 치료 후 7일차에, 3점으로 감소하여 25점 또는 89%의 개선에 해당한다.
- [0246] 12 mg 그룹에서, 모든 4명 환자에 대한 MADRS 항목 "비관적인 생각"에 대한 집계 점수는 기준선에서 16점이었다. 2시간 후, 8점으로 감소하여 8점 또는 50%의 개선에 해당한다. 치료 후 1일차에, 7점으로 감소하여

9점 또는 56%의 개선에 해당한다. 치료 후 7일차에, 8점으로 감소하여 8점 또는 50%의 개선에 해당한다.

- [0247] 죄책감과 특히 관련이 있는 BPRS 항목은 "죄책감"이다. 이 항목은 과거 행동에 대한 과도한 우려나 후회와 관련이 있다. 가능한 점수는 다음과 같다:
- [0248] 1 - 죄책감 없음.
- [0249] 2 - 매우 경미함. 누군가 또는 무언가에 실패한 것에 대해 걱정하지만 몰두하지는 않음. 생각을 다른 문제로 쉽게 옮길 수 있음.
- [0250] 3 - 경미함. 누군가 또는 무언가에 실패한 것에 대해 걱정하고 약간 몰두함. 다른 사람들에게 죄책감을 표하는 경향이 있음.
- [0251] 4 - 중간. 죄책감, 잘못된 일, 무언가를 하거나 하지 않음으로써 다른 사람을 다치게 한 것에 대한 과도한 집착이 있지만, 다른 것에 쉽게 주의를 돌릴 수 있음.
- [0252] 5 - 중간 정도 심각함. 누군가 또는 무언가에 실패했다는 생각에 사로잡히면 다른 것에 주의를 돌릴 수 있지만 큰 노력이 필요. 망상이 아님.
- [0253] 6 - 심각함. 망상적 죄책감 또는 상황에 비해 매우 비이성적인 자책감. 중간 정도의 집착이 있음.
- [0254] 7 - 매우 심각함. 상황에 비해 지나치게 망상적인 죄책감이나 비이성적인 자책. 대상체는 죄책감에 매우 집착하며 다른 사람에게 망상을 폭로하거나 망상에 따라 행동할 가능성이 높음.
- [0255] 개별화된 투약 요법을 받는 연구 그룹에서, 모든 8명 환자에 대한 BPRS 항목 "죄책감"에 대한 집계 점수는 기준선에서 34점이었다. 3시간 후, 14점으로 감소하여 20점 또는 59%의 개선에 해당한다. 치료 후 1일차에, 11점으로 감소하여 23점 또는 68%의 개선에 해당한다. 치료 후 7일차에, 10점으로 감소하여 24점 또는 71%의 개선에 해당한다.
- [0256] 12 mg 그룹에서, 모든 4명 환자에 대한 BPRS 항목 "죄책감"에 대한 집계 점수는 기준선에서 18점이었다. 3시간 후, 9점으로 감소하여 9점 또는 50%의 개선에 해당한다. 치료 후 1일차에, 5점으로 감소하여 13점 또는 72%의 개선에 해당한다. 치료 후 7일차에, 5점으로 감소하여 13점 또는 72%의 개선에 해당한다.
- [0257] 따라서, 부정적 사고와 특히 관련이 있는 MADRS 척도 항목, "비관적인 생각"의 점수는 BPRS 항목 "죄책감"의 점수와 마찬가지로 현저히 개선된다. 발명자들은 5-MeO-DMT가 환자, 특히 BD와 같은 정신 질환을 앓고 있는 환자의 부정적 사고를 치료하는 데 사용될 수 있다고 결론지었다.
- [0258] 따라서, 본 발명에 따르면, 부정적 사고를 앓고 있는 환자의 치료는 부정적 사고를 감소시키거나 제거한다. 치료는 무가치함; 무력감 및 절망감; 및/또는 죄책감을 감소시키거나 제거한다.
- [0259] 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간; 1일차, 예를 들어, 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 BDRS 항목 무가치함; 무력감 및 절망감; 및/또는 죄책감의 점수 개선에 의해 반영될 수 있다.
- [0260] BDRS 항목 무가치함; 무력감 및 절망감; 및/또는 죄책감 점수 개선에 의해 반영되는 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. BDRS 항목 무가치함; 무력감 및 절망감; 및/또는 죄책감 점수 개선에 의해 반영되는 부정적 사고의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더욱 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0261] 대안적으로 또는 추가적으로, 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간; 1일차, 예를 들어, 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 적어도 MADRS 항목 비관적인 생각 점수 개선에 의해 반영될 수 있다.
- [0262] MADRS 항목 비관적인 생각 점수 개선에 의해 반영되는 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. MADRS 항목 비관적인 생각 점수 개선에 의해 반영되는 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더욱 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0263] 대안적으로 또는 추가적으로, 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간; 1일차, 예를 들어, 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 적어도 BPRS

항목 죄책감 점수 개선에 의해 반영될 수 있다.

- [0264] BPRS 항목 죄책감 점수 개선에 의해 반영되는 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. BPRS 항목 죄책감 점수 개선에 의해 반영되는 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더욱 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0265] 환자가 부정적 사고를 앓고 있는 경우 부정적 사고의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 후; 1일차, 예를 들어, 약 24시간 후; 7일차; 14일차 및/또는 28일차에 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된다.
- [0266] 적어도 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소로 반영되는 부정적 사고의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다.
- [0267] 임상적 전반적 인상 - 개선 (CGI-I) 점수 또는 환자 전반적 인상 - 개선 (PGI-I) 점수의 적어도 "매우 개선된" 점수로 평가되는 부정적 사고의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다.
- [0268] CGI-I 점수 또는 PGI-I 점수에서 CGI-S 점수 감소 또는 적어도 "매우 개선된" 점수로 반영되는 부정적 사고의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더욱 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0269] 위에 표시된 바와 같이, 무력감 및 절망감; 무가치함; 및 죄책감은 BDRS 항목이다. 부정적 사고가 더욱이 또한 BD의 다른 양태에 영향을 미치기 때문에, 발명자들은 MADRS의 "비관적인 생각" 항목 및 BPRS의 "죄책감" 항목의 점수에서 관찰된 개선이 "무가치함", "무력감 및 절망감" 및/또는 "죄책감" BDRS 척도 항목의 점수에서 상관관계가 있는 개선을 가져올 뿐만 아니라, 추가적으로 BDRS 점수의 전반적인 개선에도 기여할 것이라고 결론지었다. 예를 들어, BDRS 항목 "정신병 증상"은 기여 요인으로 강한 죄책감이라는 느낌을 포함한다.
- [0270] 5-MeO-DMT 투여에 의해 치료될 수 있는 양극성 장애, 특히 양극성 II 장애의 추가 양태는 **불안**이다. 5-MeO-DMT는 BD 환자에게 투여하여 상기 환자에서 불안감을 줄이거나 제거할 수 있다.
- [0271] 불안과 특히 관련이 있는 BPRS 항목은 "불안"이다. 이 항목은 보고된 우려, 긴장, 두려움, 공황 또는 걱정과 관련이 있다. 가능한 점수는 다음과 같다
- [0272] 1 - 불안 없음
- [0273] 2 - 매우 경미함. 대부분의 정상인에게는 평소보다 더 자주 발생하는 걱정이나 드문 걱정으로 인해 불편함을 느낀다고 보고함.
- [0274] 3 - 경미함. 자주 걱정하지만 다른 것에 쉽게 주의를 돌릴 수 있음.
- [0275] 4 - 중간. 대부분의 시간 동안 걱정하고 다른 것에 쉽게 주의를 돌릴 수 없지만 기능 장애는 없고 자율 신경계와 함께 가끔 불안하지만 기능 장애는 없음.
- [0276] 5 - 중간 정도 심각함. 자주, 하지만 매일은 아닌, 자율신경계와 동반되는 불안의 기간 또는 불안이나 걱정으로 인해 일부 기능 영역이 방해받음.
- [0277] 6 - 심각함. 자율신경계에 동반되는 불안이 매일 있지만 하루종일 지속되지 않거나 기능의 많은 영역이 불안이나 끊임없는 걱정으로 인해 방해받음.
- [0278] 7 - 매우 심각함. 자율신경계와 동반되는 불안이 하루종일 지속되거나 기능의 대부분 영역이 불안이나 끊임없는 걱정으로 인해 방해받음.
- [0279] 개별화된 투약 요법을 받는 연구 그룹에서, 모든 8명 환자에 대한 BPRS 항목 "불안"에 대한 집계 점수는 기준선에서 37점이었다. 3시간 후, 19점으로 감소하여 18점 또는 49%의 개선에 해당한다. 치료 후 1일차에, 16점으로 감소하여 21점 또는 57%의 개선에 해당한다. 치료 후 7일차에, 17점으로 감소하여 20점 또는 54%의 개선에 해당한다.
- [0280] 12 mg 그룹에서, 모든 4명 환자에 대한 BPRS 항목 "불안"에 대한 집계 점수는 기준선에서 25점이었다. 3시간 후, 11점으로 감소하여 14점 또는 56%의 개선에 해당한다. 치료 후 1일차에, 6점으로 감소하여 19점 또는 76%의

개선에 해당한다. 치료 후 7일차에, 6점으로 감소하여 19점 또는 76%의 개선에 해당한다.

- [0281] 발명자들은 5-MeO-DMT가 환자, 특히 BD와 같은 정신 질병을 앓고 있는 환자의 불안을 치료하는 데 사용될 수 있다고 결론지었다.
- [0282] 따라서, 본 발명에 따르면, 불안을 앓고 있는 환자를 치료하면 불안이 감소하거나 제거된다.
- [0283] 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 2시간; 1일차, 예를 들어, 약 24시간 후; 7일; 14일; 및/또는 28일차에 적어도 BDRS 항목 불안 개선에 의해 반영될 수 있다.
- [0284] BDRS 항목 불안 개선에 의해 반영되는 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. BDRS 항목 불안 개선에 의해 반영되는 불안의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더욱 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0285] 대안적으로 또는 추가적으로, 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간; 1일차, 예를 들어, 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 적어도 BPRS 항목 불안 개선에 의해 반영된다.
- [0286] BPRS 항목 불안 개선에 의해 반영되는 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. BPRS 항목 불안 개선에 의해 반영되는 불안의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더욱 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0287] 환자가 불안을 앓고 있다면 불안의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간; 1일차, 예를 들어, 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영된다.
- [0288] 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소로 반영되는 불안의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다.
- [0289] 임상적 전반적 인상 - 개선 (CGI-I) 점수 또는 환자 전반적 인상 - 개선 (PGI-I) 점수에서 적어도 "매우 개선된" 점수에 의해 반영되는 불안의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다.
- [0290] CGI-S 점수의 감소 또는 CGI-I 점수 또는 PGI-I 점수에서 적어도 "매우 개선된" 점수에 의해 반영되는 불안의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더욱 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0291] 위에 표시된 바와 같이, "불안"은 BDRS의 항목이다. 불안이 더욱이 또한 BD의 다른 양태에 영향을 미치기 때문에, 발명자들은 결론지었다 BPRS의 "불안" 항목에서 관찰된 개선은 "불안" BDRS 척도 항목에서 상관관계가 있는 개선을 가져올 뿐만 아니라, 추가적으로 BDRS 점수의 전반적인 개선에도 기여할 것이라고 결론지었다.
- [0292] 5-MeO-DMT 투여에 의해 치료될 수 있는 양극성 장애, 특히 양극성 II 장애의 추가 양태는 **인지 기능 장애**, 특히 집중력 장애이다. 5-MeO-DMT는 BD 환자에게 투여하여 상기 환자에서 인지 기능 장애, 특히 집중력 장애를 줄이거나 제거할 수 있다.
- [0293] 양극성 우울증 환자는 기억 및 실행 기능 영역에서 장애를 보이며, 단극성 우울증 환자에 비해 양극성 우울증 환자의 실행 기능이 더 나쁘다는 증거가 있다. 추가적으로, 양극성 환자는 이들의 정신 운동 지연에 인지적 요소가 있는 것으로 보고되었다.
- [0294] 집중력 및 기억력 저하와 특히 관련이 있는 MADRS 항목은 "집중력 장애"이다.
- [0295] 항목은 생각을 모으는 데 어려움이 집중력 부족으로 악화되는 것을 나타낸다. 환자가 집중하는 데 어려움이 없으면 점수는 0점이다. 생각을 모으는 데 가끔 어려움이 있는 경우 점수는 2점이다. 집중하고 생각을 유지하는 데 어려움이 있어 독서나 대화 능력이 저하되는 경우 점수는 4점이다. 환자가 큰 어려움 없이 독서나 대화할 수 없는 경우 점수는 6점이다.
- [0296] 개별화된 투약 요법을 받는 연구 그룹에서, 모든 8명 환자에 대한 MADRS 항목 "집중력 장애"에 대한 집계 점수는 기준선에서 30점이었다. 2시간 후, 11점으로 감소하여 19점 또는 63%의 개선에 해당한다. 치료 후 1일차에,

1점으로 감소하여 29점 또는 97%의 개선에 해당한다. 치료 후 7일차에, 9점으로 감소하여 21점 또는 70%의 개선에 해당한다.

- [0297] 12 mg 그룹에서, 모든 4명 환자에 대한 MADRS 항목 "집중력 장애"에 대한 집계 점수는 기준선에서 16점이었다. 2시간 후, 7점으로 감소하여 9점 또는 56%의 개선에 해당한다. 치료 후 1일차에, 2점으로 감소하여 14점 또는 88%의 개선에 해당한다. 치료 후 7일차에, 3점으로 감소하여 13점 또는 81%의 개선에 해당한다.
- [0298] 따라서, 집중력 및 기억력 저하와 특히 관련이 있는 척도 항목의 점수가 현저히 개선된다. 발명자들은 5-MeO-DMT가 환자, 특히 BD와 같은 정신 질환을 앓고 있는 환자의 집중력 및 기억력 저하를 치료하는 데 사용될 수 있다고 결론지었다.
- [0299] 따라서, 본 발명에 따르면, 인지 기능 장애를 앓고 있는 환자의 치료는 인지 기능 장애를 감소시키거나 제거한다. 치료는 집중력 및 기억력 저하를 감소시키거나 제거한다.
- [0300] 인지 기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간; 1일차, 예를 들어, 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 적어도 BDRS 항목 집중력 및 기억력 저하의 점수 개선에 의해 반영될 수 있다.
- [0301] BDRS 항목의 점수 집중력 및 기억력 저하 개선에 의해 반영되는 인지 기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. BDRS 항목의 점수 집중력 및 기억력 저하 개선에 의해 반영되는 인지 기능 장애의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더욱 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0302] 대안적으로 또는 추가적으로, 인지 기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간; 1일차, 예를 들어, 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 적어도 MADRS 항목 집중력 장애 점수 개선에 의해 반영될 수 있다.
- [0303] MADRS 항목 집중력 장애 점수 개선에 의해 반영되는 인지 기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. MADRS 항목 집중력 장애 점수 개선에 의해 반영되는 인지 기능 장애의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더욱 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0304] 환자가 인지 기능 장애를 앓고 있는 경우 인지 기능 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간; 1일차, 예를 들어, 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된다.
- [0305] 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소로 반영되는 인지 기능 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다.
- [0306] 임상적 전반적 인상 - 개선 (CGI-I) 점수 또는 환자 전반적 인상 - 개선 (PGI-I) 점수에서 적어도 "매우 개선된" 점수로 평가된 인지 기능 장애의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다.
- [0307] 인지 기능 장애, CGI-S 점수 감소 또는 CGI-I 점수 또는 PGI-I 점수에서 적어도 "매우 개선된" 점수로 반영되는 인지 기능 장애의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더욱 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0308] 위에 표시된 바와 같이, "집중력 및 기억력 저하"는 BDRS의 항목이다. 집중력 및 기억력 저하가 더욱이 또한 BD의 다른 양태에 영향을 미치기 때문에, 발명자들은 MADRS의 "집중력 장애" 항목의 점수에서 관찰된 개선은 "집중력 및 기억력 저하" BDRS 척도 항목의 점수에서 상관관계가 있는 개선을 가져올 뿐만 아니라, 추가적으로 BDRS 점수의 전반적인 개선에도 기여할 것이라고 결론지었다.
- [0309] 5-MeO-DMT 투여에 의해 치료될 수 있는 양극성 장애, 특히 양극성 II 장애의 추가 양태는 **사회적/감정적 소외 및 분리**이며, 그 증상은 쾌락상실, 감정적 소외 및 정서 상실을 포함한다. 5-MeO-DMT는 BD 환자에게 투여되어 상기 환자에서 사회적/감정적 소외 및 분리를 줄이거나 제거할 수 있다.
- [0310] 쾌락상실 (쾌락을 느낄 수 없는 증상)은 양극성 장애의 핵심 증상으로 지적되었다.

- [0311] 사회적/감정적 소외 및 분리와 특히 관련이 있는 척도 항목은 "감정 불능", "감정적 소외" 및 "둔화된 정서"이다. 첫 번째 항목은 MADRS에서 가져온 반면, 나머지 두 항목은 BPRS에 기록되어 있다.
- [0312] MADRS 항목 "감정 불능"은 주변 환경이나 일반적으로 즐거움을 주는 활동에 대한 관심이 감소한 주관적인 경험을 나타낸다. 상황이나 사람에게 적절한 감정으로 반응하는 능력이 감소한다.
- [0313] 0점은 주변 환경과 다른 사람에 대한 정상적인 관심을 나타내고, 2점은 일반적인 관심사를 즐길 수 있는 능력이 감소한 것을 나타낸다. 4점은 주변 환경에 대한 관심을 잃고 친구와 지인에 대한 감정을 잃은 경우에 해당된다. 6점은 감정적으로 마비되고, 분노, 슬픔 또는 즐거움을 느낄 수 없으며 가까운 친척과 친구에 대한 감정을 완전히 또는 고통스럽게 느끼지 못하는 경험을 반영한다.
- [0314] BPRS 항목 감정적 소외는 인터뷰 상황에서 환자가 감정적으로 관계를 맺는 능력의 부족과 관련이 있다. 가능한 점수는 다음과 같다:
- [0315] 1 - 감정적 소외 없음.
- [0316] 2 - 매우 경미함. 가끔씩 상대방의 의견을 말하지 않거나, 가끔씩 몰두해 보이거나, 어색하게 미소를 짓는 등 감정적 참여가 부족하지만, 대부분 시간 자연스럽게 조사관과 소통함.
- [0317] 3 - 경미함. 감정적 참여가 부족하여 상대방의 의견을 밝히지 않거나, 몰두해 있거나, 따뜻함이 부족하지만, 조사관이 접근하면 반응함.
- [0318] 4 - 중간. 대상체가 반응을 자세히 설명하지 않고, 눈을 마주치지 않으며, 조사관이 듣고 있는지 신경 쓰지 않는 듯하거나, 정신병적 내용에 몰두해 있을 수 있기 때문에 인터뷰에 감정적 접촉이 많이 나타나지 않음.
- [0319] 5 - 중간 정도 심각함. "4"와 동일하지만 인터뷰 대부분에서 감정적 접촉이 나타나지 않음.
- [0320] 6 - 심각함. 감정적 참여를 적극적으로 피함. 자주 무반응이거나 예/아니오로 대답함 (단순히 박해 망상 때문은 아님). 최소한의 영향으로만 반응함.
- [0321] 7 - 매우 심각함. 감정적 참여를 지속적으로 피함. 반응하지 않거나 예/아니오로 대답함 (단순히 박해 망상 때문은 아님). 인터뷰 중에 나가거나 아예 응답하지 않음.
- [0322] BPRS 항목 둔화된 정서는 얼굴, 목소리, 제스처의 감정 표현 범위가 제한적이고, 괴로운 주제를 논의할 때에도 현저한 무관심이나 무표정함을 나타낸다. 가능한 점수는 다음과 같다:
- [0323] 1 - 둔화된 정서 없음.
- [0324] 2 - 매우 경미함. 감정 범위는 약간 억제되거나 억제되지만 정상적인 범위 내에 있는 적절한 얼굴 표정과 음성 톤을 보인다.
- [0325] 3 - 경미함. 감정 범위가 전반적으로 감소, 억제 또는 소극적이며, 자발적이고 적절한 감정적 반응이 많지 않다. 음성 톤은 약간 단조롭다.
- [0326] 4 - 중간. 감정 범위가 눈에 띄게 감소하고, 환자는 감정을 보이지 않고, 미소 짓지 않으며, 가끔씩만 괴로운 주제에 반응한다. 음성 톤이 단조롭거나 자발적인 움직임이 눈에 띄게 감소한다. 감정이나 몸짓을 보여준 후 보통 둔화된 정서로 돌아간다.
- [0327] 5 - 중간 정도 심각함. 감정 범위가 매우 감소, 환자는 감정을 드러내지 않고, 미소 짓지 않으며, 고통스러운 주제에 최소한으로만 반응하고, 몸짓은 거의 없고, 얼굴 표정은 자주 바뀌지 않는다. 음성 톤은 대부분 단조롭다.
- [0328] 6 - 심각함. 감정 범위나 표현이 매우 적음. 대부분 말과 몸짓이 기계적임. 얼굴 표정이 변하지 않음. 대부분 음성 톤이 단조롭다.
- [0329] 7 - 매우 심각함. 감정 범위나 표현력이 거의 없고 움직임이 뻣뻣함. 음성 톤은 항상 단조롭다.
- [0330] 개별화된 투약 요법을 받는 연구 그룹에서, 모든 8명 환자에 대한 MADRS 항목 "감정 불능"에 대한 집계 점수는 기준선에서 36점이었다. 2시간 후, 12점으로 감소하여 24점 또는 67%의 개선에 해당한다. 치료 후 1일차에, 2점으로 감소하여 34점 또는 94%의 개선에 해당한다. 치료 후 7일차에, 6점으로 감소하여 30점 또는 83%의 개선에 해당한다.

- [0331] BPRS 항목 "감정적 소외"에 대한 집계 점수는 기준선에서 13점이었다. 3시간 후, 8점으로 감소하여 5점 또는 38%의 개선에 해당한다. 치료 후 1일차에, 8점으로 감소하여 5점 또는 38%의 개선에 해당한다. 치료 후 7일차에, 8점으로 감소하여 5점 또는 38%의 개선에 해당한다.
- [0332] BPRS 항목 "둔화된 정서"에 대한 집계 점수는 기준선에서 15점이었다. 3시간 후, 11점으로 감소하여 4점 또는 27%의 개선에 해당한다. 치료 후 1일차에, 8점으로 감소하여 7점 또는 47%의 개선에 해당한다. 치료 후 7일차에, 8점으로 감소하여 7점 또는 47%의 개선에 해당한다.
- [0333] 12 mg 그룹에서, 모든 4명 환자에 대한 MADRS 항목 "감정 불능"에 대한 집계 점수는 기준선에서 16점이었다. 2시간 후, 9점으로 감소하여 7점 또는 44%의 개선에 해당한다. 치료 후 1일차에, 1점으로 감소하여 15점 또는 94%의 개선에 해당한다. 치료 후 7일차에, 1점으로 감소하여 15점 또는 94%의 개선에 해당한다.
- [0334] 12 mg 그룹에서, BPRS 항목 "감정적 소외"에 대한 집계 점수는 기준선에서 13점이었다. 3시간 후, 11점으로 감소하여 2점 또는 15%의 개선에 해당한다. 치료 후 1일차에, 8점으로 감소하여 5점 또는 38%의 개선에 해당한다. 치료 후 7일차에, 6점으로 감소하여 7점 또는 54%의 개선에 해당한다.
- [0335] 12 mg 그룹에서 BPRS 항목 "둔화된 정서"에 대한 집계 점수는 기준선에서 11점이었다. 3시간 후, 8점으로 감소하여 3점 또는 27%의 개선에 해당한다. 치료 후 1일차에, 6점으로 감소하여 5점 또는 45%의 개선에 해당한다. 치료 후 7일차에, 5점으로 감소하여 6점 또는 55%의 개선에 해당한다.
- [0336] 따라서, 사회적/감정적 소외 및 분리와 특히 관련이 있는 척도 항목의 점수, 즉 MADRS 항목 "감정 불능", BPRS 항목 "감정적 소외" 및 BPRS 항목 "둔화된 정서"는 현저하게 개선된다. 발명자들은 5-MeO-DMT는 환자, 특히 BD와 같은 정신 질환을 앓고 있는 환자의 사회적/감정적 소외 및 분리를 치료하는 데, 즉, "사회적 참여 감소", "쾌락상실" 및/또는 "정서적 침체"를 상쇄하는데 사용될 수 있다고 결론지었다.
- [0337] 따라서, 본 발명에 따르면, 사회적/감정적 소외 및 분리를 앓고 있는 환자의 치료는 사회적/감정적 소외 및 분리를 감소시키거나 제거한다. 치료는 쾌락상실, 감정적 소외 및 정서적 침체 중 적어도 하나를 감소시키거나 제거한다.
- [0338] 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간; 1일차, 예를 들어, 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 적어도 BDRS 항목 쾌락상실, 감정적 소외 및/또는 정서적 침체 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0339] BDRS 항목 쾌락상실, 감정적 소외 및/또는 정서적 침체 점수 개선에 의해 반영되는 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. BDRS 항목 쾌락상실, 감정적 소외 및/또는 정서적 침체 점수 개선에 의해 반영되는 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더욱 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0340] 대안적으로 또는 추가적으로, 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간; 1일차, 예를 들어, 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 적어도 MADRS 항목 감정 불능 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0341] MADRS 항목 감정 불능 점수 개선에 의해 반영되는 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. MADRS 항목 감정 불능 점수 개선에 의해 반영되는 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더욱 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0342] 대안적으로 또는 추가적으로, 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간; 1일차, 예를 들어, 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 적어도 BPRS 항목 감정적 소외 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0343] BPRS 항목 감정적 소외 점수 개선에 의해 반영되는 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. BPRS 항목 감정적 소외 점수 개선에 의해 반영되는 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더욱 바람직하게는 적어도

도 28일까지 지속된다.

- [0344] 대안적으로 또는 추가적으로, 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간; 1일차, 예를 들어, 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 적어도 BPRS 항목 둔화된 정서 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0345] BPRS 항목 둔화된 정서 점수 개선에 의해 반영되는 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. BPRS 항목 둔화된 정서 점수 개선에 의해 반영되는 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더욱 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0346] 환자가 사회적/감정적 소외 및 분리를 앓고 있는 경우 사회적/감정적 소외 및 분리의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간; 1일차, 예를 들어, 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영된다.
- [0347] 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소로 반영되는 사회적/감정적 소외 및 분리의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다.
- [0348] 임상적 전반적 인상 - 개선 (CGI-I) 점수 또는 환자 전반적 인상 - 개선 (PGI-I) 점수에서 적어도 "매우 개선된" 점수로 평가되는 사회적/감정적 소외 및 분리의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다.
- [0349] CGI-S 감소 또는 CGI-I 점수 또는 PGI-I 점수에서 적어도 "매우 개선된" 점수로 반영되는 사회적/감정적 소외 및 분리의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더욱 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0350] 위에 표시된 바와 같이, "사회적 참여 감소", "쾌락상실" 및 "정서적 침체"는 BDRS의 항목이다. 사회적/감정적 소외 및 분리가 더욱이 또한 BD의 다른 양태에 영향을 미치기 때문에, 발명자들은 MADRS의 "감정 불능" 항목의 점수 및 BPRS의 "감정적 소외" 및 "둔화된 정서"의 점수에서 관찰된 개선이 "사회적 참여 감소", "쾌락상실" 및 /또는 "정서적 침체" BDRS 척도 항목의 점수에서 상관관계가 있는 개선을 가져올 뿐만 아니라, 추가적으로 BDRS 점수의 전반적인 개선에도 기여할 것이라고 결론지었다.
- [0351] 5-MeO-DMT 투여에 의해 치료될 수 있는 양극성 장애, 특히 양극성 II 장애의 추가 양태는 **자살성 사고**이다. 5-MeO-DMT는 BD 환자에게 투여하여 상기 환자에서 자살성 사고를 감소시키거나 제거할 수 있다.
- [0352] 상기 언급된 5-MeO-DMT의 투여와 관련된 임상 연구에서, 그 중에서도 MADRS 항목 "자살 생각"을 평가했다.
- [0353] "자살 생각"은 삶이 살 가치가 없다는 느낌, 자연사가 환영받을 것이라는 느낌, 자살 생각을 하는 것, 자살을 준비하는 것을 나타낸다. 자살 시도 자체가 이 MADRS 항목의 평가에 영향을 미쳐서는 안 된다.
- [0354] 0점은 환자가 삶을 즐긴다는 것을 의미한다. 환자가 삶에 지쳐 있거나, 덧없는 자살 생각만 있는 경우 2점을 할당한다. 4점은 환자가 죽는 것이 더 나을 것이라고 느끼고, 자살 생각이 흔하며, 자살이 가능한 해결책으로 여겨지지만 환자가 구체적인 계획이나 의도가 없는 경우를 의미한다. 환자가 자살에 대한 명확한 계획을 가지고 있거나, 적극적으로 제조하고 있는 경우 6점을 할당한다.
- [0355] 이 MADRS 척도 항목은 특히 자살성 사고와 관련이 있다.
- [0356] 개별화된 투약 요법을 받는 연구 그룹에서, 모든 8명 환자에 대한 MADRS 항목 "자살 생각"에 대한 집계 점수는 기준선에서 11점이었다. 2시간 후, 3점으로 감소하여 8점 또는 73%의 개선에 해당한다. 치료 후 1일차에, 1점으로 감소하여 10점 또는 91%의 개선에 해당한다. 치료 후 7일차에, 3점으로 감소하여 8점 또는 73%의 개선에 해당한다.
- [0357] 12 mg 그룹에서, 모든 4명 환자에 대한 MADRS 항목 "자살 생각"에 대한 집계 점수는 기준선에서 8점이었다. 2시간 후, 3점으로 감소하여 5점 또는 63%의 개선에 해당한다. 치료 후 1일차에, 5점으로 감소하여 3점 또는 38%의 개선에 해당한다. 치료 후 7일차에, 7점으로 감소하여 1점 또는 13%의 개선에 해당한다.
- [0358] 따라서, 자살성 사고와 특히 관련이 있는, "자살 생각" 척도 항목의 점수는 적어도 개별화된 투약 요법 환자의 경우 현저히 개선된다. 발명자들은 5-MeO-DMT가 환자, 특히 BD와 같은 정신 질환을 앓고 있는 환자의 자살성 사

고를 치료하는 데 사용될 수 있다고 결론지었다.

- [0359] 따라서, 본 발명에 따르면, 자살성 사고를 앓고 있는 환자의 치료는 자살성 사고를 감소시키거나 제거한다.
- [0360] 자살성 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간; 1일차, 예를 들어, 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 적어도 BDRS 항목의 자살성 사고 점수 개선에 의해 반영될 수 있다.
- [0361] BDRS 항목의 자살성 사고 점수 개선에 의해 반영되는 자살성 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. BDRS 항목의 자살성 사고 점수 개선에 의해 반영되는 자살성 사고의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더욱 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0362] 대안적으로 또는 추가적으로, 자살성 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간; 1일차, 예를 들어, 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 적어도 MADRS 항목 자살 생각 점수 개선에 의해 반영될 수 있다.
- [0363] MADRS 항목 자살 생각 점수 개선에 의해 반영되는 자살성 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. MADRS 항목 자살 생각 점수 개선에 의해 반영되는 자살성 사고의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더욱 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0364] 환자가 자살성 사고를 앓고 있는 경우 자살성 사고의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간; 1일차, 예를 들어, 약 24시간 후; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영된다.
- [0365] 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소로 반영되는 자살성 사고의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다.
- [0366] 임상적 전반적 인상 - 개선 (CGI-I) 점수 또는 환자 전반적 인상 - 개선 (PGI-I) 점수에서 적어도 "매우 개선된" 점수로 평가되는 자살성 사고의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다.
- [0367] CGI-S 점수의 감소 또는 CGI-I 점수 또는 PGI-I 점수에서 적어도 "매우 개선된" 점수로 평가된 자살성 사고의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더욱 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0368] 위에 표시된 바와 같이, 자살성 사고는 BDRS의 항목이다. 자살성 사고가 더욱이 또한 BD의 다른 양태에 영향을 미치기 때문에, 발명자들은 MADRS의 "자살 생각" 항목의 점수에서 관찰된 개선이 "자살성 사고" BDRS 척도 항목의 점수에서 상관관계가 있는 개선을 가져올 뿐만 아니라, 추가적으로 BDRS 점수의 전반적인 개선에도 기여할 것이라고 결론지었다.
- [0369] 5-MeO-DMT 투여에 의해 치료될 수 있는 양극성 장애, 특히 양극성 II 장애의 추가 양태는 혼합된 특징을 보이는 에피소드로, 환자는 위에서 논의한 우울 증상을 나타내지만 정신병 증상; 과민성; 불안정성; 운동 의욕 증가; 발화 증가, 및 동요와 같은 증상도 나타낼 수 있다. 이러한 추가적인 증상과 관련된 MADRS 항목은 내적 긴장감 (IDR 코호트에서 관찰된 2시간 후 58% 개선; 1일차 77% 개선; 7일차 54% 개선; 12mg 코호트에서 관찰된 2시간 후 85% 개선; 1일차 77% 개선; 7일차 62% 개선)을 포함하며, 이는 과민성 및 동요, 비판적인 생각 (죄책감이라는 느낌 또는 과멸적 망상으로 반영됨)과 관련이 있을 수 있으며, 이는 정신병 증상 (비관주의, 죄책감 또는 망상으로 반영됨) 및 집중력 장애와 관련이 있을 수 있으며, 이는 발화 증가 (기타 요인들 중에서도 주의 산만함으로 반영됨)와 관련이 있을 수 있다. 더욱이, BPRS 항목 죄책감은 정신병 증상과 관련이 있는 반면, BPRS 항목 긴장감 (IDR 코호트에서 관찰된 3시간 후 1일차에 31% 개선 및 7일차에 38% 개선; 12mg 코호트에서 관찰된 3시간 후 36% 개선 및 1일차 및 7일차에 57% 개선)은 과민성 및 동요와 관련이 있는 것으로 나타났다.
- [0370] 또한 BD의 하나 이상의 양태의 개선은 전반적인 개선으로 이어질 것이다. 바람직하게는, 치료는 완화로 이어진다.
- [0371] 우울증 증상의 완화는 10 이하인 MADRS 점수에 의해 반영될 수 있고 약 2시간 이내에 발생하며; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어, 약 24시간 후; 7일차; 14일차 및/또는 28

일차에 관찰된다.

- [0372] 우울증 증상의 완화는 10 이하인 BDRS 점수에 의해 반영될 수 있고 약 2시간 이내에 발생하며; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어, 약 24시간 후; 7일차; 14일차 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0373] 추가로 대안적으로 또는 이에 더하여, 우울증 증상의 완화는 7 이하인 HAM-D 점수에 의해 반영될 수 있고 약 2시간 이내에 발생하며; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어, 약 24시간 후; 7일차; 14일차 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0374] 본 발명은 특히 경조증 또는 조증을 유발하지 않고 BD 환자의 우울증을 치료하는 것을 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 치료는 환자가 경조증 또는 조증 에피소드를 발병할 위험을 감소시키거나 제거한다.
- [0375] 치료로 인한 조증이나 경조증 (TEM)의 위험은 임상 시험 설계에 중요한 요인이며, 양극성 장애 치료와 관련된 중대한 제한 사항이다.
- [0376] 발명자들은 본 발명에 따른 5-MeO-DMT 치료는 화합물 자체와 투여 방식과 관련된 여러 요인으로 인해 TEM 위험을 감소시키거나 제거한다고 결론지었다.
- [0377] TEM과 관련하여 보고된 정신 활성 물질은 DMT, 아야와스카 (DMT 및 MAO 억제제 함유), 실로시빈 및 LSD이다. 이러한 물질은 몇 분 동안 축적되고 몇 시간 동안 지속되는 정신 활성 상태를 유도하며 사용자가 상태 자체에 일정 정도 관여하는 동안 긍정적이거나 부정적인 감정적 경험이 발생할 수 있는 충분한 기회가 있다. 이러한 장기간의 경험적 창은 조증을 유발하는 사건이 발생할 수 있는 기회를 증가시킨다.
- [0378] 대조적으로, 5-MeO-DMT는 효과가 빠르게 나타나고 (단 몇 초) 지속 시간이 전형적으로 30분 미만이다. 이는 환자에게 제한된 경험적 창을 제공하는 짧지만 강렬한 경험을 제공한다.
- [0379] 더욱이, 5-MeO-DMT의 정신 활성 단계의 본질은 앞서 언급한 정신 활성 물질에 대해 보고된 것과 질적으로 다르며, 즉, 이전에 TEM과 관련된 물질 사용에 수반되는 경험에 대한 인지적 참여 감각 없이 자아 해체 또는 자아 상실을 초래한다. 발명자들은 깊고 강렬한 5-MeO-DMT 경험이 조증 또는 경조증을 유발할 위험을 상당히 줄인다고 결론지었다.
- [0380] 이전에 언급한 다른 정신 활성 화합물과 관련하여, 5-MeO-DMT는 5-HT1A 수용체에 대한 향상된 친화도를 보이며, 이는 강력한 작용제로 작용하는 반면, 이러한 다른 화합물의 효과는 주로 5-HT2A 작용제를 통해 매개된다. 5-HT1A 작용제는 충동성과 공격성을 감소시키는 반면, 5-HT2A 작용제는 동일한 특성의 단기적 증가를 초래할 수 있다고 보고되었다 (Carhart-Harris and Nutt 2017). 더욱이, 도파민 시스템은 조증에 기여하는 것으로 알려졌으며 (Chen 2010), 도파민 구동 증가는 조증과 관련이 있다 (Berk 2007). LSD, 실로시빈 및 DMT는 모두 5-MeO-DMT에 비해 다양한 도파민 수용체에 대한 증가된 친화도를 보인다 (Ray, 2019).
- [0381] 더욱이, 정신 활성 물질 사용과 관련된 TEM에 대한 보고서는 해당 화합물 (예를 들어, DMT/아야와스카, 실로시빈, LSD)이 대량 사용되었음을 나타내는 것으로 보인다.
- [0382] 발명자들은 5-MeO-DMT를 순차적으로 상향 조절하는 접근법을 사용해 과도한 용량 투여의 위험성과 그에 따른 부작용 가능성을 크게 줄였다.
- [0383] 나아가, 항우울제에 의한 고립된 경조증의 유도는 치료 저항성 우울증 (TRD)을 앓고 있는 환자에서 보고되었다 (Bader, Cynthia D., and David L. Dunner. "Antidepressant-induced hypomania in treatment-resistant depression." *Journal of Psychiatric Practice* 13.4 (2007): 233-237). 그러나 TRD 환자에서 최근에 마무리된 5-MeO-DMT 임상 시험에서는 경조증 유도의 증거가 나타나지 않았다.
- [0384] 이 동일한 임상 시험은 수면 감소에 대한 MADRS 점수에서 현저한 개선을 입증한 반면, (경)조증 에피소드는 다른 요인 중에서 수면 감소에 의해 촉발되는 것으로 보고되었다 (Pancheri, 2019).
- [0385] 따라서, 본 발명에 따라 치료를 받을 경우, 환자는 치료로 인한 조증이나 경조증을 경험하지 않는다.
- [0386] 치료로 인한 조증 또는 경조증의 발생은 영 조증 평가 척도 (YMRS)를 사용하여 평가할 수 있다. 환자가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간; 1일; 7일; 14일 및/또는 28일에 평가한 영 조증 평가 척도 (YMRS) 총점이 15점 이하, 바람직하게는 12점 이하인 경우 치료로 인한 조증 또는 경조증이 회피되는 것으로 간주된다.

- [0387] **투여 방식**
- [0388] 치료적 유효량의 5-MeO-DMT는 정맥 투여, 근육 투여 또는 피하 투여로 투여된다. 이러한 경로를 통한 투여는 신속한 작용 시작을 보장할 수 있다. 가장 선호되는 투여 경로는 정맥 경로, 즉 정맥 주사를 통한 투여이다.
- [0389] 5-MeO-DMT는 약학적으로 허용 가능한 염, 바람직하게는 브롬화수소산염으로 사용하거나 주사를 통한 투여를 위한 제형 형태로 사용할 수 있으며, 이러한 제형에 대한 부형제 및 부형제의 예는 당업계에 알려져 있다.
- [0390] **투약 요법**
- [0391] 본 발명은 또한 용량 범위, 특정 용량뿐만 아니라 투약 요법 (투여 계획) 및 적절한 투여 경로를 제공한다.
- [0392] 본 발명은 5-MeO-DMT 투여 후 급성기에 최고 환각적 경험이 나타나는 것이 BD 환자에게 치료적 이점을 가져다준다는 발명자들의 결론에 부분적으로 기초하고 있으며, 위에서 정의한 양태 중 하나 이상이 인과관계에 있거나 적어도 알려지지 않은 근본적인 치료적 메커니즘에 대한 대리 행동 마커로서 작용한다.
- [0393] 따라서, 이전에 검증된 환각제, 투약 요법 및 투여 경로와 비교했을 때, 더 많은 환자에게 더 빠르게, 더 높은 비율로, 개별 환자에게 더 나은 재현성으로 최고의 경험을 달성함으로써 더 나은 치료적 프로필이 도출될 것이다.
- [0394] 더욱이, 본 발명은 또한 5-MeO-DMT의 작용 기간이 짧고 관련 내성이 없는 것 (즉, 재투여 후 환각 효과가 감소하거나 전혀 없는 것)에 의존하여 빈번한 재투여 (예를 들어 매일 또는 하루에 한 번 이상)를 통한 투약 요법을 가능하게 하는 근거로 삼으며, 이는 최고 경험의 발생률을 증가시켜 치료적 이점을 증가시키도록 설계된다. 짧은 시간 내에 이러한 반복 투여는 또한 개인 내 용량 최적화를 허용하여 과다 복용의 위험을 줄이는데, 이는 세로토닌 증후군과 같은 신체적 부작용, 이후 시점에서 경험의 플래시백과 같은 부정적인 정신적 반응, 조증 또는 경조증의 유도 또는 변화된 상태에 대한 기억이 거의 없거나 전혀 없는 덜 의미 있는 환각적 경험 (소위 "화이트아웃")으로 이어질 수 있다. 더욱이, 저용량으로 시작하면 환자가 환각제 경험에 전반적으로 익숙해질 수 있고, 더 높은 용량에서 더 강렬한 증상이 나타날 수 있도록 제조할 수 있으며, 이는 높은 용량에서의 경험에 긍정적인 영향을 미친다. 또한, 저용량으로 치료를 시작할 수 있다는 전망은 환자가 치료적 접근 방식을 수용하고 환자 집단 수준에서 전반적인 준수율을 개선할 것이다.
- [0395] 최고 경험의 빈도와 재현성을 증가시키고 치료 효과를 개선하고 부작용을 줄이며 준수율을 개선할 목적으로 세로토닌성 환각제를 자주 재투여하는 것은 환각 효과의 발현이 늦고 지속 시간이 길며 며칠 동안 지속될 수 있는 내성이 빠르게 생기기 때문에 다른 환각제로는 불가능할 수 있다 (즉, 재투여 후 환각 효과가 감소하거나 없어진다).
- [0396] 본원에 정의된 바와 같이 양극성 장애, 특히 양극성 II 장애로 진단받고, 특히 현재 주요 우울증 에피소드를 앓고 있으며, 이러한 장애의 치료 저항성 형태를 포함하고, 자살 사고와 관련된 이러한 장애를 포함하는 환자는 5-MeO-DMT를 투여하여 치료한다. 바람직한 구현예에서, 5-MeO-DMT는 단일 요법으로 투여된다, 즉, 환자는 BD 또는 BD와 관련된 증상에 대한 다른 치료를 받지 않는다.
- [0397] 바람직한 구현예에서, 본원에 정의된 바와 같이 양극성 장애, 특히 양극성 II 장애로 진단받고, 특히 현재 주요 우울증 에피소드를 앓고 있으며, 이러한 장애의 치료 저항성 형태를 포함하고, 자살성 사고와 관련된 이러한 장애를 포함하는 환자에게 투여되는 5-MeO-DMT의 투여량은 약 1 mg 내지 10 mg 범위, 또는 그 범위 내의 임의의 양이며 브롬화수소산염과 같은 5-MeO-DMT의 약학적으로 허용 가능한 염을 기반으로 하는 투여용 제형의 형태로 투여되며, 이 무게 양은 등물량이 사용된다고 가정하여 5-MeO-DMT 유리 염기의 명시된 무게 양으로부터 계산할 수 있다. 5-MeO-DMT의 유용한 특정량은 예를 들어 약 1 mg, 약 2 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 약 6 mg, 약 7 mg, 약 8 mg, 약 9 mg, 및 약 10 mg이다. 본 명세서에서, "약 1 mg 내지 약 10 mg"과 같이 범위가 명시된 경우, 발명자는 해당 범위 내의 모든 불연속적인 값을 고려하며, 그 중 일부는 구체적으로 언급되지만 나머지는 단순히 간결성을 위해 언급되지 않음에 주목한다.
- [0398] 바람직한 구현예에서 본원에 정의된 바와 같이 양극성 장애, 특히 양극성 II 장애로 진단받고, 특히 현재 주요 우울증 에피소드를 앓고 있으며, 이러한 장애의 치료 저항성 형태를 포함하고, 자살성 사고와 관련된 이러한 장애를 포함하는 환자를 치료적 유효량의 5-MeO-DMT로 치료하기 위한 개선된 방법은 5-MeO-DMT를 투여한 후 약 2 시간 이내에 임상 반응이 나타나는 것을 포함한다.
- [0399] 바람직한 구현예에서 본원에 정의된 바와 같이 양극성 장애, 특히 양극성 II 장애로 진단받고, 특히 현재 주요 우울증 에피소드를 앓고 있으며, 이러한 장애의 치료 저항성 형태를 포함하고, 자살성 사고와 관련된 이러한 장애

애를 포함하는 환자를 치료적 유효량의 5-MeO-DMT로 치료하기 위한 개선된 방법은 5-MeO-DMT를 투여한 후 약 2 시간 이내에 임상 반응이 나타나는 것을 포함하며, 5-MeO-DMT의 마지막 투여 후 적어도 약 6일까지, 바람직하게는 5-MeO-DMT의 마지막 투여 후 적어도 약 14일까지, 더욱 바람직하게는 5-MeO-DMT의 마지막 투여 후 적어도 약 28일까지 임상 반응이 지속되는 것을 포함한다.

- [0400] 바람직한 구현예에서 본원에 정의된 바와 같이 양극성 장애, 특히 양극성 II 장애로 진단받고, 특히 현재 주요 우울증 에피소드를 앓고 있으며, 이러한 장애의 치료 저항성 형태를 포함하고, 자살성 사고와 관련된 이러한 장애를 포함하는 환자를 치료적 유효량의 5-MeO-DMT로 치료하기 위한 개선된 방법은 5-MeO-DMT를 단일 용량 이상으로 투여하는 것을 포함한다.
- [0401] 바람직한 구현예에서 이 단일 용량 이상의 5-MeO-DMT가 하나 이상의 치료 블록으로 투여되고, 각 블록은 2 내지 7회 투여로 이루어지고, 각 치료 블록 내에서 치료 블록 사이는 적어도 약 1시간 및 약 24시간 이하이고, 한 치료 블록의 종료와 새로운 치료 블록의 시작 사이는 적어도 약 6일이다.
- [0402] 훨씬 더 바람직한 구현예에서 이 단일 용량 이상의 5-MeO-DMT가 하나 이상의 치료 블록으로 투여되고, 각 블록은 1 내지 3회 투여로 이루어지고, 각 치료 블록 내에서 치료 블록 사이는 약 24시간이고, 한 치료 블록의 종료와 새로운 치료 블록의 시작 사이는 적어도 약 6일이다.
- [0403] 가장 바람직한 구현예에서 이 단일 용량 이상의 5-MeO-DMT가 하나 이상의 치료 블록으로 투여되고, 각 블록은 1 내지 3회 투여로 이루어지고, 각 치료 블록 내에서 치료 블록 사이는 약 1 내지 4시간, 바람직하게는 1 내지 2 시간이고, 한 치료 블록의 종료와 새로운 치료 블록의 시작 사이는 적어도 약 6일이다.
- [0404] 구현예에서 각 투여 및 각 치료 블록에서 개별 환자에게 투여되는 5-MeO-DMT의 투여량은 개별 환자에 대해 일정하며 약 1 mg 내지 약 10 mg에서 선택된다.
- [0405] 바람직한 구현예에서 개별 환자에게 투여되는 5-MeO-DMT의 투여량은 각 치료 블록 내에서 첫 번째 투여의 경우 약 1 mg 내지 약 2 mg에서 선택되고, 그런 다음 각 치료 블록 내에서 투여가 계속될 때마다 증가하여 10mg에 도달하거나 해당 치료 블록 내의 모든 투여가 투여되는 것 중 먼저 도달하는 시점까지 지속된다.
- [0406] 훨씬 더 바람직한 구현예에서 개별 환자에게 투여되는 5-MeO-DMT의 투여량은 각 치료 블록 내에서 첫 번째 투여의 경우 약 1 mg 내지 약 2 mg에서 선택되고, 그런 다음 각 치료 블록 내에서 후속 투여마다 증가시켜 10mg에 도달하거나 해당 치료 블록 내의 모든 투여가 투여되거나 환자가 최고의 환각적 경험을 하거나 감독 내과외가 관찰된 부작용을 기준으로 더 이상의 복용량 증가가 부적절하다고 결정할 때까지 지속된다.
- [0407] 후속 투여에 대한 투여량이 증가하는 구현예의 경우, 다음 투여에 대한 투여량은 이전 투여의 투여량에 약 0.25 mg 내지 약 3 mg, 바람직하게는 약 0.5 mg 내지 약 3 mg을 더하여 결정된다. 예를 들어, 첫 번째 투여의 투여량이 1 mg이 투여량 증가가 3 mg인 경우, 이전에 언급된 중단 기준 중 하나에 도달하지 않는 한, 두 번째 투여의 투여량은 4 mg이 될 것이다. 바람직하게는, 세 번째 투여에 대한 투여량은 7 mg이 될 것이다.
- [0408] 바람직한 구현예에서 각 치료 블록 내에서 개별 환자에게 투여되는 5-MeO-DMT의 투여량은 첫 번째 투여의 경우 약 1 mg 내지 약 3 mg에서 선택되고, 그런 다음 환자가 해당 치료 블록 내에서 이미 최고 환각적 경험을 경험했거나 감독 내과외가 관찰된 부작용을 기준으로 추가 용량 증가가 부적절하다고 결정하지 않는 한, 두 번째 투여의 경우 약 4 mg 내지 약 6 mg, 세 번째 투여의 경우 약 7 mg 내지 약 9 mg으로 선택된 복용량으로 증가시킨다. 첫 번째, 두 번째 및 세 번째 투여에 유용한 특정량은 예를 들어 약 2 mg, 약 5 mg, 및 약 8 mg이다.
- [0409] 추가 바람직한 구현예에서, 각 치료 블록 내에서 개별 환자에게 투여되는 5-MeO-DMT의 투여량은 첫 번째 투여의 경우 약 0.5 mg 내지 약 1.5 mg에서 선택되고, 그런 다음 환자가 해당 치료 블록 내에서 이미 최고 환각적 경험을 경험했거나 감독 내과외가 관찰된 부작용을 기준으로 추가 용량 증가가 부적절하다고 결정하지 않는 한, 두 번째 투여의 경우 약 1.5 mg 내지 약 2.5 mg, 세 번째 투여의 경우 약 2.5 mg 내지 약 3.5 mg 선택된 복용량으로 증가시킨다. 첫 번째, 두 번째 및 세 번째 투여에 유용한 특정량은 예를 들어 약 1 mg, 약 2 mg, 및 약 3 mg이다.
- [0410] 추가 바람직한 구현예에서 개별 환자에게 투여되는 5-MeO-DMT의 투여량은 첫 번째 블록의 첫 번째 투여의 경우 약 1 mg 내지 약 2 mg에서 선택되고, 그런 다음 각 치료 블록 내에서 후속 투여마다 증가시켜 10mg에 도달하거나 해당 치료 블록 내의 모든 투여가 투여되거나 환자가 최고의 환각적 경험을 하거나 감독 내과외가 관찰된 부작용을 기준으로 추가 용량 증가가 부적절하다고 결정하지 않는 한, 첫 번째 치료 블록의 가장 높은 복용량을 모든 후속 치료 블록 및 후속 치료 블록 내의 복용량으로 사용한다. 예를 들어, 환자가 그 용량에서 최고 환각

적 경험을 경험했기 때문에 첫 번째 치료 블록의 가장 높은 복용량이 8mg이었다면, 모든 후속 치료 블록 및 후속 치료 블록 내의 투여에 대한 복용량은 8mg이 될 것이다.

- [0411] 특히 바람직한 구현예에서 개별 환자에게 투여되는 5-MeO-DMT의 투여량은 첫 번째 블록의 첫 번째 투여의 경우 약 1 mg 내지 약 3 mg에서 선택되고, 그런 다음 환자가 이미 해당 치료 블록 내에서 최고 환각적 경험을 경험했거나 감독 내과의가 관찰된 부작용을 기준으로 추가 용량 증가가 부적절하다고 결정하지 않는 한, 첫 번째 치료 블록의 두 번째 투여에 대해 약 4 mg 내지 약 6 mg, 첫 번째 치료 블록의 세 번째 투여에 대해 약 7 mg 내지 약 9 mg으로 선택된 복용량을 증가시키고, 해당 첫 번째 치료 블록에서 가장 높은 복용량을 모든 후속 치료 블록 및 후속 치료 블록 내의 투여에 대한 복용량으로 사용한다. 첫 번째 치료 블록에서 첫 번째, 두 번째 및 세 번째 투여에 대한 유용한 특정량은 예를 들어 약 2 mg, 약 5 mg, 및 약 8 mg이다.
- [0412] 특히 바람직한 구현예에서 개별 환자에게 투여되는 5-MeO-DMT의 투여량은 첫 번째 블록의 첫 번째 투여의 경우 약 0.5 mg 내지 약 1.5 mg에서 선택되고, 그런 다음 환자가 이미 해당 치료 블록 내에서 최고 환각적 경험을 경험했거나 감독 내과의가 관찰된 부작용을 기준으로 추가 용량 증가가 부적절하다고 결정하지 않는 한, 첫 번째 치료 블록의 두 번째 투여에 대해 약 1.5 mg 내지 약 2.5 mg, 첫 번째 치료 블록의 세 번째 투여에 대해 약 2.5 mg 내지 약 3.5 mg으로 선택된 복용량을 증가시키고, 해당 첫 번째 치료 블록에서 가장 높은 복용량을 모든 후속 치료 블록 및 후속 치료 블록 내의 투여에 대한 복용량으로 사용한다. 첫 번째 치료 블록에서 첫 번째, 두 번째 및 세 번째 투여에 대한 유용한 특정량은 예를 들어 약 1 mg, 약 2 mg, 및 약 3 mg이다.
- [0413] 5-MeO-DMT의 약학적으로 허용 가능한 염은 바람직하게는 위의 모든 투약 요법에서 사용되고, 투여할 염의 적절한 무게 양은 등몰량을 사용한다고 가정하고 유리 염기의 명시된 무게 양으로부터 계산할 수 있음이 이해된다.
- [0414] 본 발명에 따르면, 5-MeO-DMT는 바람직하게는 MAO 억제제와 함께 투여되지 않는다.
- [0415] 환자에게 "최고의 환각적 경험"이 발생하는 것은 30개 항목으로 구성된 개정 신비적 경험 설문지 (MEQ-30)의 4개 하위 척도(신비적, 긍정적 기분, 시간과 공간의 초월, 형언할 수 없음)에서 각각 최대 가능 점수의 적어도 60%를 달성함으로써 식별할 수 있다(Barrett FS, J Psychopharmacol. 2015;29(11):1182-90에 설명됨).
- [0416] 환자에게 "최고의 환각적 경험"이 발생하는 것은 의식 변화 상태 (ASC) 설문지의 해양적 무한성 (OBN) 차원에서 가능한 최대 점수의 적어도 60%를 달성함으로써 식별할 수 있다 (Roseman L 등, Front Pharmacol. 2018; 8:974에 설명됨).
- [0417] 본 발명에 따르면, 환자에게 "최고의 환각적 경험"이 발생하는 것은 바람직하게는 최고 경험 척도 (PES) 총점에서 적어도 75점을 받는 것을 통해 식별하고, 이는 최고 환각적 경험 설문지 (PPEQ)로 지칭하고, 환자가 다음 세 가지 질문에 대해 0 내지 100점 사이에서 채점한 답변의 평균이다: 1. 경험은 얼마나 강렬했습니까; 2. 얼마나 통제력을 잃었습니까; 3. 경험은 얼마나 심오 (즉, 깊고 중요)했습니까?
- [0418] **발명의 양태**
- [0419] **양태**
- [0420] 1. 양극성 장애로 진단받은 환자를 치료하는 데 사용하기 위한 5-메톡시-N,N-디메틸트립타민 (5-MeO-DMT) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 5-MeO-DMT는 정맥 내, 근육 내 또는 피하 경로를 통해 투여된다.
- [0421] 2. 양태 1에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 양극성 II 장애로 진단된다.
- [0422] 3. 양태 1에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 양극성 I 장애로 진단된다.
- [0423] 4. 양태 1 내지 3에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 현재 주요 우울증 에피소드를 앓고 있다.
- [0424] 5. 양태 4에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 19 이상, 예를 들어 24 이상, 특히 37 이상의 몽고메리 아스버그 우울증 평가 척도 (MADRS) 총점을 갖는다.
- [0425] 6. 양태 4 또는 양태 5에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 양, 상기 환자는 19 이상, 예를 들어 24 이상, 특히 37 이상의 양극성 우울증 평가 척도 (BDRS) 총점을 갖는다.
- [0426] 7. 양태 1 내지 6에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 적

어도 2회의 적절한 치료 과정 후에도 적절한 개선이 나타나지 않는다.

- [0427] 8. 양태 1 내지 6에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 적어도 2회의 적절한 치료 과정 후에도 적절한 개선이 나타나지 않고, 여기서 2회 과정 중 적어도 하나는 약물 치료였다.
- [0428] 9. 양태 1 내지 6에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 적어도 2회의 적절한 약물 치료 과정 후에도 적절한 개선이 나타나지 않는다.
- [0429] 10. 양태 1 내지 9에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 8 이하 영 조증 평가 척도 (YMRS) 총점을 갖는다.
- [0430] 11. 양태 1 내지 10에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 5-MeO-DMT 또는 이의 염은 환자가 최고의 환각적 경험을 하도록 하는 용량 또는 복용량 요법으로 투여된다.
- [0431] 12. 양태 1 내지 11에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 약 1 mg 내지 약 10 mg의 5-MeO-DMT의 복용량이 투여되거나, 5-MeO-DMT 대신 약학적으로 허용 가능한 염의 등물량이 투여된다.
- [0432] 13. 양태 1 내지 11에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 약 2 mg; 또는 약 5 mg; 또는 약 8 mg의 복용량이 투여되거나, 5-MeO-DMT 대신 약학적으로 허용 가능한 염의 등물량이 투여된다.
- [0433] 14. 양태 1 내지 11에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 약 1 mg; 또는 약 2 mg; 또는 약 3 mg의 복용량이 투여되거나, 5-MeO-DMT 대신 약학적으로 허용 가능한 염의 등물량이 투여된다.
- [0434] 15. 양태 1 내지 12에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 5-MeO-DMT 또는 이의 염은 첫 번째 투여에 대해 첫 번째 투여량으로 투여되고; 5-MeO-DMT 또는 이의 염은 0 내지 6회 후속 투여로 투여되고; 여기서 환자가 최고의 환각적 경험을 하지 않는 한 각각의 후속 투여는 이전 투여보다 더 높은 투여량을 사용한다.
- [0435] 16. 양태 1 내지 12 또는 15에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 5-MeO-DMT는 첫 번째 투여에 대해 약 1 mg 내지 약 3 mg의 복용량으로 투여되고, 환자가 이미 최고의 환각적 경험을 경험하지 않은 한, 두 번째 투여에 대해 약 4 mg 내지 약 6 mg의 복용량으로 증가되고, 환자가 이미 최고의 환각적 경험을 경험하지 않은 한, 세 번째 투여에 대해 약 7 mg 내지 약 9 mg의 복용량으로 증가되거나, 5-MeO-DMT 대신 약학적으로 허용 가능한 염의 등물량이 투여된다.
- [0436] 17. 양태 16에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 5-MeO-DMT의 첫 번째 복용량은 약 2 mg이고, 5-MeO-DMT의 두 번째 복용량은 약 5 mg이고, 5-MeO-DMT의 세 번째 복용량은 약 8 mg이거나; 5-MeO-DMT 대신 약학적으로 허용 가능한 염의 등물량이 투여된다.
- [0437] 18. 양태 1 내지 12 또는 15에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 5-MeO-DMT는 첫 번째 투여에 대해 약 0.5 mg 내지 약 1.5 mg의 복용량으로 투여되고, 환자가 이미 최고의 환각적 경험을 경험하지 않은 한, 두 번째 투여에 대해 약 1.5 mg 내지 약 2.5 mg의 복용량으로 증가되고, 환자가 이미 최고의 환각적 경험을 경험하지 않은 한, 세 번째 투여에 대해 약 2.5 mg 내지 약 3.5 mg의 복용량으로 증가되거나, 5-MeO-DMT 대신 약학적으로 허용 가능한 염의 등물량이 투여된다.
- [0438] 19. 양태 18에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 5-MeO-DMT의 첫 번째 복용량은 약 1 mg이고, 5-MeO-DMT의 두 번째 복용량은 약 2 mg이고, 5-MeO-DMT의 세 번째 복용량은 약 3 mg이거나; 5-MeO-DMT 대신 약학적으로 허용 가능한 염의 등물량이 투여된다.
- [0439] 20. 양태 15 내지 19에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 두 투여 사이의 간격은 적어도 1시간 내지 24시간 이하, 예를 들어 약 1 내지 4시간, 바람직하게는 1 내지 2시간이다.
- [0440] 21. 양태 11 내지 20에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 최고 환각적 경험의 발생은 30개 항목 개정 신비적 경험 설문지 (MEQ30)의 4개 하위 척도 (신비적, 긍정적 기분, 시간과 공간의 초월, 및 형언할 수 없음) 각각에서 최대 가능 점수의 적어도 60% 달성을 통해 식별되거나 변화된

의식 상태 (ASC) 설문지의 해양 무한대 (OBN) 차원의 최대 가능 점수의 적어도 60% 달성을 통해 식별되거나 적어도 75의 최고 경험 척도 (PES) 총점 달성을 통해 식별된다.

- [0441] 22. 양태 21에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 최고 환각적 경험의 발생은 적어도 75의 최고 경험 척도 (PES) 총점의 달성을 통해 식별된다.
- [0442] 23. 양태 1 내지 22에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 정맥 주사를 통해 투여된다.
- [0443] 24. 양태 1 내지 23에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소로 반영되는 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다.
- [0444] 25. 양태 1 내지 24에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소로 반영되는 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어, 약 24시간에 관찰된다.
- [0445] 26. 양태 1 또는 25에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소로 반영되는 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속된다.
- [0446] 27. 양태 1 내지 26에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소로 반영되는 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속된다.
- [0447] 28. 양태 1 내지 27에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소로 반영되는 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속된다.
- [0448] 29. 양태 1 내지 28에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 치료 전 해당 점수와 비교하여, BDRS; MADRS 또는 HAM-D 점수의 적어도 50% 개선에 의해 반영되는 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다.
- [0449] 30. 양태 1 내지 29에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 BDRS 점수 10점 이하; MADRS 점수 10점 이하, 또는 HAM-D 점수 7점 이하로 반영되는 우울증 증상의 완화가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다.
- [0450] 31. 양태 1 내지 30에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 치료 전 해당 점수와 비교하여 BDRS; MADRS 또는 HAM-D 점수의 적어도 50% 개선에 의해 반영되는 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어, 약 24시간에 관찰된다.
- [0451] 32. 양태 1 내지 31에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 BDRS 점수 10점 이하; MADRS 점수 10점 이하, 또는 HAM-D 점수 7점 이하로 반영되는 우울증 증상의 완화가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어, 약 24시간에 관찰된다.
- [0452] 33. 양태 1 내지 32에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 치료 전 해당 점수와 비교하여, BDRS; MADRS 또는 HAM-D 점수의 적어도 50% 개선에 의해 반영되는 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속된다.
- [0453] 34. 양태 1 내지 33에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차 치료 전 해당 점수와 비교하여, BDRS; MADRS 또는 HAM-D 점수의 적어도 75% 개선에 의해 반영되는 임상 반응이 있다.
- [0454] 35. 양태 1 내지 34에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차 BDRS 점수 10점 이하; MADRS 점수 10점 이하, 또는 HAM-D 점수 7점 이하로 반영되는 우울증 증상이 완화된 상태이다.
- [0455] 36. 양태 1 내지 35에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 치료 전 해당 점수와 비교하여, BDRS; MADRS 또는 HAM-D 점수의 적어도 50% 개선에 의해 반영되는 임상 반응은 5-

MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속된다.

- [0456] 37. 양태 1 내지 36에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차 치료 전 해당 점수와 비교하여 BDRS; MADRS 또는 HAM-D 점수의 적어도 75% 개선에 의해 반영되는 임상 반응이 있다.
- [0457] 38. 양태 1 내지 37에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차 BDRS 점수 10점 이하; MADRS 점수 10점 이하, 또는 HAM-D 점수 7점 이하로 반영되는 우울증 증상이 완화된 상태이다.
- [0458] 39. 양태 1 내지 38에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 치료 전 해당 점수와 비교하여 BDRS; MADRS 또는 HAM-D 점수의 적어도 50% 개선에 의해 반영되는 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속된다.
- [0459] 40. 양태 1 내지 39에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차 치료 전 해당 점수와 비교하여 BDRS; MADRS 또는 HAM-D 점수의 적어도 75% 개선에 의해 반영되는 임상 반응이 있다.
- [0460] 41. 양태 1 내지 40에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차 BDRS 점수 10점 이하; MADRS 점수 10점 이하, 또는 HAM-D 점수 7점 이하로 반영되는 우울증 증상이 완화된 상태이다.
- [0461] 42. 양태 1 내지 41에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 치료로 인한 조증 또는 경조증을 경험하지 않는다.
- [0462] 43. 양태 1 내지 42에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 영 조증 평가 척도 (YMRS) 총점 15점 이하, 바람직하게는 12점 이하를 갖는다.
- [0463] 44. 양태 1 내지 43에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 예를 들어, 약 24시간 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차에 평가한 결과 영 조증 평가 척도 (YMRS) 총점 15점 이하, 바람직하게는 12점 이하를 갖는다.
- [0464] 45. 양태 1 내지 44에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차에 평가한 결과 영 조증 평가 척도 (YMRS) 총점 15점 이하, 바람직하게는 12점 이하를 갖는다.
- [0465] 46. 양태 1 내지 45에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차에 평가한 결과 영 조증 평가 척도 (YMRS) 총점 15점 이하, 바람직하게는 12점 이하를 갖는다.
- [0466] 47. 양태 1 내지 46에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차 평가한 결과 영 조증 평가 척도 (YMRS) 총점 15점 이하, 바람직하게는 12점 이하를 갖는다.
- [0467] 48. 양태 1 내지 47에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 치료는 수면 장애, 정신 운동 지연, 부정적 사고, 불안, 인지 기능 장애, 및 사회적/감정적 소외 또는 분리 중 적어도 하나의 개선으로 이어진다.
- [0468] 49. 양태 1 내지 48에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 수면 장애를 앓고 있으며 치료는 수면 장애를 감소시키거나 제거한다.
- [0469] 50. 양태 49에서와 같이 사용하기 위한, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 불면증을 앓고 있으며 치료는 불면증을 감소시키거나 제거한다.
- [0470] 51. 양태 49에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 과다수면을 앓고 있으며 치료는 과다수면을 감소시키거나 제거한다.
- [0471] 52. 양태 49 내지 51에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어,

약 24시간 적어도 BDRS 항목 수면 장애의 점수 개선에 의해 반영된다.

- [0472] 53. 양태 49 내지 52에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차 적어도 BDRS 항목 수면 장애의 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0473] 54. 양태 49 내지 53에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차 적어도 BDRS 항목 수면 장애의 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0474] 55. 양태 49 내지 54에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차 적어도 BDRS 항목 수면 장애의 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0475] 56. 양태 49에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 BDRS 항목의 수면 장애 점수 개선에 의해 반영되는 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 24시간 이내에 발생한다.
- [0476] 57. 양태 56에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 BDRS 항목의 수면 장애 점수 개선에 의해 반영되는 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속된다.
- [0477] 58. 양태 56에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 BDRS 항목의 수면 장애 점수 개선에 의해 반영되는 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속된다.
- [0478] 59. 양태 56에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 BDRS 항목의 수면 장애 점수 개선에 의해 반영되는 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속된다.
- [0479] 60. 양태 49에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 수면 장애는 수면 감소이고 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어, 약 24시간에 적어도 MADRS 항목 수면 감소의 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0480] 61. 양태 49 또는 60에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 수면 장애는 수면 감소이고 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차 적어도 MADRS 항목 수면 감소의 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0481] 62. 양태 49, 60 또는 61에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 수면 장애는 수면 감소이고 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차 적어도 MADRS 항목 수면 감소의 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0482] 63. 양태 49 또는 60 내지 62에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 수면 장애는 수면 감소이고 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차 적어도 MADRS 항목 수면 감소의 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0483] 64. 양태 49에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 수면 장애는 수면 감소이고 MADRS 항목 수면 감소의 점수 개선에 의해 반영되는 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 24시간 이내에 발생한다.
- [0484] 65. 양태 64에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 수면 장애는 수면 감소이고 MADRS 항목 수면 감소의 점수 개선에 의해 반영되는 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속된다.
- [0485] 66. 양태 64에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 수면 장애는 수면 감소이고 MADRS 항목 수면 감소의 점수 개선에 의해 반영되는 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속된다.
- [0486] 67. 양태 64에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 수면 장애는

수면 감소이고 MADRS 항목 수면 감소의 점수 개선에 의해 반영되는 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속된다.

- [0487] 68. 양태 49에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 수면 장애를 앓고 있고 수면 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어, 약 24시간에 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영된다.
- [0488] 69. 양태 49 또는 68에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 수면 장애를 앓고 있고 수면 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영된다.
- [0489] 70. 양태 49, 68 또는 69에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 수면 장애를 앓고 있고 수면 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영된다.
- [0490] 71. 양태 49 또는 68 내지 70에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 수면 장애를 앓고 있고 수면 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영된다.
- [0491] 72. 양태 1 내지 48에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 수면 장애를 앓고 있고, 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소로 반영되는 수면 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 24시간 이내에 발생한다.
- [0492] 73. 양태 72에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소로 반영되는 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속된다.
- [0493] 74. 양태 72에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소로 반영되는 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속된다.
- [0494] 75. 양태 72에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소로 반영되는 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속된다.
- [0495] 76. 양태 1 내지 48에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 수면 장애를 앓고 있고 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어, 약 24시간에 피츠버그 수면 질 지수 (PSQI) 전체 점수 개선에 의해 반영되고, 여기서 리콜 기간은 마지막 투여 후 급성 환각 경험이 가라앉은 시점부터 평가 시점까지이다.
- [0496] 77. 양태 1 내지 48 또는 76에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 수면 장애를 앓고 있고 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차 피츠버그 수면 질 지수 (PSQI) 전체 점수 개선에 의해 반영되고, 여기서 리콜 기간은 마지막 투여 후 급성 환각 경험이 가라앉은 시점부터 평가 시점까지이다.
- [0497] 78. 양태 1 내지 48, 76 또는 77에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 수면 장애를 앓고 있고 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차 피츠버그 수면 질 지수 (PSQI) 전체 점수 개선에 의해 반영되고, 여기서 리콜 기간은 마지막 투여 후 급성 환각 경험이 가라앉은 시점부터 평가 시점까지이다.
- [0498] 79. 양태 1 내지 48 또는 76 내지 78에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 수면 장애를 앓고 있고 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차 피츠버그 수면 질 지수 (PSQI) 전체 점수 개선에 의해 반영되고, 여기서 리콜 기간은 마지막 투여 후 급성 환각 경험이 가라앉은 시점부터 평가 시점까지이다.
- [0499] 80. 양태 49에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 수면 장애를 앓고 있고 피츠버그 수면 질 지수 (PSQI) 전체 점수 개선에 의해 반영되는 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 24시간 이내에 발생하고, 여기서 리콜 기

간은 마지막 투여 후 급성 환각 경험이 가라앉은 시점부터 평가 시점까지이다.

- [0500] 81. 양태 80에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 수면 장애를 앓고 있고 피츠버그 수면 질 지수 (PSQI) 전체 점수 개선에 의해 반영되는 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속되고, 여기서 리콜 기간은 마지막 투여 후 급성 환각 경험이 가라앉은 시점부터 평가 시점까지이다.
- [0501] 82. 양태 80에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 수면 장애를 앓고 있고 피츠버그 수면 질 지수 (PSQI) 전체 점수 개선에 의해 반영되는 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속되고, 여기서 리콜 기간은 마지막 투여 후 급성 환각 경험이 가라앉은 시점부터 평가 시점까지이다.
- [0502] 83. 양태 80에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 수면 장애를 앓고 있고 피츠버그 수면 질 지수 (PSQI) 전체 점수 개선에 의해 반영되는 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속되고, 여기서 리콜 기간은 마지막 투여 후 급성 환각 경험이 가라앉은 시점부터 평가 시점까지이다.
- [0503] 84. 양태 1 내지 83에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 정신 운동 지연을 앓고 있고 치료는 정신 운동 지연을 감소시키거나 제거한다.
- [0504] 85. 양태 84에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 치료는 에너지 및 활동 감소 및/또는 동기 감소를 개선하거나 제거한다.
- [0505] 86. 양태 84 또는 85에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 정신 운동 지연의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 적어도 BDRS 항목 에너지 및 활동 감소 및/또는 동기 감소 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0506] 87. 양태 84 내지 86에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 정신 운동 지연의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어, 약 24시간에 적어도 BDRS 항목 에너지 및 활동 감소 및/또는 동기 감소 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0507] 88. 양태 84 내지 87에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 정신 운동 지연의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차 적어도 BDRS 항목 에너지 및 활동 감소 및/또는 동기 감소 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0508] 89. 양태 84 내지 88에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 정신 운동 지연의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차 적어도 BDRS 항목 에너지 및 활동 감소 및/또는 동기 감소 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0509] 90. 양태 84 내지 89에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 정신 운동 지연의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차 적어도 BDRS 항목 에너지 및 활동 감소 및/또는 동기 감소 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0510] 91. 양태 84 또는 85에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 BDRS 항목 에너지 및 활동 감소 및/또는 동기 감소 점수 개선에 의해 반영되는 정신 운동 지연의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다.
- [0511] 92. 양태 91에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 BDRS 항목 에너지 및 활동 감소 및/또는 동기 감소 점수 개선에 의해 반영되는 정신 운동 지연의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속된다.
- [0512] 93. 양태 91에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 BDRS 항목 에너지 및 활동 감소 및/또는 동기 감소 점수 개선에 의해 반영되는 정신 운동 지연의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속된다.
- [0513] 94. 양태 91에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 BDRS 항목 에너지 및 활동 감소 및/또는 동기 감소 점수 개선에 의해 반영되는 정신 운동 지연의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속된다.

- [0514] 95. 양태 84에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 정신 운동 지연의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 적어도 MADRS 항목 나태함 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0515] 96. 양태 84 또는 95에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 정신 운동 지연의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어, 약 24시간에 적어도 MADRS 항목 나태함 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0516] 97. 양태 84, 95 또는 96에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 정신 운동 지연의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차 적어도 MADRS 항목 나태함 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0517] 98. 양태 84 또는 95 내지 97에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 정신 운동 지연의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차 적어도 MADRS 항목 나태함 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0518] 99. 양태 84 또는 95 내지 98에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 정신 운동 지연의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차 적어도 MADRS 항목 나태함 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0519] 100. 양태 84에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 MADRS 항목 나태함 점수 개선에 의해 반영되는 정신 운동 지연의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다.
- [0520] 101. 양태 100에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 MADRS 항목 나태함 점수 개선에 의해 반영되는 정신 운동 지연의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속된다.
- [0521] 102. 양태 100에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 MADRS 항목 나태함 점수 개선에 의해 반영되는 정신 운동 지연의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속된다.
- [0522] 103. 양태 100에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 MADRS 항목 나태함 점수 개선에 의해 반영되는 정신 운동 지연의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속된다.
- [0523] 104. 양태 84에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 정신 운동 지연을 앓고 있고 정신 운동 지연의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영된다.
- [0524] 105. 양태 84 또는 104에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 정신 운동 지연을 앓고 있고 정신 운동 지연의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어, 약 24시간에 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영된다.
- [0525] 106. 양태 84, 104 또는 105에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 정신 운동 지연을 앓고 있고 정신 운동 지연의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영된다.
- [0526] 107. 양태 84 또는 104 내지 106에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 정신 운동 지연을 앓고 있고 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차 정신 운동 지연의 개선은 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영된다.
- [0527] 108. 양태 84 또는 104 내지 107에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 정신 운동 지연을 앓고 있고 정신 운동 지연의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영된다.
- [0528] 109. 양태 1 내지 83에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 정신 운동 지연을 앓고 있고 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소로 반영되는 정신 운동 지연의 개

선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다.

- [0529] 110. 양태 109에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소로 반영되는 정신 운동 지연의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속된다.
- [0530] 111. 양태 109에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소로 반영되는 정신 운동 지연의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속된다.
- [0531] 112. 109에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 양태, 여기서 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소로 반영되는 정신 운동 지연의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속된다.
- [0532] 113. 양태 1 내지 112에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 부정적 사고를 앓고 있고 치료는 부정적 사고를 감소시키거나 제거한다.
- [0533] 114. 양태 113에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 치료는 무가치함; 무력감 및 절망감; 및/또는 죄책감을 감소시키거나 제거한다.
- [0534] 115. 양태 113 또는 114에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 적어도 BDRS 항목 무가치함; 무력감 및 절망감; 및/또는 죄책감 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0535] 116. 양태 113 내지 115에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어, 약 24시간에 적어도 BDRS 항목 무가치함; 무력감 및 절망감; 및/또는 죄책감 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0536] 117. 양태 113 내지 116에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차 적어도 BDRS 항목 무가치함; 무력감 및 절망감; 및/또는 죄책감 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0537] 118. 양태 113 내지 117에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차 적어도 BDRS 항목 무가치함; 무력감 및 절망감; 및/또는 죄책감 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0538] 119. 양태 113 내지 118에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차 적어도 BDRS 항목 무가치함; 무력감 및 절망감; 및/또는 죄책감 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0539] 120. 양태 113 또는 114에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 BDRS 항목 무가치함; 무력감 및 절망감; 및/또는 죄책감 점수 개선에 의해 반영되는 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다.
- [0540] 121. 양태 120에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 BDRS 항목 무가치함; 무력감 및 절망감; 및/또는 죄책감 점수 개선에 의해 반영되는 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속된다.
- [0541] 122. 양태 120에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 BDRS 항목 무가치함; 무력감 및 절망감; 및/또는 죄책감 점수 개선에 의해 반영되는 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속된다.
- [0542] 123. 양태 120에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 BDRS 항목 무가치함; 무력감 및 절망감; 및/또는 죄책감 점수 개선에 의해 반영되는 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속된다.
- [0543] 124. 양태 113 또는 114에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 적어도 MADRS 항목 비관적인 생각 점수 개선에 의해 반영된다.

- [0544] 125. 양태 113, 114 또는 124에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어, 약 24시간에 적어도 MADRS 항목 비판적인 생각 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0545] 126. 양태 113, 114, 124 또는 125에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차 적어도 MADRS 항목 비판적인 생각 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0546] 127. 양태 113, 114, 124 내지 126에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차 적어도 MADRS 항목 비판적인 생각 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0547] 128. 양태 113, 114, 124 내지 127에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차 적어도 MADRS 항목 비판적인 생각 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0548] 129. 양태 113 또는 114에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 MADRS 항목 비판적인 생각 점수 개선에 의해 반영되는 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다.
- [0549] 130. 양태 129에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 MADRS 항목 비판적인 생각 점수 개선에 의해 반영되는 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속된다.
- [0550] 131. 양태 129에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 MADRS 항목 비판적인 생각 점수 개선에 의해 반영되는 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속된다.
- [0551] 132. 양태 129에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 MADRS 항목 비판적인 생각 점수 개선에 의해 반영되는 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속된다.
- [0552] 133. 양태 113 또는 114에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 적어도 BPRS 항목 죄책감 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0553] 134. 양태 113, 114 또는 133에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어, 약 24시간에 적어도 BPRS 항목 죄책감 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0554] 135. 양태 113, 114, 133 또는 134에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차 적어도 BPRS 항목 죄책감 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0555] 136. 양태 113, 114, 133 내지 135에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차 적어도 BPRS 항목 죄책감 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0556] 137. 양태 113, 114, 133 내지 136에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차 적어도 BPRS 항목 죄책감 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0557] 138. 양태 113 또는 114에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 BPRS 항목 죄책감 점수 개선에 의해 반영되는 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다.
- [0558] 139. 양태 138에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 BPRS 항목 죄책감 점수 개선에 의해 반영되는 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능

한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속된다.

- [0559] 140. 양태 138에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 BPRS 항목 죄책감 점수 개선에 의해 반영되는 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속된다.
- [0560] 141. 양태 138에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 BPRS 항목 죄책감 점수 개선에 의해 반영되는 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속된다.
- [0561] 142. 양태 113 또는 114에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 부정적 사고를 앓고 있고 부정적 사고 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영된다.
- [0562] 143. 양태 113, 114 또는 142에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 부정적 사고를 앓고 있고 부정적 사고 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어, 약 24시간에 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영된다.
- [0563] 144. 양태 113, 114, 142 또는 143에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 부정적 사고를 앓고 있고 부정적 사고 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영된다.
- [0564] 145. 양태 113, 114, 142 내지 144에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 부정적 사고를 앓고 있고 부정적 사고 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영된다.
- [0565] 146. 양태 113, 114, 142 내지 145에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 부정적 사고를 앓고 있고 부정적 사고 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영된다.
- [0566] 147. 양태 1 내지 112에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 부정적 사고를 앓고 있고 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소로 반영되는 부정적 사고의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다.
- [0567] 148. 양태 147에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소로 반영되는 부정적 사고의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속된다.
- [0568] 149. 양태 147에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소로 반영되는 부정적 사고의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속된다.
- [0569] 150. 양태 147에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소로 반영되는 부정적 사고의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속된다.
- [0570] 151. 양태 1 내지 150에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 불안을 앓고 있고 치료는 불안을 감소시키거나 제거한다.
- [0571] 152. 양태 151에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 2시간 적어도 BDRS 항목의 불안 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0572] 153. 양태 151 또는 152에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어, 약 24시간에 적어도 BDRS 항목의 불안 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0573] 154. 양태 151 내지 153에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차 적어도 BDRS

항목의 불안 점수 개선에 의해 반영된다.

- [0574] 155. 양태 151 내지 154에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차 적어도 BDRS 항목의 불안 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0575] 156. 양태 151 내지 155에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차 적어도 BDRS 항목의 불안 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0576] 157. 양태 151에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 BDRS 항목의 불안 점수 개선에 의해 반영되는 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다.
- [0577] 158. 양태 157에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 BDRS 항목의 불안 점수 개선에 의해 반영되는 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속된다.
- [0578] 159. 양태 157에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 BDRS 항목의 불안 점수 개선에 의해 반영되는 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속된다.
- [0579] 160. 양태 157에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 BDRS 항목의 불안 점수 개선에 의해 반영되는 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속된다.
- [0580] 161. 양태 151에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 적어도 BPRS 항목 불안 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0581] 162. 양태 151 또는 161에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차 적어도 BPRS 항목 불안 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0582] 163. 양태 151, 161 또는 162에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차 적어도 BPRS 항목 불안 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0583] 164. 양태 151, 161 내지 163에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차 적어도 BPRS 항목 불안 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0584] 165. 양태 151, 161 내지 164에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차 적어도 BPRS 항목 불안 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0585] 166. 양태 151에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 BPRS 항목 불안 점수 개선에 의해 반영되는 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다.
- [0586] 167. 양태 166에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 BPRS 항목 불안 점수 개선에 의해 반영되는 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속된다.
- [0587] 168. 양태 166에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 BPRS 항목 불안 점수 개선에 의해 반영되는 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속된다.
- [0588] 169. 양태 166에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 BPRS 항목

불안 점수 개선에 의해 반영되는 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속된다.

- [0589] 170. 양태 151에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 불안을 앓고 있고 불안의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영된다.
- [0590] 171. 양태 151 또는 170에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 불안을 앓고 있고 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어, 약 24시간에 불안의 개선은 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영된다.
- [0591] 172. 양태 151, 170 또는 171에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 불안을 앓고 있고 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차 불안의 개선은 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영된다.
- [0592] 173. 양태 151, 170 내지 172에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 불안을 앓고 있고 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차 불안의 개선은 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영된다.
- [0593] 174. 양태 151, 170 내지 173에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 불안을 앓고 있고 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차 불안의 개선은 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영된다.
- [0594] 175. 양태 1 내지 150에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 불안을 앓고 있고 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영되는 불안의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다.
- [0595] 176. 양태 175에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영되는 불안의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속된다.
- [0596] 177. 양태 175에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영되는 불안의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속된다.
- [0597] 178. 양태 175에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영되는 불안의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속된다.
- [0598] 179. 양태 1 내지 178에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 인지 기능 장애를 앓고 있고 치료는 인지 기능 장애를 감소시키거나 제거한다.
- [0599] 180. 양태 179에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 인지 기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 적어도 BDRS 항목의 집중력 및 기억력 저하 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0600] 181. 양태 179 또는 180에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 인지 기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어, 약 24시간에 적어도 BDRS 항목의 집중력 및 기억력 저하 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0601] 182. 양태 179 내지 181에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 인지 기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차 적어도 BDRS 항목의 집중력 및 기억력 저하 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0602] 183. 양태 179 내지 182에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 인지 기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차 적어도 BDRS 항목의 집중력 및 기억력 저하 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0603] 184. 양태 179 내지 183에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 인

지 기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차 적어도 BDRS 항목의 집중력 및 기억력 저하 점수 개선에 의해 반영된다.

- [0604] 185. 양태 179에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 BDRS 항목의 집중력 및 기억력 저하 개선에 의해 반영되는 인지 기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다.
- [0605] 186. 양태 185에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 BDRS 항목의 집중력 및 기억력 저하 개선에 의해 반영되는 인지 기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속된다.
- [0606] 187. 양태 185에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 BDRS 항목의 집중력 및 기억력 저하 개선에 의해 반영되는 인지 기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속된다.
- [0607] 188. 양태 185에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 BDRS 항목의 집중력 및 기억력 저하 개선에 의해 반영되는 인지 기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속된다.
- [0608] 189. 양태 179에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 인지 기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 적어도 MADRS 항목 집중력 장애 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0609] 190. 양태 179 또는 189에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 인지 기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어, 약 24시간에 적어도 MADRS 항목 집중력 장애 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0610] 191. 양태 179, 189 또는 190에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 인지 기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차 적어도 MADRS 항목 집중력 장애 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0611] 192. 양태 179, 189 내지 191에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 인지 기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차 적어도 MADRS 항목 집중력 장애 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0612] 193. 양태 179, 189 내지 192에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 인지 기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차 적어도 MADRS 항목 집중력 장애 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0613] 194. 양태 179에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 MADRS 항목 집중력 장애 점수 개선에 의해 반영되는 인지 기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다.
- [0614] 195. 양태 194에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 MADRS 항목 집중력 장애 점수 개선에 의해 반영되는 인지 기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속된다.
- [0615] 196. 양태 194에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 MADRS 항목 집중력 장애 점수 개선에 의해 반영되는 인지 기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속된다.
- [0616] 197. 양태 194에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 MADRS 항목 집중력 장애 점수 개선에 의해 반영되는 인지 기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속된다.
- [0617] 198. 양태 179에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 인지 기능 장애를 앓고 있고 인지 기능 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영된다.

- [0618] 199. 양태 179 또는 198에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 인지 기능 장애를 앓고 있고 인지 기능 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어, 약 24시간에 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영된다.
- [0619] 200. 양태 179, 198 또는 199에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 인지 기능 장애를 앓고 있고 인지 기능 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영된다.
- [0620] 201. 양태 179, 198 내지 200에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 인지 기능 장애를 앓고 있고 인지 기능 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영된다.
- [0621] 202. 양태 179, 198 내지 201에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 인지 기능 장애를 앓고 있고 인지 기능 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영된다.
- [0622] 203. 양태 1 내지 178에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 인지 기능 장애를 앓고 있고 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영되는 인지 기능 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다.
- [0623] 204. 양태 203에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소로 반영되는 인지 기능 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속된다.
- [0624] 205. 양태 203에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소로 반영되는 인지 기능 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속된다.
- [0625] 206. 양태 203에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소로 반영되는 인지 기능 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속된다.
- [0626] 207. 양태 1 내지 206에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 사회적/감정적 소외 및 분리를 앓고 있고 치료는 사회적/감정적 소외 및 분리를 감소시키거나 제거한다.
- [0627] 208. 양태 207에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 치료는 쾌락 상실, 감정적 소외 및 정서적 침체 중 적어도 하나를 감소시키거나 제거한다.
- [0628] 209. 양태 207 또는 208에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 적어도 BDRS 항목 쾌락상실, 감정적 소외 및/또는 정서적 침체 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0629] 210. 양태 207 내지 209에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어, 약 24시간에 적어도 BDRS 항목 쾌락상실, 감정적 소외 및/또는 정서적 침체 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0630] 211. 양태 207 내지 210에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차 적어도 BDRS 항목 쾌락상실, 감정적 소외 및/또는 정서적 침체 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0631] 212. 양태 207 내지 211에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차 적어도 BDRS 항목 쾌락상실, 감정적 소외 및/또는 정서적 침체 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0632] 213. 양태 207 내지 212에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여

후 28일차 적어도 BDRS 항목 쾌락상실, 감정적 소외 및/또는 정서적 침체 점수 개선에 의해 반영된다.

- [0633] 214. 양태 207 또는 208에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 BDRS 항목 쾌락상실, 감정적 소외 및/또는 정서적 침체 점수 개선에 의해 반영되는 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다.
- [0634] 215. 양태 214에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 BDRS 항목 쾌락상실, 감정적 소외 및/또는 정서적 침체 점수 개선에 의해 반영되는 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속된다.
- [0635] 216. 양태 214에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 BDRS 항목 쾌락상실, 감정적 소외 및/또는 정서적 침체 점수 개선에 의해 반영되는 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속된다.
- [0636] 217. 양태 214에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 BDRS 항목 쾌락상실, 감정적 소외 및/또는 정서적 침체 점수 개선에 의해 반영되는 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속된다.
- [0637] 218. 양태 207 또는 208에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 적어도 MADRS 항목 감정 불능 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0638] 219. 양태 207, 208, 또는 218에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어, 약 24시간 적어도 MADRS 항목 감정 불능 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0639] 220. 양태 207, 208, 218 또는 219에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차 적어도 MADRS 항목 감정 불능 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0640] 221. 양태 207, 208, 218 내지 220에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차 적어도 MADRS 항목 감정 불능 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0641] 222. 양태 207, 208, 218 내지 221에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차 적어도 MADRS 항목 감정 불능 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0642] 223. 양태 207 또는 208에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 MADRS 항목 감정 불능 점수 개선에 의해 반영되는 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다.
- [0643] 224. 양태 223에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 MADRS 항목 감정 불능 점수 개선에 의해 반영되는 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속된다.
- [0644] 225. 양태 223에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 MADRS 항목 감정 불능 점수 개선에 의해 반영되는 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속된다.
- [0645] 226. 양태 223에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 MADRS 항목 감정 불능 점수 개선에 의해 반영되는 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속된다.
- [0646] 227. 양태 207 또는 208에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 적어도 BPRS 항목 감정적 소외 점수 개선에 의해 반영된다.

- [0647] 228. 양태 207, 208 또는 227에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어, 약 24시간에 적어도 BPRS 항목 감정적 소외 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0648] 229. 양태 207, 208, 227 또는 228에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차 적어도 BPRS 항목 감정적 소외 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0649] 230. 양태 207, 208, 227 내지 229에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차 적어도 BPRS 항목 감정적 소외 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0650] 231. 양태 207, 208, 227 내지 230에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차 적어도 BPRS 항목 감정적 소외 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0651] 232. 양태 207 또는 208에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 BPRS 항목 감정적 소외 점수 개선에 의해 반영되는 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다.
- [0652] 233. 양태 232에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 BPRS 항목 감정적 소외 점수 개선에 의해 반영되는 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속된다.
- [0653] 234. 양태 232에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 BPRS 항목 감정적 소외 점수 개선에 의해 반영되는 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속된다.
- [0654] 235. 양태 232에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 BPRS 항목 감정적 소외 점수 개선에 의해 반영되는 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속된다.
- [0655] 236. 양태 207 또는 208에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 적어도 BPRS 항목 둔화된 정서 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0656] 237. 양태 207, 208 또는 236에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어, 약 24시간에 적어도 BPRS 항목 둔화된 정서 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0657] 238. 양태 207, 208, 236 또는 237에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차 적어도 BPRS 항목 둔화된 정서 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0658] 239. 양태 207, 208, 236 내지 238에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차 적어도 BPRS 항목 둔화된 정서 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0659] 240. 양태 207, 208, 236 내지 239에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차 적어도 BPRS 항목 둔화된 정서 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0660] 241. 양태 207 또는 208에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 BPRS 항목 둔화된 정서 점수 개선에 의해 반영되는 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다.
- [0661] 242. 양태 241에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 BPRS 항목 둔화된 정서 점수 개선에 의해 반영되는 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의

약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속된다.

- [0662] 243. 양태 241에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 BPRS 항목 둔화된 정서 점수 개선에 의해 반영되는 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속된다.
- [0663] 244. 양태 241에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 BPRS 항목 둔화된 정서 점수 개선에 의해 반영되는 사회적/감정적 소외 및 분리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속된다.
- [0664] 245. 양태 207 또는 208에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 사회적/감정적 소외 및 분리를 앓고 있고 사회적/감정적 소외 및 분리의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영된다.
- [0665] 246. 양태 207, 208 또는 245에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 사회적/감정적 소외 및 분리를 앓고 있고 사회적/감정적 소외 및 분리의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어, 약 24시간에 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영된다.
- [0666] 247. 양태 207, 208, 245 또는 246에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 사회적/감정적 소외 및 분리를 앓고 있고 사회적/감정적 소외 및 분리의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영된다.
- [0667] 248. 양태 207, 208, 245 내지 247에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 사회적/감정적 소외 및 분리를 앓고 있고 사회적/감정적 소외 및 분리의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영된다.
- [0668] 249. 양태 207, 208, 245 내지 248에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 사회적/감정적 소외 및 분리를 앓고 있고 사회적/감정적 소외 및 분리의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영된다.
- [0669] 250. 양태 1 내지 206에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 사회적/감정적 소외 및 분리를 앓고 있고 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소로 반영되는 사회적/감정적 소외 및 분리에서 적어도 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다.
- [0670] 251. 양태 250에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 적어도 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소로 반영되는 사회적/감정적 소외 및 분리 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속된다.
- [0671] 252. 양태 251에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 적어도 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소로 반영되는 사회적/감정적 소외 및 분리 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속된다.
- [0672] 253. 양태 251에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 적어도 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소로 반영되는 사회적/감정적 소외 및 분리 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속된다.
- [0673] 254. 양태 1 내지 253에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 치료는 자살성 사고를 감소시키거나 제거한다.
- [0674] 255. 양태 254에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 자살성 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 적어도 BDRS 항목의 자살성 사고 점수 개선에 의해 반영된다.

- [0675] 256. 양태 254 또는 255에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 자살성 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어, 약 24시간에 적어도 BDRS 항목의 자살성 사고 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0676] 257. 양태 254 내지 256에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 자살성 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차 적어도 BDRS 항목의 자살성 사고 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0677] 258. 양태 254 내지 257에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 자살성 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차 적어도 BDRS 항목의 자살성 사고 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0678] 259. 양태 254 내지 258에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 자살성 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차 적어도 BDRS 항목의 자살성 사고 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0679] 260. 양태 254에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 BDRS 항목 자살성 사고 점수 개선에 의해 반영되는 자살성 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다.
- [0680] 261. 양태 260에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 BDRS 항목 자살성 사고 점수 개선에 의해 반영되는 자살성 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속된다.
- [0681] 262. 양태 260에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 BDRS 항목 자살성 사고 점수 개선에 의해 반영되는 자살성 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속된다.
- [0682] 263. 양태 260에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 BDRS 항목 자살성 사고 점수 개선에 의해 반영되는 자살성 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속된다.
- [0683] 264. 양태 254에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 자살성 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 적어도 MADRS 항목 자살 생각 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0684] 265. 양태 254 또는 264에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 자살성 사고의 감소 또는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어, 약 24시간에 제거는 적어도 MADRS 항목 자살 생각 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0685] 266. 양태 254, 264 또는 265에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 자살성 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차 적어도 MADRS 항목 자살 생각 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0686] 267. 양태 254, 264 내지 266에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 자살성 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차 적어도 MADRS 항목 자살 생각 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0687] 268. 양태 254, 264 내지 267에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 자살성 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차 적어도 MADRS 항목 자살 생각 점수 개선에 의해 반영된다.
- [0688] 269. 양태 254에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 MADRS 항목 자살 생각 점수 개선에 의해 반영되는 자살성 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다.
- [0689] 270. 양태 269에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 MADRS 항목 자살 생각 점수 개선에 의해 반영되는 자살성 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용

가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속된다.

- [0690] 271. 양태 269에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 MADRS 항목 자살 생각 점수 개선에 의해 반영되는 자살성 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속된다.
- [0691] 272. 양태 269에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 MADRS 항목 자살 생각 점수 개선에 의해 반영되는 자살성 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속된다.
- [0692] 273. 양태 254에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 자살성 사고를 앓고 있고 자살성 사고 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영된다.
- [0693] 274. 양태 254 또는 273에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 자살성 사고를 앓고 있고 자살성 사고 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어, 약 24시간에 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영된다.
- [0694] 275. 양태 254, 273 또는 274에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 자살성 사고를 앓고 있고 자살성 사고 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영된다.
- [0695] 276. 양태 254, 273 내지 275에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 자살성 사고를 앓고 있고 자살성 사고 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영된다.
- [0696] 277. 양태 254, 273 내지 276에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 자살성 사고를 앓고 있고 자살성 사고 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소에 의해 반영된다.
- [0697] 278. 양태 1 내지 253에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 상기 환자는 자살성 사고를 앓고 있고 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소로 반영되는 자살성 사고 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다.
- [0698] 279. 양태 278에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소로 반영되는 자살성 사고 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속된다.
- [0699] 280. 양태 278에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소로 반영되는 자살성 사고 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속된다.
- [0700] 281. 양태 278에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 임상적 전반적 인상 - 심각도 (CGI-S) 점수 감소로 반영되는 자살성 사고 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속된다.
- [0701] 282. 양태 1 내지 281에서와 같이 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서 치료는 정신병 증상; 과민성; 불안정성; 운동 의욕 증가; 발화 증가; 동요 중 적어도 하나를 감소시키거나 제거한다.
- [0702] **실시예**
- [0703] 하기 실시예는 본 발명에 대한 이해를 돕기 위해 나열된 것일 뿐 이후의 청구항에 명시된 발명을 어떤 식으로든 제한하려는 의도가 아니며, 그렇게 해석되어서는 안 된다.
- [0704] **실시예 1 - 5-MeO-DMT 에어로졸 생성 및 투여**
- [0705] 단계 1: 100% 에탄올 중 5-MeO-DMT 유리 염기의 스톱 용액을 정량 플라스크에 제조하여, 자원자 또는 환자에게 흡입을 통해 투여할 5-MeO-DMT 유리 염기의 목표 복용량이 200 μ l의 용액 부피에 함유되도록 한다. 전형적인 목표 복용량은 1 mg 내지 25 mg 5-MeO-DMT이다. 예를 들어 18 mg 5-MeO-DMT의 목표 복용량의 경우, 90 mg의 5-

MeO-DMT를 100% 에탄올에 용해하여 최종 용액 부피가 1 ml로 한다. 그런 다음 스톡 용액의 분취량을 추가 사용 시까지 바이알에 보관할 수 있다.

[0706] 단계 2: 200 μ l의 용액을 드립 패드 (Storz & Bickel, 독일)를 함유하는 투약 캡슐로 옮긴 후, 투약 캡슐의 뚜껑을 닫는다.

[0707] 단계 3: 5-MeO-DMT 에탄올 용액으로 채워진 투약 캡슐을 온도가 55°C로 설정된 미리 가열된 첫 번째 Volcano Medic Vaporizer의 충전 챔버로 옮긴다. 그런 다음, 증기기의 공기 흐름을 약 12 l/분의 사전 설정된 속도로 60 초 동안 스위치를 켜다. 가열된 공기가 투약 캡슐을 통과하여 에탄올이 증발하고, 5-MeO-DMT의 목표 복용량이 스테인리스 스틸 와이어 메시를 덮는 얇은 층으로 캡슐에 남는다. 투약 캡슐의 정확한 제조는 빈 캡슐의 무게에 비해 캡슐의 최종 무게 증가가 5-MeO-DMT의 목표 복용량과 거의 동일하다는 것을 보여줌으로써 확인할 수 있다.

[0708] 단계 4: 제조된 투약 캡슐을 충전 챔버에서 꺼낸다. 그런 다음 온도를 210°C로 설정하고 적어도 5분 동안 공기 흐름을 켜 다음 옮기기 직전에 끄고 두 번째 Volcano Medic Vaporizer의 충전 챔버로 옮긴다. 밸브가 있는 흡입 풍선 (Storz & Bickel, 독일)을 충전 챔버의 소켓에 장착하고, 충전 챔버를 단단히 닫은 다음 바로 그 후 공기 흐름을 약 약 12 l/분의 사전 설정된 유속으로 정확히 15초 동안 켜 다음 끈다. 이렇게 하면 5-MeO-DMT의 전체 용량이 에어로졸화되어 흡입 풍선의 약 3리터 공기에 분배된다. 5-MeO-DMT의 정확한 에어로졸화는 캡슐 무게가 대략 초기 무게로 돌아왔음을 보여줌으로써 확인할 수 있다.

[0709] 단계 5: 그런 다음 풍선을 충전 챔버에서 분리하면 밸브가 자동으로 닫힌다. 마우스피스를 풍선에 부착한 후, 에어로졸은 자원자나 환자에게 즉시 투여할 제조가 된다.

[0710] 단계 6: 투여를 제조하기 위해 환자는 처음에 1-2회 심호흡을 한 후 완전히 숨을 내쉬고 이 순서를 마무리하도록 요청받는다. 그런 다음 마우스피스를 입술에 단단히 대고 흡입 풍선의 전체 부피를 한 번의 흡입으로 흡입하고, 10 (± 2.5)초 동안 숨을 참은 다음 정상적인 호흡을 한다. 흡입 절차를 완료한 후 환자는 누워 있도록 지시 받는다.

[0711] 흡입을 통한 5-MeO-DMT 투여에 관한 추가 세부 사항은 WO 2020/169850 A1의 실시예 1에 개시되어 있으며, 그 내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0712] **실시예 2 - 고순도 5-MeO-DMT 제조**

[0713] 5-MeO-DMT (2.0 g)를 MTBE (4 mL, 2.0 부피)에 35 내지 40°C에서 용해한 다음 30분 동안 실온으로 냉각했다. 실온에서 50분 동안 교반한 후 결정화가 관찰되지 않았으므로, 따라서, 배치 온도를 30분 동안 7 내지 12°C로 낮추었다. 7 내지 12°C에서 10분 동안 교반한 후 결정화가 발생했다. 후속적으로 배치를 7 내지 12°C에서 1시간 동안 교반한 후 여과했다. 7 내지 12°C에서 MTBE (1 mL, 0.5 부피)로 세척한 후, 배치를 진공 상태에서 3.5시간 동안 건조하여 1.02 g (50% 회수)의 옅은 주황색 고체를 얻었다. 단리된 고체는 WO 2020/169850 A1에 설명된 대로 HPLC로 순도를 분석했다. 순도는 99.74 %면적인 것으로 밝혀졌다.

[0714] 분석 결과는 개별 불순물 수준이 0.10%면적 미만임을 추가로 나타낸다. 샘플의 용매 분석 결과 MTBE 수준이 17 ppm인 것으로 나타났다.

[0715] **실시예 3 - 5-MeO-DMT 브롬화수소산염의 제조**

[0716] 5-MeO-DMT HBr은 100mg 규모로 제조되었다.

[0717] 5-MeO-DMT 유리 염기를 이소프로필 아세테이트 (10 부피)와 합하고, 생성된 5-MeO-DMT 용액을 50°C로 가열했다. HBr을 단일 분취량에 넣었다 (에탄올 중 1M, 1eq). 혼합물을 온도에서 유지하고 3시간 동안 평형을 유지했다.

[0718] 1시간 후, 현탁액이 형성되었다. 현탁액을 마침내 실온으로 식히고 18시간 동안 평형을 유지했다. 고형물을 여과하여 단리하고 진공 상태에서 40°C에서 18시간 동안 건조했다.

[0719] 황백색의 결정질 물질을 얻었다.

[0720] 이 염의 녹는점은 174°C이고 14.5°2'±0.2°2'; 16.7°2'±0.2°2'; 17.0°2'±0.2°2';

[0721] 20.6°2'±0.2°2'; 20.7°2'±0.2°2'; 21.4°2'±0.2°2'; 24.2°2'±0.2°2'; 24.8°2'±0.2°2'; 25.3°2'±0.2°2';

[0722] 27.4°2'±0.2°2'에서 피크를 포함하는 X선 회절 패턴이 특징이다; 이는 Cu K α 방사선을 사용하여 측정되었다.

- [0723] **실시예 4 - 사후 인간 뇌막 제제에서 중앙 5-HT1A 및 5-HT2A 수용체에 대한 억제 상수 결정**
- [0724] 이 연구에서, 방사성 리간드 결합 기술을 사용하여 각각, 해마와 전두엽 피질에서 채취한 사후 인간 뇌 조직의 5-HT1A 및 5-HT2A 수용체에 대한 세 가지 환각제 테스트 화합물 (실로신, DMT 및 5-MeO-DMT)의 친화도를 확인했다.
- [0725] 인간 뇌 샘플은 에든버러 급사 뇌 은행에서 얻었다. 모든 기증자는 혼수상태, 정신 질환 또는 신경 질환의 병력이 없고 사후 검시 간격이 72시간 이하인 65세 미만의 급사자였다.
- [0726] **사후 인간 해마의 5-HT1A 수용체에 대한 결합**
- [0727] 해마는 모터 구동 테플론 유봉 (120 rpm에서 12회 스트로크)을 사용하여 빙냉 0.25 M 수크로스 (1:30 w/v)에서 균질화되었다. 미엘린 및 세포 파편은 1,000g에서 10분간 원심분리하여 제거되었다. 상청액은 얼음에 보관하고 펠릿은 0.25 M 수크로스 (1:15 w/v)에서 재균질화하고 750g에서 10분간 원심분리했다. 상청액을 합치고 빙냉 막 제조 완충액 (1:100 w/v)에서 밀폐형 유리/테플론 균질화기 (12회 스트로크, 800 rpm)를 사용하여 희석하고 20,500 g에서 10분간 원심분리했다. 펠릿을 빙냉 막 제조 완충액에 현탁시키고 37°C에서 10분간 배양한 다음 20,500 g에서 10분간 원심분리했다. 펠릿을 재현탁시키고 조직을 세척하기 위해 마지막으로 원심분리했다 (20,500 x g에서 10분간). 그런 다음 생성된 펠릿을 빙냉 분석 완충액에 현탁시켜 조직 농도를 3.125 mg 습윤 중량/ml로 맞추었다. 모든 원심분리는 4°C에서 수행했다. 막 제조 완충액은 50 mM Tris-HCl, pH 7.7, 4 mM CaCl₂ 및 0.1% 아스코르브산으로 이루어졌다. 분석 완충액은 50 mM Tris, pH 7.7, 4 mM CaCl₂, 0.1% 아스코르브산 및 10 μM 파르길린으로 이루어졌다.
- [0728] 포화 결합 분석을 위해, 해마 막 (400 μl; 1.25 mg 습윤 중량 조직/튜브에 해당)을 25°C에서 30분 동안 50 μl의 0.075 - 9.6 nM [³H]8-OH-DPAT 및 50 μl의 분석 완충액 (전체 결합) 또는 50 μl의 1 μM WAY 100635 (비특이적 결합)과 배양했다. 세척 완충액은 50 mM Tris, pH 7.7로 이루어졌다.
- [0729] 변위 분석에서, 해마 막 (400 μl; 1.25 mg 습윤 중량 조직/튜브에 해당)을 50 μl의 0.6 nM [³H]8-OH-DPAT 및 50 μl의 분석 완충액 (전체 결합) 또는 50 μl의 1 μM WAY 100635 (비특이적 결합) 또는 50 μl의 1 내지 10000 nM 사이의 10가지 농도 중 하나와 함께 25°C에서 30분 동안 배양했다.
- [0730] 막 결합 방사능은 Skatron 11731 필터를 통해 진공 여과하여 회수했으며, Skatron 세포 수확기를 사용하여 0.5% 폴리에틸렌이민 (PEI)에 미리 담갔다. 필터는 빙냉 세척 완충액 (세척 설정 0,9,9)으로 빠르게 세척하고 액체 섬광 계수 (1 ml Packard MV Gold 섬광체)로 방사능을 결정했다.
- [0731] 특정 결합의 50%를 억제하는 데 필요한 화합물 농도 (IC₅₀) 및 힐 경사도는 비선형 회귀를 사용하여 계산했다. K_i는 리간드 고갈을 허용하는 단일 부위 결합 모델을 사용하여 계산했다.
- [0732] **사후 인간 전두엽 피질의 5-HT2A 수용체에 대한 결합**
- [0733] 전두엽 피질을 모터 구동 테플론 유봉 (120 rpm에서 12회 스트로크)을 사용하여 빙냉 0.25 M 수크로스 (1:30 w/v)에서 균질화했다. 미엘린 및 세포 파편은 1,000g에서 10분간 원심분리하여 제거되었다. 상청액은 얼음에 보관하고 펠릿은 0.25 M 수크로스 (1:15 w/v)에서 재균질화하고 750g에서 10분간 원심분리했다. 상청액을 합치고 빙냉 50 mM Tris-HCl 분석 완충액, pH 7.4 (1:100 w/v)에 희석하고, 밀폐형 유리/테플론 균질화기 (12회 스트로크, 800 rpm)를 사용하여 균질화하고 20,500 g에서 10분간 원심분리했다. 펠릿을 두 번 더 원심분리하여 조직을 세척했다 (20,500 x g 10분). 그런 다음 생성된 펠릿을 10 mg 조직 습윤 중량/ml과 동일한 조직 농도에서 빙냉 50 mM Tris-HCl 분석 완충액, pH 7.4에 재현탁시켰다. 모든 원심분리는 4°C에서 수행했다.
- [0734] 포화 결합 분석을 위해, 전두엽 피질 막 (400 μl; 4 mg 조직/튜브의 습윤 중량과 동일)을 50 μl의 0.00625 - 0.8 nM [³H]MDL-100,907 및 50 μl의 분석 완충액 또는 50 μl의 10 μM 케탄세린 (비특이적 결합)과 함께 25°C에서 60분 동안 배양했다. 분석 및 세척 완충액은 50 mM Tris-HCl 완충액 pH 7.4로 이루어졌다.
- [0735] 변위 분석에서, 전두엽 피질 막 (400 μl; 4 mg 습윤 중량 조직/튜브와 동일)을 50 μl의 0.1 nM [³H]MDL-100,907 및 50 μl의 분석 완충액 (전체 결합) 또는 50 μl의 10 μM 케탄세린 (비특이적 결합) 또는 50 μl의 1 내지 10000 nM 사이의 10가지 농도 중 하나인 테스트 화합물 중 하나와 함께 25°C에서 60분 동안 배양했다.
- [0736] 막 결합 방사능은 위와 같이 회수되어 결정되었다. 데이터 분석도 위와 같았다.

- [0737] **결과**
- [0738] 사후 인간 뇌 조직의 해마 막에 있는 5-HT1A 수용체에 대한 [³H]8-OH-DPAT에 대한 해리 상수 (K_d 값)은 세 명의 기증자 각각에 대해 결정되었다. 얻은 해리 상수 (K_d 값)은 각각, 0.51, 0.28 및 0.52 nM였다.
- [0739] 실로신, DMT 및 5-MeO-DMT에 대한 평균 억제 상수 (K_i 값)는 각각, 48, 38 및 1.80 nM (평균 n=3)였다. 모든 화합물은 일치에 근접하는 힐 경사도를 나타내어 단일 부위 결합 모델을 시사했다.
- [0740] 사후 인간 뇌 조직의 전두엽 피질 막에 있는 5-HT2A 수용체에 대한 [³H]MDL-100,907의 해리 상수 (K_d 값)은 세 명의 기증자 각각에 대해 결정되었다. 얻은 해리 상수 (K_d 값)는 각각, 0.11, 0.08 및 0.08 nM였다.
- [0741] 실로신, DMT 및 5-MeO-DMT에 대한 평균 억제 상수 (K_i 값)는 각각, 37, 117 및 122 nM (평균 n=3)였다. 모든 화합물은 일치에 근접하는 힐 경사도를 나타내어 단일 부위 결합 모델을 시사했다.
- [0742] 5-HT1A 수용체에 대한 5-HT2A에 대한 실로신, DMT 및 5-MeO-DMT의 선택성 비율은 각각, 0.78, 3.1 및 68였다.
- [0743] **실시예 5 - TRD를 앓고 있는 환자의 임상 시험**
- [0744] 본원에 설명된 바와 같이 흡입을 통해 투여되는 5-MeO-DMT의 1/2상 임상 시험은 치료 저항성 주요 우울 장애 (TRD) 환자에서 완료되었다. 이 시험은 두 부분으로 설계되었다. 파트 A는 두 가지 용량 수준 (12 mg (n=4) 및 18 mg (n=4)) 공개 표지, 단일-아암, 단일-용량 1상 시험이었다. 파트 B는 5-MeO-DMT로 환자 내 용량 증가와 함께 개별화된 투약 요법을 적용하는 공개 표지, 단일-아암 2상 시험이었다. 환자 (n=8) 하루에 적어도 1회에서 최대 3회 용량의 5-MeO-DMT (6 mg, 12 mg 및 18 mg)를 투여받았으며, 이전에 투여한 용량에서 최고 경험에 도달하지 못한 경우에만 더 높은 용량을 투여했다. 파트 A의 1차 종점은 TRD 환자에서 5-MeO-DMT의 단일 투여의 안전성과 내약성을 평가하는 것이었다. 파트 B의 주요 종점은 우울증의 심각성에 미치는 영향을 평가하는 것이었는데, 이는 투약 후 7일째에 완화된 환자의 비율로 평가하였으며, MADRS 총점이 10점 이하인 것으로 정의했다.
- [0745] 파트 A에서, 두 그룹 (12 mg 및 18 mg)의 환자 4명 중 3명이 적어도 하나의 ADR을 경험했고, 모두 경미했고 자발적으로 해결되었다. SAE는 보고되지 않았다.
- [0746] 12 mg 그룹에서 4명 중 2명의 환자 (50%) 및 18 mg 그룹에서 4명 중 1명의 환자 (25%)는 투약 후 7일째에 MADRS 완화를 보였고, 18 mg 그룹에서 1명의 추가 환자 (25%)는 투약 후 7일째에 MADRS 임상 반응을 보였다. 7일째 기준선으로부터 평균 MADRS 변화는 12 mg 그룹에서 -21.0 (-65%) 및 18mg 그룹에서 -12.8 (-41%)였다.
- [0747] 파트 B에서, 8명 중 7명의 환자 (87.5%)가 적어도 한 가지 ADR을 경험했다. 모든 ADR은 자발적으로 해소되었다. SAE는 보고되지 않았다.
- [0748] 1차 종점은 8명 중 7명의 환자 (87.5%)이 7일차에 MADRS 완화를 달성하면서 충족되었다 ($p < 0.0001$). 7일차 기준선으로부터 평균 MADRS 변화는 24.4 (76%)였다.
- [0749] 파트 A 또는 파트 B 모두에서 안전 실험실 분석, 생체 신호, 정신적 안전성 평가 또는 인지 기능 측정에서 임상적으로 유의미한 변화는 관찰되지 않았다.

[0750] 결과는 아래 표에 요약되어 있다.

척도 항목	척도	기준선 IDR	2 / 3 시간	개선 2 / 3 시간	백분율 개선
집중력 장애	MADRS	30	11	19	63.33%
나태함	MADRS	27	10	17	62.96%
감정 불능	MADRS	36	12	24	66.67%
내적 긴장	MADRS	26	11	15	57.69%
비관적인 생각	MADRS	28	7	21	75.00%
자살 생각	MADRS	11	3	8	72.72%
죄책감	BPRS	34	14	20	58.82%
긴장	BPRS	16	11	5	31.25%
불안	BPRS	37	19	18	48.65%
감정적 소외	BPRS	13	8	5	38.46%
둔화된 정서	BPRS	15	11	4	26.67%

[0751]

[0752] 표 1-A 일일 개별 투약 요법에 배정된 환자 (IDR)에 대한 관련 MADRS 및 BPRS 항목에 대해 기록된 점수. 항목 점수는 IDR 그룹의 모든 환자 (n=8)에 대한 개별 환자의 점수의 합계를 나타낸다. 마지막 용량을 투여한 후 2시간 (MADRS) 또는 3 시간 (BPRS)에 평가.

척도 항목	척도	기준선 IDR	1 일	1 일차 개선	백분율 개선
수면 감소	MADRS	25	12	13	52.00%
집중력 장애	MADRS	30	1	29	96.67%
나태함	MADRS	27	5	22	81.48%
감정 불능	MADRS	36	2	34	94.44%
내적 긴장	MADRS	26	6	20	76.92%
비관적인 생각	MADRS	28	4	24	85.71%
자살 생각	MADRS	11	1	10	90.91%
죄책감	BPRS	34	11	23	67.65%
긴장	BPRS	16	11	5	31.25%
불안	BPRS	37	16	21	56.76%
감정적 소외	BPRS	13	8	5	38.46%
둔화된 정서	BPRS	15	8	7	46.67%

[0753]

[0754] 표 1-B 일일 개별 투약 요법에 배정된 환자 (IDR)에 대한 관련 MADRS 및 BPRS 항목에 대해 기록된 점수. 항목 점수는 IDR 그룹의 모든 환자 (n=8)에 대한 개별 환자의 점수의 합계를 나타낸다. 1일차 평가.

척도 항목	척도	기준선 IDR	7 일	7 일차 개선	백분율 개선
수면 감소	MADRS	25	9	16	64.00%
집중력 장애	MADRS	30	9	21	70.00%
나태함	MADRS	27	3	24	88.89%
감정 불능	MADRS	36	6	30	83.33%
내적 긴장	MADRS	26	12	14	53.85%
비관적인 생각	MADRS	28	3	25	89.29%
자살 생각	MADRS	11	3	8	72.73%
죄책감	BPRS	34	10	24	70.59%
긴장	BPRS	16	10	6	37.50%
불안	BPRS	37	17	20	54.05%
감정적 소외	BPRS	13	8	5	38.46%
둔화된 정서	BPRS	15	8	7	46.67%

[0755]

[0756] 표 1-C 일일 개별 투약 요법에 배정된 환자 (IDR)에 대한 관련 MADRS 및 BPRS 항목에 대해 기록된 점수. 항목 점수는 IDR 그룹의 모든 환자 (n=8)에 대한 개별 환자의 점수의 합계를 나타낸다. 7일차 평가.

척도 항목	척도	기준선 12mg	2 / 3 시간	2 / 3 시간 후 개선	백분율 개선
집중력 장애	MADRS	16	7	9	56.25%
나태함	MADRS	16	10	6	37.50%
감정 불능	MADRS	16	9	7	43.75%
내적 긴장	MADRS	13	2	11	84.62%
비관적인 생각	MADRS	16	8	8	50.00%
자살 생각	MADRS	8	3	5	62.50%
죄책감	BPRS	18	9	9	50.00%
긴장	BPRS	14	9	5	35.71%
불안	BPRS	25	11	14	56.00%
감정적 소외	BPRS	13	11	2	15.38%
둔화된 정서	BPRS	11	8	3	27.27%

[0757]

[0758]

표 2-A 12mg 투약 요법에 할당된 환자에 대한 관련 MADRS 및 BPRS 항목에 대해 기록된 점수. 항목 점수는 12mg 그룹의 모든 환자 (n=4)에 대한 개별 환자의 점수의 합계를 나타낸다. 용량 투여 후 2시간 (MADRS) 또는 3 시간 (BPRS)에 평가.

척도 항목	척도	기준선 12mg	1 일	1 일차 개선	백분율 개선
수면 감소	MADRS	12	10	2	16.67%
집중력 장애	MADRS	16	2	14	87.50%
나태함	MADRS	16	0	16	100.00%
감정 불능	MADRS	16	1	15	93.75%
내적 긴장	MADRS	13	3	10	76.92%
비관적인 생각	MADRS	16	7	9	56.25%
자살 생각	MADRS	8	5	3	37.50%
죄책감	BPRS	18	5	13	72.22%
긴장	BPRS	14	6	8	57.14%
불안	BPRS	25	6	19	76.00%
감정적 소외	BPRS	13	8	5	38.46%
둔화된 정서	BPRS	11	6	5	45.45%

[0759]

[0760]

표 2-B 12mg 투약 요법에 할당된 환자에 대한 관련 MADRS 및 BPRS 항목에 대해 기록된 점수. 항목 점수는 12mg 그룹의 모든 환자 (n=4)에 대한 개별 환자의 점수의 합계를 나타낸다. 1일차 평가.

척도 항목	척도	기준선 12mg	7 일	7 일차 개선	백분율 개선
수면 감소	MADRS	12	6	6	50.00%
집중력 장애	MADRS	16	3	13	81.25%
나태함	MADRS	16	3	13	81.25%
감정 불능	MADRS	16	1	15	93.75%
내적 긴장	MADRS	13	5	8	61.54%
비관적인 생각	MADRS	16	8	8	50.00%
자살 생각	MADRS	8	7	1	12.50%
죄책감	BPRS	18	5	13	72.22%
긴장	BPRS	14	6	8	57.14%
불안	BPRS	25	6	19	76.00%
감정적 소외	BPRS	13	6	7	53.85%
둔화된 정서	BPRS	11	5	6	54.55%

[0761]

[0762]

표 2-C 12mg 투약 요법에 할당된 환자에 대한 관련 MADRS 및 BPRS 항목에 대해 기록된 점수. 항목 점수는 12mg 그룹의 모든 환자 (n=4)에 대한 개별 환자의 점수의 합계를 나타낸다. 7일차 평가.

[0763]

실시예 6 - 5-MeO-DMT 및 부포테닌의 약동학 평가

[0764]

5-MeO-DMT의 약동학적 특성을 조사하기 위해 각각 8명의 대상체로 구성된 3개 그룹을 구성했다. 대상체에게 흡입을 통해 단일 용량의 6 mg; 12 mg 또는 18 mg 5-MeO-DMT를 투여했다. 투여 후 1; 2; 4; 7; 10; 15; 20; 30;

45분 및 1; 1.5; 2; 3; 4시간에 혈액 샘플을 채취했다.

[0765] 5-MeO-DMT 농도는 LC-MS/MS를 사용하여 결정했다. PK 매개변수는 각 개체의 농도 대 시간 플롯의 대수 분석을 통해 생성되었다. 분석은 소프트웨어 Phoenix WinNonlin 6.3을 사용하여 수행되었다.

[0766] 3가지 그룹에 대해 얻은 중앙 Cmax 값은 11.85 ng/ml (6 mg 그룹), 22.90 ng/ml (12 mg 그룹) 및 38.45 ng/ml (18 mg 그룹)이었다.

[0767] 하기 표 3은 표시된 시간 지점에 대해 결정된 Cmax에 대한 중앙값 백분율 혈장 농도를 나타낸다.

	Cmax에 대한 혈장 농도의 중간값 백분율													
시간 (분)	1	2	4	7	10	15	20	30	45	60	90	120	180	240
6 mg	96	98	83	56	40	22	16	10	8	4	2	1	0	N.A.
12 mg	100	79	59	30	22	12	8	5	3	2	0	0	0	0
18 mg	100	79	59	30	22	12	8	5	3	2	0	0	0	0

[0768]

[0769] 또한, 상향적정에 의존하는 투여 계획에 대해서도 약동학적 측정을 수행했다. 상당히 유사한 결과가 얻어졌다.

[0770] 5-MeO-DMT 대사산물인 부포테닌의 혈중 농도도 측정하였다. 소수의 샘플에서만, 농도가 정량화 하한 수준 (LLOQ) (25 pg/ml)을 넘었다. 15분 이후부터 부포테닌 농도는 항상 LLOQ 미만이었다.

[0771] 상향적정 계획을 받은 대상체를 포함시켰을 때에도 상당히 유사한 관찰이 이루어졌다.

[0772] **실시예 7 - 5-MeO-DMT의 독성학 테스트**

[0773] 5-MeO-DMT는 살모넬라 티피무리움의 히스티딘 요구 세균 균주 4종 (TA98, TA100, TA1535 및 TA1537), 및 대장균의 트립토판 요구 균주 1종 (WP2 uvrA pKM101)에서 돌연변이를 유도하지 않았다. 이러한 조건에는 쥐 간 대사 활성화 시스템(S-9)이 없는 경우와 있는 경우 5000 µg/플레이트 (현재 규제 지침에 따른 최대 권장 농도), 농도로 처리하는 것이 포함되었다.

[0774] **실시예 8 - 산후 우울증 환자에게 흡입 투여하는 5-MeO-DMT의 임상 시험**

[0775] 단일-아암, 공개 표지 임상 시험은 임상적으로 진단된 산후 우울증 (PPD)이 있는 성인 여성 환자 15명이 참여한다.

[0776] 환자는 증발 후 흡입을 통해 개별화된 5-MeO-DMT 투약 요법을 하루 동안 받게 된다.

[0777] 더욱 특히, 환자는 0일에 최대 3회 용량의 5-MeO-DMT를 받는다: 6 mg, 12 mg, 및 18 mg.

[0778] 1. 모든 환자는 6 mg 5-MeO-DMT를 초기 용량으로 투여받는다.

[0779] 2. 두 번째 용량 (12 mg)은 다음의 경우에만 투여된다:

[0780] a. 6 mg 용량 후 최고 경험 (총점 75)을 달성하지 못함, 및

[0781] b. 연구자에 따르면 6 mg 용량은 안전하고 잘 견딤,

[0782] c. 이전 용량의 정신 활성화 효과 (PsE)가 가라앉았음, 및

[0783] d. 연구자에 따르면 복용 전 생체 지표 및 1초간 강제 호기량 (FEV1)이 정상 범위에 있거나, 정상 범위를 벗어 나더라도 임상적으로 의미가 없다.

[0784] 3. 유사하게, 세 번째 용량 (18 mg)은 다음의 경우에만 투여된다:

[0785] a. 12 mg 용량 후 최고 경험 (총점 75)을 달성하지 못함, 및

[0786] b. 연구자에 따르면 12 mg 용량은 안전하고 잘 견딤, 및

[0787] c. 이전 용량의 임의의 PsE가 가라앉았음, 및

- [0788] d. 연구자에 따르면 복용 전 생체 지표 및 1초간 강제 호기량 (FEV1)이 정상 범위에 있거나, 정상 범위를 벗어 나더라도 임상적으로 의미가 없다.
- [0789] 환자는 투약 후 최고 환각 경험 (환자가 체점한 시각적 유사 척도, PE 척도 기준), 진정, 및 기타 증점에 대해 평가된다. 투약일 1일차와 7일차에 후속 방문이 계획되어 있다.
- [0790] 임상 시험 참여를 고려하는 모든 환자는 다음 기준을 충족해야 한다:
- [0791] 1. 여성이고 스크리닝 시 18 내지 45세 (포함) 사이 범위 연령임.
- [0792] 2. 스크리닝 시 18.5 내지 35 kg/m² (포함) 범위 체질량 지수 (BMI)를 가짐.
- [0793] 3. 임상시험 정신과 의사 또는 등록된 심리학자가 평가한 PPD에 대한 시험 기준을 충족함:
- [0794] a. 정신병적 특징이 없고, 미니 국제 신경정신과 인터뷰 (MINI)를 통해 확인된 주요 우울 장애의 진단, 산후 증상이 임신 초기보다 일찍 시작되지 않고, 늦어도 산후 4주 이내에 시작되어야 한다.
- [0795] b. 스크리닝 시 및 투여 전 0일차에 28점 이상의 몽고메리 아스버그 우울증 평가 척도 (MADRS) 총점.
- [0796] 6. 스크리닝 시 수유를 중단했어야 함; 또는 스크리닝 시 여전히 수유 중이거나 모유 수유 중일 경우 연구 약물을 투여하기 직전인 0일부터 마지막 용량 후 24시간까지 모유 수유를 일시적으로 중단하고, 필요에 따라 그 24 시간 동안 모든 모유를 펌핑하여 폐기하는 데 동의해야 하고, 그러나 모유 수유를 재개하기 전에 마지막 용량 후 2.5시간과 마지막 복용 후 24시간에 펌핑/폐기를 포함해야 함.
- [0797] 4. 5-MeO-DMT 투약 전 30일과 투약 후 90일 동안 완전히 금욕 (이성애적 성관계를 완전히 피함)하거나 매우 효과적인 (실패율 <1%) 의학적으로 인정된 피임법을 사용하는 데 동의해야 함. 환자는 스크리닝 시와 검사 전날 (-1일)에 임신 검사 결과가 음성이어야 함.
- [0798] 5. 임상 시험이 종료된 지 7일째 될 때까지 다른 항우울제나 불안 치료제 투여를 연기할 의향이 있으며, 임상 시험 기간 동안 심리 치료를 변경하지 않는 데 동의함.
- [0799] 다음의 주요 제외 기준 중 하나라도 충족하는 잠재적 환자는 이 시험 참여에서 제외된다:
- [0800] 1. 병력, 정신과적 평가, 및 MINI 평가에 근거하여, 양극성 장애, 경증 또는 경조증 에피소드, 정신병 장애, 주요 우울 장애 (MDD) 또는 정신병적 특징을 동반한 기타 기분 장애, 강박 장애, 외상 후 스트레스 장애 (PTSD), 자폐 스펙트럼 장애, 경계성 성격 장애, 정신분열증, 망상 장애, 편집증 성격 장애, 분열정동 장애, 임상적으로 중요한 지적 장애, 또는 조사자의 판단에 따라 환자가 시험에 적합하지 않다고 판단되는 기타 정신적 동반 질환이 현재 또는 과거에 진단된 경우.
- [0801] 2. 양극성 장애, 정신병 장애 또는 정신병적 특징을 동반한 다른 기분 장애 (MDD 포함)로 현재 또는 과거에 진단받은 한 명 이상의 1촌 또는 2촌의 친척이 있는 경우.
- [0802] 3. 임상시험 정신과 의사 또는 등록된 심리학자의 판단으로 병력, 정신과적 평가, 및 콜롬비아-자살 심각도 평가 척도 (C-SSRS)에 따른 자살성 사고 및 자살 행동 평가에 근거하여 자살 위험이 유의한 것으로 판단된 경우.
- [0803] 4. 투약 전 14일 이내 또는 반감기의 5배 (둘 중 더 긴 것)에 항우울 약제를 복용한 경우 (예외: 플루옥세틴의 경우 최근 5주 이내).
- [0804] 5. 투약 전 14일 이내 또는 반감기의 5배 (둘 중 더 긴 것)에 모노아민 산화효소 억제제 (MAOI) 활성이 있는 임의의 다른 약제를 복용한 경우.
- [0805] 6. 연구자의 판단에 따라 환각제 또는 환각 물질 약물 (예를 들어, 실로시빈, 실로시베 속 버섯, 5-MeO-DMT, DMT, 아야와스카, LSD, 메스칼린)에 대해 이전에 심각한 부작용을 경험한 경우.
- [0806] 7. 5-MeO-DMT에 대한 알레르기나 과민증 또는 기타 금기 사항이 있는 경우.
- [0807] 8. 연구자의 판단에 따라 임상시험에 부적합하다고 판단되는 현재 또는 과거에 임상적으로 유의미한 상태인 경우 (예를 들어, 중증 감염, 폐질환, 조절되지 않는 고혈압, 임신 중 또는 산후 기간에 임신성 고혈압 장애의 새로운 발병 (예를 들어, 임신성 고혈압, 전자간증-자간증, 중첩된 자간증), 조절되지 않는 당뇨병, 중증 심혈관 질환, 중증 간 또는 신부전, 중증 뇌 장애 (발작 장애, 뇌졸중, 치매, 퇴행성 신경 질환, 수막염, 뇌염, 의식 상실을 동반한 두부 손상 포함).

- [0808] 9. 연구자의 판단에 따라 임상시험에 부적합하다고 판단되는 약제나 기타 물질을 복용하는 경우.
- [0809] 10. 연구자의 판단에 따라 환자가 실험에 부적합하다고 판단되는 신체 검사, 생체 징후, ECG, 또는 임상 실험실 매개변수에서 임상적으로 유의한 이상이 있는 경우.
- [0810] 11. 스크리닝 시 또는 검사 전날 (-1일차)에 임신 테스트 결과가 양성으로 나온 환자로서, 현재 임신 중이거나, 시험 기간 중 및 5-MeO-DMT 투약 후 최대 90일 이내에 임신할 계획이 있는 환자.
- [0811] 12. 스크리닝 전 6개월 이내에 DSM-5 약물 또는 알코올 사용 장애가 있는 환자.
- [0812] 시험의 1차 목적은 PPD를 앓고 있는 성인 여성 환자에서 5-MeO-DMT 6 mg, 12 mg 및 18 mg의 하루 개별 투약 요법의 항-우울 효과의 시작과 7일간 지속 시간을 결정하는 것이다.
- [0813] 2차 목적은 PPD를 앓고 있는 성인 여성 환자에서 5-MeO-DMT 6 mg, 12 mg 및 18 mg의 하루 개별 투약 요법의 항-우울 효과; 항-불안 효과; 모성 행동에 미치는 효과; 안전성 및 내약성; 정신 활성화 효과 (PsE)의 강도 및 지속 시간; 인지적 결과에 미치는 영향을 결정하는 것이다.
- [0814] 탐색적 목적은 PPD를 앓고 있는 성인 여성 환자에서 5-MeO-DMT 6 mg, 12 mg 및 18 mg의 하루 IDR을 투여한 후 모유, 혈액, 소변에서 5-MeO-DMT 및 대사물, 부포테닌 및 5-메톡시인돌-3-아세트산 (5-MIAA)의 양을 LC/MS/MS로 측정하여 결정하는 것이다 (필요한 경우 대사물 식별 스크리닝을 수행할 수 있음).
- [0815] 연구의 1차 중점은 7일차에 평가한 MADRS의 기준선 변화를 통해 5-MeO-DMT의 항-우울 효과를 평가하는 것이다.
- [0816] 2차 중점은 다음에 의해 평가되는 5-MeO-DMT의 항-우울 효과를 포함한다
- [0817] · 다음에 의해 평가되는 5-MeO-DMT의 항-우울 효과:
 - [0818] ○ 0일차, 1일차 및 7일차에 최종 연구 약물 투여 2시간 후 완화된 환자의 비율 (MADRS 10);
 - [0819] ○ 0일차 및 1일차에 최종 연구 약물 투여 2시간 후 평가된 MADRS에서 기준선으로부터의 변화;
 - [0820] ○ 0일차, 1일차 및 7일차에 최종 연구 약물 투여 2시간 후 반응자 비율 (MADRS 총점에서 기준선 대비 50% 감소);
 - [0821] ○ 0일차, 및 1일차 및 7일차에 최종 연구 약물 투여 2시간 후 임상적 전반적 인상 - 심각도 척도 (CGI-S)에서 기준선 대비 변화;
- [0822] · 기준선에서 7일차까지의 바킨 모성 기능 지수 (BIMF) 총점 및 하위 척도 점수의 변화를 통해 평가한 산모 행동에 대한 영향;
- [0823] · 사전 검사일 (-1일), 마지막 연구 약물 투여 1시간 후, 퇴원 시, 0일, 및 1일 및 7일차 저녁에 얻은 모유에서 5-MeO-DMT 및 부포테닌 노출;
- [0824] · 사전 검사일 (-1일), 마지막 연구 약물 투여 1시간 후, 퇴원 시, 1일 및 7일차에 얻은 5-MeO-DMT 및 부포테닌 노출;
- [0825] · 다음에 의해 평가되는 5-MeO-DMT의 안전성 및 내약성:
 - [0826] ○ 치료 유발 부작용 (TEAE)의 보고;
 - [0827] ○ ECG, 생체 징후, 안전 실험실 평가, 최대 유량 호흡 측정에서 기준선 대비 임상적으로 유의한 변화;
 - [0828] ○ 각 용량 후 (PsE가 가라앉고 각 연구 약물 복용 후 60분 후) 및 0일차 퇴원 평가의 일부로 진정 (수정된 관찰자의 각성 및 진정 평가 척도 [MOAA/S])의 평가;
 - [0829] ○ 0일 및 1일 및 7일차에 퇴원 평가의 일부로 평가된 인상의 관리 해리성 상태 척도 (CADSS)에서 기준선 대비 변화;
 - [0830] ○ 0일, 및 1일 및 7일차에 퇴원 평가의 일부로 평가된 간단 정신과적 평가 척도 (BPRS)에서 기준선 대비 변화 ;
 - [0831] ○ 0일, 및 1일 및 7일차에 퇴원 평가의 일부로 평가된 C-SSRS에서 기준선 대비 변화;
 - [0832] ○ 0일, 및 1일 및 7일차에 퇴원 평가의 일부로 평가된 YMRS에서 기준선 대비 변화;
 - [0833] · 각 복용 후 30 내지 60분에 PsE가 가라앉았을 때 환자가 경험한 것으로 보고된 PsE는 다음과 같다:

- [0834] o PE 달성도를 평가하기 위해 최고 경험 (PE) 척도를 사용하는 PsE 평가 (PE 척도 총점 75);
- [0835] o 도전 경험 설문지 (CEQ);
- [0836] o 신비적 경험 설문지 (MEQ-30);
- [0837] · 연구 약물 투약 후 PsE가 가라앉을 때까지의 시간 (연구자 및 환자 채점)으로 정의되는 PsE 지속 시간은 각 투약 후 30 내지 60분에 완료된다;
- [0838] 정신과 의사가 진단한 산후 우울증 환자 한 명이 지금까지 임상 시험에 모집되었다. 진단은 정신병적 특징이 없는 주요 우울 장애이며, 미니 국제 신경정신과 인터뷰 (MINI) (v7.0.2)를 통해 확인되었고, 산후 발병은 임신 초기보다 일찍 시작되지 않고, 늦어도 산후 4주 이내에 시작되었다. 환자는 세 번째 아이를 낳은 후 산후 우울증 진단을 받았다. 환자는 계획된 모든 방문 일을 완료했다. 흡입 절차는 환자가 적절하게 수행했으며 흡입 관련 부작용 없이 잘 견뎌냈다.
- [0839] **결과**
- [0840] 5-MeO-DMT 투여 직후 심박수와 혈압이 일시적으로 임상적으로 관련성이 없는 수준으로 증가한 것을 제외하면, 다른 중요한 생체 지표의 변화는 발생하지 않았다. ECG 평가 (투여 후 3시간) 및 안전 실험실 분석 (7일차), CADSS (3시간, 1일 및 7일차)은 주목할 만한 것이 없었다. 보고된 몇 가지 부작용 (좌측 복통 경련 및 두통, 둘 다 0일차)은 경미하고 단기간 지속되었으며 연구가 끝날 무렵 자연적으로 해결되었다.
- [0841] 환각적 경험의 강도와 관련하여, 6mg의 명목 복용량에 노출되었을 때 기록된 PES 점수는 17.3이었다. 이 점수는 개별화된 투약 요법의 설계에 따라 12mg의 후속, 더 높은 용량을 투여해야 할 필요성을 나타낸다. 이 용량에 대해 달성한 PES 점수는 85.7이었고, 75인 것은 이 환자에 대한 최고 환각 경험의 발생과 IDR의 완료를 나타낸다.
- [0842] 중요하게, 환자가 약물 투여 후 2시간이라는 가장 빠른 평가 시점에 MADRS로 평가한 우울증 증상에서 상당한 개선을 보고했으며, 그 효과는 시간이 지나도 유지되었다 (표 4). 환자는 또한 MADRS 반응 (기준선으로부터 적어도 50% 개선) 및 MADRS 완화 (MADRS 총점 10점 이하)에 대한 표준 기준을 충족했다.

[0843] 표 4 - MADRS/BPRS 척도 표

척도 항목	척도	기준 선	2 시간 (MADRS) ; 퇴원 (BPRS)	1 일	7 일	개선		
						2 시간 ; 퇴원	1 일	7 일
보고된 슬픔	MADRS	4	0	0	0	4	4	4
명백한 슬픔	MADRS	5	0	0	0	5	5	5
내적 긴장	MADRS	5	0	0	1	5	5	4
수면 감소	MADRS	5	5	0	0	0	5	5
식욕 감소	MADRS	0	0	0	0	0	0	0
집중력 장애	MADRS	0	0	0	0	0	0	0
나태함	MADRS	3	0	0	0	3	3	3
감정 불능	MADRS	3	0	0	0	3	3	3
비관적인 생각	MADRS	4	0	0	0	4	4	4
자살 생각	MADRS	0	0	0	0	0	0	0
총 MADRS		29	5	0	1	24	29	28
신체적 우려	BPRS	6	1	1	1	5	5	5
불안	BPRS	7	1	1	1	6	6	6
감정적 소외	BPRS	5	1	1	1	4	4	4
개념적 무질서	BPRS	1	1	1	1	0	0	0
죄책감	BPRS	6	1	1	1	5	5	5
긴장	BPRS	6	1	1	1	5	5	5
매너리즘과 자세	BPRS	1	1	1	1	0	0	0
거대자신감	BPRS	1	1	1	1	0	0	0
우울한 기분	BPRS	6	1	1	1	5	5	5
적의	BPRS	1	1	1	1	0	0	0
의심스러움	BPRS	1	1	1	1	0	0	0
환각 행동	BPRS	1	1	1	1	0	0	0
운동 지연	BPRS	1	1	1	1	0	0	0
비협조	BPRS	1	1	1	1	0	0	0
특이한 생각 내용	BPRS	1	1	1	1	0	0	0
둔화된 정서	BPRS	1	1	1	1	0	0	0
흥분	BPRS	2	1	1	1	1	1	1
방향 감각 상실	BPRS	1	1	1	1	0	0	0

[0844]

[0845] 특히 여러 MADRS 항목에서 유의한 개선이 나타났다. 항목은 표 4에 요약되어 있다. 일부 항목에 대한 환자의 기준선 점수는 증상이 없는 것을 반영했지만 (식욕 감소, 집중력 장애, 자살 생각), 심각한 증상을 반영하는 점수가 있는 항목 (예를 들어, 수면 감소, 내적 긴장)은 눈에 띄는 개선을 보였다.

[0846] 유사하게, 신체적 우려, 불안, 감정적 소외, 죄책감 및 긴장을 포함한 여러 BPRS 항목에서도 개선이 나타났다.

[0847] 요약 및 결론

[0848] A. 6mg 5-MeO-DMT의 개별 투약 요법 후 흡입을 통한 12 mg 5-MeO-DMT 투여는 내약성이 우수했으며 산후 우울증으로 정식 진단받은 환자에게 놀랍고 매우 유의미한 임상 반응을 유도했다.

[0849] B. 임상 반응은 5-MeO-DMT 투여 후 2시간 이내에 신속하게 발생한다. 이러한 빠른 발병은 흔치 않으며 삼환계 항우울제, 모노아민 산화효소 억제제, 선택적 세로토닌-재흡수 억제제 (SSRI), 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제 (SNRI), 및 기타를 포함하는 기존 항우울제 계열에서는 나타나지 않았으며, 일반적으로 효과가 나타나기 까지 4 내지 6주가 걸린다.

[0850] C. IDR에 따르면 환자는 5-MeO-DMT 투여 후 2시간 이내에 임상적 완화를 경험했다. 이는 산후 우울증에 대한 승인된 모든 치료법과 이전에 테스트된 모든 환각제보다 훨씬 우수하다.

[0851] D. 7일 추적 기간 동안 상당한 임상 반응이 지속되었지만, 5-MeO-DMT는 단 한 번만 투여되었고 이 기간 동안 신체에 더 이상 효과적으로 존재하지 않았다 (위의 약동학 데이터 참조). 이 관찰 결과는 5-MeO-DMT의 우수한 임상적 프로필을 뒷받침하며 편리한 투여 간격을 허용한다.

- [0852] E. 항-우울 효과 외에도, 다른 증상 (예를 들어 신체적 우려, 감정적 소외, 불안, 죄책감 및 긴장)을 평가하는 종점에 긍정적인 영향을 미쳐, 다른 정신 질환을 앓고 있는 환자에게 5-MeO-DMT를 사용하는 것을 뒷받침했다.
- [0853] 강조된 양태는 5-MeO-DMT가 현재의 투약 요법에 따라 사용될 경우 산후 우울증에 대한 승인된 약리학적 치료법과 이전에 테스트된 모든 환각제에 비해 효능 프로필이 상당히 향상되었음을 보여준다.
- [0854] **실시예 9 - 양극성 II 장애가 있는 환자에게 흡입을 통해 투여되는 5-MeO-DMT의 임상 시험**
- [0855] 단일-아암, 공개 표지 임상 시험에는 양극성 II 장애 및 현재 주요 우울증을 앓고 있는 성인 환자 15명이 참여한다.
- [0856] 현재 항우울제를 복용하고 있는 환자는 시간이 지남에 따라 약물 복용을 중단하거나 감량해야 한다.
- [0857] 환자는 증발 후 흡입을 통해 하루 개별 5-MeO-DMT 투약 요법을 받게 된다.
- [0858] 더욱 특히, 환자는 투여일에 (0일) 최대 3가지 용량의 5-MeO-DMT를 받는다: 6 mg, 12 mg, 및 18 mg.
- [0859] 1. 모든 환자는 6 mg 5-MeO-DMT를 초기 용량으로 투여받는다.
- [0860] 2. 두 번째 용량 (12 mg)은 다음의 경우에만 투여된다:
- [0861] a. 6 mg 용량 후 최고 경험 (PES 총점 75) 달성하지 못함, 및
- [0862] b. 6 mg 용량은 안전하고 잘 견딤.
- [0863] 3. 유사하게, 세 번째 용량 (18 mg)은 다음의 경우에만 투여된다:
- [0864] a. 12 mg 용량 후 최고 경험 (PES 총점 75) 달성하지 못함, 및
- [0865] b. 12 mg 용량은 안전하고 잘 견딤.
- [0866] 환자는 위에서 설명한 환자 채점 PES 진정 및 투약 후 기타 종점을 기준으로 최고 환각 경험에 대해 평가된다. 투약일 후 1일차와 7일차에 추적 방문이 계획되어 있다.
- [0867] 환자 선택은 다음과 같은 주요 포함 기준에 따라 이루어진다:
- [0868] 1. 임상 시험의 특성을 이해하고 임상 시험 관련 절차를 실시하기 전에 현지 규정에 따라 서명과 날짜가 적힌 서면 동의를 제공했다.
- [0869] 2. 남성 또는 여성이며, 스크리닝 시 18세 내지 64세(포함) 연령 범위이다.
- [0870] 3. 양극성 II 장애에 대한 시험 기준을 충족하고 시험 정신과 의사 또는 등록된 임상 심리학자의 평가에 따라 주요 우울증 에피소드를 경험하고 있다:
- [0871] a. 양극성 II 장애에 대한 정신 장애 진단 및 통계 편람 (DSM-5) 진단 기준을 충족하고 현재 주요 우울 장애 에피소드가 미니 국제 신경정신과 인터뷰 (MINI)에 의해 확인됨;
- [0872] b. 스크리닝 시 및 0일차 첫 용량 전에 24점 이상의 몽고메리 아스버그 우울증 평가 척도 (MADRS) 총점을 가짐;
- [0873] 4. 스크리닝 시 및 0일차 첫 용량 전에 8 이하 영 조증 평가 척도 (YMRS) 총점을 가짐;
- [0874] 5. 임상 시험 기간 동안 심리 치료를 변경하지 않고 새로운 정신 활성 약물을 복용하지 않기로 동의.
- [0875] 6. 여성 환자는 수술적 불임 (자궁적출술, 나팔결찰술 또는 양측 난소적출술 (스크리닝 전 6개월)) 이거나 지난 2년 동안 무월경을 동반한 폐경 후 상태이거나 완전히 금욕 (이성애적 성관계를 완전히 피함)이거나, 5-MeO-DMT 투약 전 30일과 투약 후 90일 동안 양측 난관 결찰/폐쇄, 배란을 억제하는 호르몬 피임제, 자궁 내 장치 (호르몬 방출 자궁 내 장치/시스템 포함)를 포함하지만, 이에 제한되지 않는 매우 효과적인 (실패율 <1%) 의학적으로 허용되는 피임법을 사용하고 스크리닝 시 혈청 임신 검사 결과가 음성이어야 하고 사전 검사일 (-1일)에 소변 임신 결과가 음성이어야 한다.
- [0876] 7. 남성 환자는 예방적 피임법 (즉, 살정제가 함유된 콘돔이나 금욕)을 사용해야 하며 5-MeO-DMT 투약 후 30일 동안 정자를 기증해서는 안 된다.
- [0877] 다음의 주요 제외 기준 중 하나라도 충족하는 잠재적 환자는 이 시험 참여에서 제외된다:
- [0878] 1. 병력, 정신과적 평가, 및 MINI 평가를 기준으로, 양극성 I 장애, 조증 에피소드, 정신병 장애, 주요 우울 장

에 (MDD) 또는 정신병적 특징을 동반한 기타 기분 장애, 강박 장애, 외상 후 스트레스 장애 (PTSD), 자폐 스펙트럼 장애, 경계성 성격 장애, 정신분열증, 망상 장애, 편집증 성격 장애, 분열정동 장애, 임상적으로 중요한 지적 장애, 또는 연구자의 판단에 따라 임상시험에 부적합하다고 판단되는 임의의 다른 정신병적 동반질환의 현재 또는 과거 진단된 경우.

- [0879] 2. 현재 또는 이전에 진단된 정신병 장애, 양극성 I 장애, 또는 정신병적 특징을 동반한 MDD를 앓고 있는 1명 이상의 1촌 또는 2촌 친척이 있음.
- [0880] 3. 다음에 의해 정의되는 상당한 자살 위험이 있는 경우: (a) 지난 1년 이내, 스크리닝 기간 중 또는 기준선에서 C-SSRS 항목 4 또는 5에 명시된 자살성 사고; 또는 (b) 지난 1년 동안의 자살 행동; 또는 (c) 임상 인터뷰 중 심각한 자살 위험에 대한 임상적 평가; 또는 (d) 지난 1년 이내에 발생한 비자살적 자해.
- [0881] 4. 투약 전 7일 이내 또는 반감기의 5배 (둘 중 더 긴 것)에 항-우울 약제를 복용한 경우(예외: 플루옥세틴의 경우 최근 5주 이내).
- [0882] 5. 투약 전 14일 이내 또는 반감기의 5배 (둘 중 더 긴 것) 모노아민 산화효소 억제제 (MAOI) 활성이 있는 약제를 복용한 경우.
- [0883] 6. 투약 전 14일 (리튬의 경우 28일) 이내 또는 반감기의 5배 (둘 중 더 긴 것)에 기분 안정제 요법을 복용했거나 (예를 들어, 라모트리진, 발프로산, 비정형 항정신병제) 스크리닝 시 기분 안정제 요법을 복용했거나 연구 기간 동안 기분 안정제 요법이 필요할 것으로 예상되는 경우(연구자의 판단에 따라).
- [0884] 7. 연구자의 판단에 따라 환각제 또는 환각 물질 약물에 대해 이전에 심각한 부작용을 경험한 경우.
- [0885] 8. 5-MeO-DMT에 대한 알레르기나 과민증 또는 기타 금기 사항이 있는 경우.
- [0886] 9. 현재 또는 과거에 임상적으로 유의미한 상태 (예를 들어, 중증 감염, 중증 폐질환, 조절되지 않는 고혈압, 조절되지 않는 당뇨병, 중증 심혈관 질환, 중증 간 또는 신부전, 중증 뇌 장애 (발작 장애, 뇌졸중, 치매, 퇴행성 신경 질환, 수막염, 뇌염, 의식 상실을 동반한 두부 손상 포함)가 있어 시험 결과 해석에 방해가 되거나 환자의 건강상 위험을 초래하거나, 달리 연구자의 판단에 따라 환자가 시험에 적합하지 않게 하는 경우.
- [0887] 10. 연구자의 판단에 따라 임상시험에 부적합하다고 판단되는 약제나 기타 물질을 복용하는 경우.
- [0888] 11. 연구자의 판단에 따라 환자가 시험에 부적합하다고 판단되는 신체 검사, 생체 징후, 심전도 (ECG), 또는 임상 실험실 매개변수에서 임상적으로 유의한 이상이 있는 경우.
- [0889] 12. 스크리닝 시 또는 사전 검사일 (-1일)에 양성 임신 결과이고, 임신 중이거나 수유 중이거나, 시험 기간 중 및 5-MeO-DMT 투약 후 최대 30일 이내에 임신할 계획인 여성 환자.
- [0890] 13. 스크리닝 전 6개월 이내 DSM-5, 알코올 또는 약물 사용 장애 (담배나 카페인 사용 장애 제외)가 있는 환자.
- [0891] 시험의 1차 목적은 양극성 II 장애 및 현재 주요 우울증 에피소드 환자에서 5-MeO-DMT 6 mg, 12 mg 및 18 mg의 하루 개별 투약 요법의 항-우울 효과의 발생과 지속성을 결정하는 것이다. 2차 목적은 양극성 II 장애 및 현재 주요 우울증 에피소드 환자에서 5-MeO-DMT 6 mg, 12 mg 및 18 mg의 하루 개별 투약 요법의 우울증 증상과 전반적인 임상 상태에 미치는 효과; 안전성 및 내약성; 정신 활성 효과 (PsE)의 강도 및 지속 시간; 수면의 질에 미치는 영향; 인지적 결과에 미치는 영향을 결정하는 것이다.
- [0892] 연구의 1차 중점은 7일차에 평가한 MADRS의 기준선 변화를 통해 5-MeO-DMT의 항-우울 효과를 평가하는 것이다.
- [0893] 2차 중점은 다음을 포함한다:
- [0894] · 다음에 의해 평가되는 흡입에 의해 투여된 5-MeO-DMT의 항-우울 효과:
- [0895] ○ 0일차, 1일차 및 7일차에 최종 연구 약물 투여 2시간 후 완화된 환자의 비율 (MADRS 10);
- [0896] ○ 0일차 및 1일차에 최종 연구 약물 투여 2시간 후 평가된 MADRS에서 기준선으로부터의 변화;
- [0897] ○ 0일차, 1일차 및 7일차에 최종 연구 약물 투여 2시간 후 반응자 비율 (MADRS 총점에서 기준선 대비 50% 감소);
- [0898] ○ 0일차, 1일차 및 7일차에 최종 연구 약물 투여 2시간 후 CGI-S에서 기준선 대비 변화.
- [0899] ○ 1일 및 7일차 BDRS에서 기준선 대비 변화

- [0900] · 다음에 의해 평가되는 흡입에 의해 투여된 5-MeO-DMT의 안전성 및 내약성:
- [0901] ○ 치료 유발 부작용 (TEAE)의 보고;
- [0902] ○ ECG, 생체 징후, 안전 실험실 평가 및 폐활량 평가에서 기준선 대비 임상적으로 유의한 변화;
- [0903] ○ 각 용량 후 (PsE가 가라앉고 각 연구 약물 투약 후 60분) 및 0일차 퇴원 평가의 일부로서 진정 (수정된 관찰자의 각성 및 진정 평가 척도 [MOAA/S])의 평가;
- [0904] ○ 조증 또는 경조증 (조증/경조증에 대한 DSM-5 기준을 사용하여 평가됨)의 부작용 (AE) 발생률;
- [0905] ○ 0일 및 1일 및 7일차에 퇴원 평가의 일부로 평가된 YMRS에서 기준선 대비 변화;
- [0906] ○ 퇴원 평가의 일부로 평가된 0일 및 1일 및 7일차에 임상의 관리 해리성 상태 척도 (CADSS)에서 기준선 대비 변화;
- [0907] ○ 퇴원 준비 임상 평가 (CADR)를 사용하는 0일차 퇴원 시 환자 퇴원 준비의 평가;
- [0908] ○ 퇴원 평가의 일부로 평가된 0일, 및 1일 및 7일차에 간단 정신과적 평가 척도 (BPRS)에서 기준선 대비 변화;
- [0909] ○ 자살 평가의 콜롬비아 분류 알고리즘 (C-CASA)을 기반으로 하는 C-SSRS 범주화.
- [0910] · 각 복용 후 30 내지 60분에 PsE가 가라앉았을 때 환자가 경험한 것으로 보고된 PsE는 다음과 같다:
- [0911] ○ PE 달성도를 평가하기 위해 최고 경험 (PE) 척도 (PES)를 사용하는 PsE 평가 (PES 총점 75);
- [0912] ○ 도전 경험 설문지 (CEQ);
- [0913] ○ 신비적 경험 설문지 (MEQ-30).
- [0914] · 연구 약물 투여 후부터 PsE가 가라앉을 때까지의 시간으로 정의되는 PsE 지속 시간은 각 투약 후 30 내지 60분에 완료된다.
- [0915] · 피츠버그 수면 질 지수 (PSQI)에서 사전 검사일 (-1일)에서 1일 및 7일까지 변화를 통해 평가한 수면의 질에 미치는 영향.
- [0916] · 사전 검사일 (-1일)에서 0일차, 1일 및 7일 퇴원까지 변화에 따라 평가한 인지 결과에 대한 영향:
- [0917] ○ 신속 시각 정보 처리 (RVP) 테스트;
- [0918] ○ 언어 인식 기억 (VRM) 테스트;
- [0919] ○ 공간 작업 기억 (SWM) 테스트;
- [0920] ○ 숫자 기호 대체 테스트 (DSST).
- [0921] **실시예 10 - 양극성 II 장애 환자에게 정맥 주사로 투여된 5-MeO-DMT의 임상 시험 - 예언적 실시예**
- [0922] 임상 시험에는 양극성 II 장애 및 현재 주요 우울증 에피소드를 앓고 있는 성인 환자가 참여한다.
- [0923] 항-우울 약제를 복용하고 있는 환자는 시간이 지남에 따라 이러한 약제를 중단하거나 감량해야 한다.
- [0924] 환자는 정맥 주사로 하루 개별 5-MeO-DMT 투약 요법을 받게 된다. 5-MeO-DMT는 브롬화수소산염의 형태와 정맥 주사용 제형으로 제공된다. 아래에 언급된 5-MeO-DMT의 투여량은 유리 염기의 중량과 관련이 있으며 5-MeO-DMT의 브롬화수소산염 투여량은 등물량을 사용한다고 가정하여 계산할 수 있다.
- [0925] 더욱 특히, 환자는 투여일에 (0일) 최대 3가지 용량의 5-MeO-DMT를 받는다: 2 mg, 5 mg, 및 8 mg.
- [0926] 1. 모든 환자는 2 mg 5-MeO-DMT를 초기 용량으로 투여받는다.
- [0927] 2. 두 번째 용량 (5 mg)은 다음의 경우에만 투여된다:
- [0928] a. 2 mg 용량 후 최고 경험 (PES 총점 75) 달성하지 못함, 그리고
- [0929] b. 2 mg 용량은 안전하고 잘 견딤.
- [0930] 3. 유사하게, 세 번째 용량 (8 mg)은 다음의 경우에만 투여된다:

- [0931] a. 5 mg 용량 후 최고 경험 (PES 총점 75) 달성하지 못함, 그리고
- [0932] b. 5 mg 용량은 안전하고 잘 견딤.
- [0933] 환자는 위에서 설명한 환자 채점 PES, 진정 및 투약 후 기타 증점을 기준으로 최고 환각 경험에 대해 평가된다. 투약일 후 1일차와 7일차에 추적 방문이 계획되어 있다.
- [0934] 환자 선택은 다음과 같은 주요 포함 기준에 따라 이루어진다:
- [0935] 1. 임상 시험의 특성을 이해하고 임상 시험 관련 절차를 실시하기 전에 현지 규정에 따라 서명과 날짜가 적힌 서면 동의를 제공했다.
- [0936] 2. 남성 또는 여성이며, 스크리닝 시 18세 내지 64세(포함) 연령 범위이다.
- [0937] 3. 양극성 II 장애에 대한 시험 기준을 충족하고 시험 정신과 의사 또는 등록된 임상 심리학자의 평가에 따라 주요 우울증 에피소드를 경험하고 있다:
- [0938] a. 양극성 II 장애 정신 장애 진단 및 통계 편람 (DSM-5) 진단 기준을 충족하고 현재 주요 우울 장애 에피소드가 미니 국제 신경정신과 인터뷰 (MINI)에 의해 확인됨;
- [0939] b. 스크리닝 시 및 0일차 첫 용량 전에 24점 이상 몽고메리 아스버그 우울증 평가 척도 (MADRS) 총점을 가짐;
- [0940] 4. 스크리닝 시 및 0일차 첫 용량 전에 8 이하 영 조증 평가 척도 (YMRS) 총점을 가짐;
- [0941] 5. 임상 시험 기간 동안 심리 치료를 변경하지 않고 새로운 정신 활성 약물을 복용하지 않기로 동의.
- [0942] 6. 여성 환자는 수술적 불임 (자궁적출술, 나팔결찰술 또는 양측 난소적출술 (스크리닝 전 6개월)) 이거나 지난 2년 동안 무월경을 동반한 폐경 후 상태이거나 완전히 금욕 (이성애적 성관계를 완전히 피함)이거나, 5-MeO-DMT 투약 전 30일과 투약 후 90일 동안 양측 난관 결찰/폐쇄, 배란을 억제하는 호르몬 피임제, 자궁 내 장치 (호르몬 방출 자궁 내 장치/시스템 포함)를 포함하지만, 이에 제한되지 않는 매우 효과적인 (실패율 <1%) 의학적으로 허용되는 피임법을 사용하고 스크리닝 시 혈청 임신 검사 결과가 음성이어야 하고 사전 검사일 (-1일)에 소변 임신 결과가 음성이어야 한다.
- [0943] 7. 남성 환자는 예방적 피임법 (즉, 살정제가 함유된 콘돔이나 금욕)을 사용해야 하며 5-MeO-DMT 투약 후 30일 동안 정자를 기증해서는 안 된다.
- [0944] 다음의 주요 제외 기준 중 하나라도 충족하는 잠재적 환자는 이 시험 참여에서 제외된다:
- [0945] 1. 병력, 정신과적 평가, 및 MINI 평가를 기준으로, 양극성 I 장애, 조증 에피소드, 정신병 장애, 주요 우울 장애 (MDD) 또는 정신병적 특징을 동반한 기타 기분 장애, 강박 장애, 외상 후 스트레스 장애 (PTSD), 자폐 스펙트럼 장애, 경계성 성격 장애, 정신분열증, 망상 장애, 편집증 성격 장애, 분열정동 장애, 임상적으로 중요한 지적 장애, 또는 연구자의 판단에 따라 임상시험에 부적합하다고 판단되는 임의의 다른 정신병적 동반질환의 현재 또는 과거 진단된 경우.
- [0946] 2. 현재 또는 이전에 진단된 정신병 장애, 양극성 I 장애, 또는 정신병적 특징을 동반한 MDD를 앓고 있는 1명 이상의 1촌 또는 2촌 친척이 있음.
- [0947] 3. 다음에 의해 정의되는 상당한 자살 위험이 있는 경우: (a) 지난 1년 이내, 스크리닝 기간 중 또는 기준선에서 C-SSRS 항목 4 또는 5에 명시된 자살성 사고; 또는 (b) 지난 1년 동안의 자살 행동; 또는 (c) 임상 인터뷰 중 심각한 자살 위험에 대한 임상적 평가; 또는 (d) 지난 1년 이내에 발생한 비자살적.
- [0948] 4. 투약 전 7일 이내 또는 반감기의 5배 (둘 중 더 긴 것)에 항-우울 약제를 복용한 경우(예외: 플루옥세틴의 경우 최근 5주 이내).
- [0949] 5. 투약 전 14일 이내 또는 반감기의 5배 (둘 중 더 긴 것) 모노아민 산화효소 억제제 (MAOI) 활성이 있는 약제를 복용한 경우.
- [0950] 6. 투약 전 14일 (리튬의 경우 28일) 이내 또는 반감기의 5배 (둘 중 더 긴 것)에 기분 안정제 요법을 복용했거나 (예를 들어, 라모트리진, 발프로산, 비정형 항정신병제) 스크리닝 시 기분 안정제 요법을 복용했거나 연구 기간 동안 기분 안정제 요법이 필요할 것으로 예상되는 경우(연구자의 판단에 따라).
- [0951] 7. 연구자의 판단에 따라 환각제 또는 환각 물질 약물에 대해 이전에 심각한 부작용을 경험한 경우.

- [0952] 8. 5-MeO-DMT에 대한 알레르기나 과민증 또는 기타 금기 사항이 있는 경우.
- [0953] 9. 현재 또는 과거에 임상적으로 유의미한 상태 (예를 들어, 중증 감염, 중증 폐질환, 조절되지 않는 고혈압, 조절되지 않는 당뇨병, 중증 심혈관 질환, 중증 간 또는 신부전, 중증 뇌 장애 (발작 장애, 뇌졸중, 치매, 퇴행성 신경 질환, 수막염, 뇌염, 의식 상실을 동반한 두부 손상 포함)가 있어 시험 결과 해석에 방해가 되거나 환자의 건강상 위험을 초래하거나, 달리 연구자의 판단에 따라 환자가 시험에 적합하지 않게 하는 경우.
- [0954] 10. 연구자의 판단에 따라 임상시험에 부적합하다고 판단되는 약제나 기타 물질을 복용하는 경우.
- [0955] 11. 연구자의 판단에 따라 환자가 시험에 부적합하다고 판단되는 신체 검사, 생체 징후, 심전도 (ECG), 또는 임상 실험실 매개변수에서 임상적으로 유의한 이상이 있는 경우.
- [0956] 12. 스크리닝 시 또는 사전 검사일 (-1일)에 양성 임신 결과이고, 임신 중이거나 수유 중이거나, 시험 기간 중 및 5-MeO-DMT 투약 후 최대 30일 이내에 임신할 계획인 여성 환자.
- [0957] 13. 스크리닝 전 6개월 이내 DSM-5, 알코올 또는 약물 사용 장애 (담배나 카페인 사용 장애 제외)가 있는 환자.
- [0958] 시험의 1차 목적은 양극성 II 장애 및 현재 주요 우울증 에피소드 환자에서 5-MeO-DMT 2mg, 5 mg 및 8 mg의 하루 개별 투약 요법의 항-우울 효과의 발생과 지속성을 결정하는 것이다. 2차 목적은 양극성 II 장애 및 현재 주요 우울증 에피소드 환자에서 5-MeO-DMT 2 mg, 5 mg 및 8 mg의 하루 개별 투약 요법의 우울증 증상과 전반적인 임상 상태에 미치는 효과; 안전성 및 내약성; 의 강도 및 지속 시간 정신 활성 효과 (PsE); 수면의 질에 미치는 영향; 인지적 결과에 미치는 영향을 결정하는 것이다.
- [0959] 연구의 1차 중점은 7일차에 평가한 MADRS의 기준선 변화를 통해 5-MeO-DMT의 항-우울 효과를 평가하는 것이다.
- [0960] 2차 중점은 다음을 포함한다:
- [0961] · 다음에 의해 평가되는 정맥 주사로 투여된 5-MeO-DMT의 항-우울 효과:
- [0962] ○ 0일차, 1일차 및 7일차에 최종 연구 약물 투여 2시간 후 완화된 환자의 비율 (MADRS 10);
- [0963] ○ 0일차 및 1일차에 최종 연구 약물 투여 2시간 후 평가된 MADRS에서 기준선으로부터의 변화;
- [0964] ○ 0일차, 1일차 및 7일차에 최종 연구 약물 투여 2시간 후 반응자 비율 (MADRS 총점에서 기준선 대비 50% 감소);
- [0965] ○ 0일차, 1일차 및 7일차에 최종 연구 약물 투여 2시간 후 CGI-S에서 기준선 대비 변화.
- [0966] ○ 1일 및 7일차 BDRS 에서 기준선 대비 변화.
- [0967] · 다음에 의해 평가되는 정맥 주사로 투여된 5-MeO-DMT의 안전성 및 내약성:
- [0968] ○ 치료 유발 부작용 (TEAE)의 보고;
- [0969] ○ ECG, 생체 징후, 안전 실험실 평가 및 폐활량 평가에서 기준선 대비 임상적으로 유의한 변화;
- [0970] ○ 각 용량 후 (PsE가 가라앉고 각 연구 약물 투약 후 60분) 및 0일차 퇴원 평가의 일부로서 진정 (수정된 관찰자의 각성 및 진정 평가 척도 [MOAA/S])의 평가;
- [0971] ○ 조증 또는 경조증 (조증/경조증에 대한 DSM-5 기준을 사용하여 평가됨)의 부작용 (AE) 발생률;
- [0972] ○ 0일 및 1일 및 7일차에 퇴원 평가의 일부로 평가된 YMRS에서 기준선 대비 변화;
- [0973] ○ 0일 및 1일 및 7일차에 퇴원 평가의 일부로 평가된 임상의 관리 해리성 상태 척도 (CADSS)에서 기준선 대비 변화;
- [0974] ○ 퇴원 준비 임상 평가 (CADR)를 사용하는 0일차 퇴원 시 환자 퇴원 준비의 평가;
- [0975] ○ 퇴원 평가의 일부로 평가된 0일, 및 1일 및 7일차에 간단 정신과적 평가 척도 (BPRS)에서 기준선 대비 변화;
- [0976] ○ 자살 평가의 콜롬비아 분류 알고리즘 (C-CASA)을 기반으로 하는 C-SSRS 범주화.
- [0977] · 각 복용 후 30 내지 60분에 PsE가 가라앉았을 때 환자가 경험한 것으로 보고된 PsE는 다음과 같다:
- [0978] ○ PE 달성도를 평가하기 위해 최고 경험 (PE) 척도 (PES)를 사용하는 PsE 평가 (PES 총점 75);

- [0979] o 전 경험 설문지 (CEQ);
- [0980] o 신비적 경험 설문지 (MEQ-30).
- [0981] · 연구 약물 투여 후부터 PsE가 사라졌을 때까지의 시간으로 정의되는PsE 지속 시간은 각 투약 후 30 내지 60 분에 완료된다.
- [0982] · 피츠버그 수면 질 지수 (PSQI)에서 사전 검사일 (-1일)에서 1일 및 7일까지 변화를 통해 평가한 수면의 질에 미치는 영향.
- [0983] · 사전 검사일 (-1일)에서 0일차, 1일 및 7일 퇴원까지 변화에 따라 평가한 인지 결과에 대한 영향:
- [0984] o 신속 시각 정보 처리 (RVP) 테스트;
- [0985] o 언어 인식 기억 (VRM) 테스트;
- [0986] o 공간 작업 기억 (SWM) 테스트;
- [0987] o 숫자 기호 대체 테스트 (DSST).
- [0988] **실시예 11 - 양극성 II 장애 환자에게 정맥 주사로 투여된 5-MeO-DMT의 임상 시험 - 예언적 실시예**
- [0989] 임상 시험에는 양극성 II 장애 및 현재 주요 우울증 에피소드를 앓고 있는 성인 환자가 참여한다.
- [0990] 항-우울 약제를 복용하고 있는 환자는 시간이 지남에 따라 이러한 약제를 중단하거나 감량해야 한다.
- [0991] 환자는 정맥 주사로 하루 개별 5-MeO-DMT 투약 요법을 받게 된다. 5-MeO-DMT는 브롬화수소산염의 형태와 정맥 주사용 제형으로 제공된다. 아래에 언급된 5-MeO-DMT의 투여량은 유리 염기의 중량과 관련이 있으며 5-MeO-DMT의 브롬화수소산염 투여량은 등몰량을 사용한다고 가정하여 계산할 수 있다.
- [0992] 더욱 특히, 환자는 투여일에 (0일) 최대 3가지 용량의 5-MeO-DMT를 받는다: 1 mg, 2 mg, 및 3 mg.
- [0993] 1. 모든 환자는 1 mg 5-MeO-DMT를 초기 용량으로 투여받는다.
- [0994] 2. 두 번째 용량 (2 mg)은 다음의 경우에만 투여된다:
- [0995] a. 1 mg 용량 후 최고 경험 (PES 총점 75) 달성하지 못함, 그리고
- [0996] b. 1 mg 용량은 안전하고 잘 견딤.
- [0997] 3. 유사하게, 세 번째 용량 (3 mg)은 다음의 경우에만 투여된다:
- [0998] a. 2 mg 용량 후 최고 경험 (PES 총점 75) 달성하지 못함, 그리고
- [0999] b. 2 mg 용량은 안전하고 잘 견딤.
- [1000] 환자는 위에서 설명한 환자 채점 PES 진정 및 투약 후 기타 종점을 기준으로 최고 환각 경험에 대해 평가된다. 투약일 후 1일차와 7일차에 추적 방문이 계획되어 있다.
- [1001] 환자 선택은 다음과 같은 주요 포함 기준에 따라 이루어진다:
- [1002] 1. 임상 시험의 특성을 이해하고 임상 시험 관련 절차를 실시하기 전에 현지 규정에 따라 서명과 날짜가 적힌 서면 동의를 제공했다.
- [1003] 2. 남성 또는 여성이며, 스크리닝 시 18세 내지 64세(포함) 연령 범위이다.
- [1004] 3. 양극성 II 장애에 대한 시험 기준을 충족하고 시험 정신과 의사 또는 등록된 임상 심리학자의 평가에 따라 주요 우울증 에피소드를 경험하고 있다:
- [1005] a. 양극성 II 장애에 대한 정신 장애 진단 및 통계 편람 (DSM-5) 진단 기준을 충족하고 현재 주요 우울 장애 에피소드가 미니 국제 신경정신과 인터뷰 (MINI)에 의해 확인됨;
- [1006] b. 스크리닝 시 및 0일차 첫 용량 전에 24점 이상의 몽고메리 아스버그 우울증 평가 척도 (MADRS) 총점을 가짐;
- [1007] 4. 스크리닝 시 및 0일차 첫 용량 전에 8 이하 영 조증 평가 척도 (YMRS) 총점을 가짐;
- [1008] 5. 임상 시험 기간 동안 심리 치료를 변경하지 않고 새로운 정신 활성 약물을 복용하지 않기로 동의.

- [1009] 6. 여성 환자는 수술적 불임 (자궁적출술, 나팔결찰술 또는 양측 난소적출술 (스크리닝 전 6개월)) 이거나 지난 2년 동안 무월경을 동반한 폐경 후 상태이거나 완전히 금욕 (이성애적 성관계를 완전히 피함)이거나, 5-MeO-DMT 투약 전 30일과 투약 후 90일 동안 양측 난관 결찰/폐쇄, 배란을 억제하는 호르몬 피임제, 자궁 내 장치 (호르몬 방출 자궁 내 장치/시스템 포함)를 포함하지만, 이에 제한되지 않는 매우 효과적인 (실패율 <1%) 의학적으로 허용되는 피임법을 사용하고 스크리닝 시 혈청 임신 검사 결과가 음성이어야 하고 사전 검사일 (-1일)에 소변 임신 결과가 음성이어야 한다.
- [1010] 7. 남성 환자는 예방적 피임법 (즉, 살정체가 함유된 콘돔이나 금욕)을 사용해야 하며 5-MeO-DMT 투약 후 30일 동안 정자를 기증해서는 안 된다.
- [1011] 다음의 주요 제외 기준 중 하나라도 충족하는 잠재적 환자는 이 시험 참여에서 제외된다:
- [1012] 1. 병력, 정신과적 평가, 및 MINI 평가를 기준으로, 양극성 I 장애, 조증 에피소드, 정신병 장애, 주요 우울 장애 (MDD) 또는 정신병적 특징을 동반한 기타 기분 장애, 강박 장애, 외상 후 스트레스 장애 (PTSD), 자폐 스펙트럼 장애, 경계성 성격 장애, 정신분열증, 망상 장애, 편집증 성격 장애, 분열정동 장애, 임상적으로 중요한 지적 장애, 또는 연구자의 판단에 따라 임상시험에 부적합하다고 판단되는 임의의 다른 정신병적 동반질환의 현재 또는 과거 진단된 경우.
- [1013] 2. 현재 또는 이전에 진단된 정신병 장애, 양극성 I 장애, 또는 정신병적 특징을 동반한 MDD를 앓고 있는 1명 이상의 1촌 또는 2촌 친척이 있음.
- [1014] 3. 다음에 의해 정의되는 상당한 자살 위험이 있는 경우: (a) 지난 1년 이내, 스크리닝 기간 중 또는 기준선에서 C-SSRS 항목 4 또는 5에 명시된 자살성 사고; 또는 (b) 지난 1년 동안의 자살 행동; 또는 (c) 임상 인터뷰 중 심각한 자살 위험에 대한 임상적 평가; 또는 (d) 지난 1년 이내에 발생한 비자살적 자해.
- [1015] 4. 투약 전 7일 이내 또는 반감기의 5배 (둘 중 더 긴 것)에 항-우울 약제를 복용한 경우(예외: 플루옥세틴의 경우 최근 5주 이내).
- [1016] 5. 투약 전 14일 이내 또는 반감기의 5배 (둘 중 더 긴 것) 모노아민 산화효소 억제제 (MAOI) 활성이 있는 약제를 복용한 경우.
- [1017] 6. 투약 전 14일 (리튬의 경우 28일) 이내 또는 반감기의 5배 (둘 중 더 긴 것)에 기분 안정제 요법을 복용했거나 (예를 들어, 라모트리진, 발프로산, 비정형 항정신병제) 스크리닝 시 기분 안정제 요법을 복용했거나 연구 기간 동안 기분 안정제 요법이 필요할 것으로 예상되는 경우(연구자의 판단에 따라).
- [1018] 7. 연구자의 판단에 따라 환각제 또는 환각 물질 약물에 대해 이전에 심각한 부작용을 경험한 경우.
- [1019] 8. 5-MeO-DMT에 대한 알레르기나 과민증 또는 기타 금기 사항이 있는 경우.
- [1020] 9. 현재 또는 과거에 임상적으로 유의미한 상태 (예를 들어, 중증 감염, 중증 폐질환, 조절되지 않는 고혈압, 조절되지 않는 당뇨병, 중증 심혈관 질환, 중증 간 또는 신부전, 중증 뇌 장애 (발작 장애, 뇌졸중, 치매, 퇴행성 신경 질환, 수막염, 뇌염, 의식 상실을 동반한 두부 손상 포함)가 있어 시험 결과 해석에 방해가 되거나 환자의 건강상 위험을 초래하거나, 달리 연구자의 판단에 따라 환자가 시험에 적합하지 않게 하는 경우.
- [1021] 10. 연구자의 판단에 따라 임상시험에 부적합하다고 판단되는 약제나 기타 물질을 복용하는 경우.
- [1022] 11. 연구자의 판단에 따라 환자가 시험에 부적합하다고 판단되는 신체 검사, 생체 징후, 심전도 (ECG), 또는 임상 실험실 매개변수에 임상적으로 유의한 이상이 있는 경우.
- [1023] 12. 스크리닝 시 또는 사전 검사일 (-1일)에 양성 임신 결과이고, 임신 중이거나 수유 중이거나, 시험 기간 중 및 5-MeO-DMT 투약 후 최대 30일 이내에 임신할 계획인 여성 환자.
- [1024] 13. 스크리닝 전 6개월 이내 DSM-5, 알코올 또는 약물 사용 장애 (담배나 카페인 사용 장애 제외)가 있는 환자.
- [1025] 시험의 1차 목적은 양극성 II 장애 및 현재 주요 우울증 에피소드 환자에서 5-MeO-DMT 1 mg, 2 mg 및 3 mg의 하루 개별 투약 요법의 항-우울 효과의 발생과 지속성을 결정하는 것이다. 2차 목적은 양극성 II 장애 및 현재 주요 우울증 에피소드 환자에서 5-MeO-DMT 1 mg, 2 mg 및 3 mg의 하루 개별 투약 요법의 우울증 증상과 전반적인 임상 상태에 미치는 효과; 안전성 및 내약성; 의 강도 및 지속 시간 정신 활성화 효과 (PsE); 수면의 질에 미치는 영향; 인지적 결과에 미치는 영향을 결정하는 것이다.

- [1026] 연구의 1차 종점은 7일차에 평가한 MADRS의 기준선 변화를 통해 5-MeO-DMT의 항-우울 효과를 평가하는 것이다.
- [1027] 2차 종점은 다음을 포함한다:
 - [1028] · 다음에 의해 평가되는 정맥 주사로 투여된 5-MeO-DMT의 항-우울 효과:
 - [1029] ○ 0일차, 1일차 및 7일차에 최종 연구 약물 투여 2시간 후 완화된 환자의 비율 (MADRS 10);
 - [1030] ○ 0일차 및 1일차에 최종 연구 약물 투여 2시간 후 평가된 MADRS에서 기준선으로부터의 변화;
 - [1031] ○ 0일차, 1일차 및 7일차에 최종 연구 약물 투여 2시간 후 반응자 비율 (MADRS 총점에서 기준선 대비 50% 감소);
 - [1032] ○ 0일차, 1일차 및 7일차에 최종 연구 약물 투여 2시간 후 CGI-S에서 기준선 대비 변화.
 - [1033] ○ 1일 및 7일차 BDRS에서 기준선 대비 변화.
 - [1034] · 다음에 의해 평가되는 정맥 주사로 투여된 5-MeO-DMT의 안전성 및 내약성:
 - [1035] ○ 치료 유발 부작용 (TEAE)의 보고;
 - [1036] ○ ECG, 생체 징후, 안전 실험실 평가 및 폐활량 평가에서 기준선 대비 임상적으로 유의한 변화;
 - [1037] ○ 각 용량 후 (PsE가 가라앉고 각 연구 약물 투약 후 60분) 및 0일차 퇴원 평가의 일부로서 진정 (수정된 관찰자의 각성 및 진정 평가 척도 [MOAA/S])의 평가;
 - [1038] ○ 조증 또는 경조증 (조증/경조증에 대한 DSM-5 기준을 사용하여 평가됨)의 부작용 (AE) 발생률;
 - [1039] ○ 0일 및 1일 및 7일차에 퇴원 평가의 일부로 평가된 YMRS에서 기준선 대비 변화;
 - [1040] ○ 퇴원 평가의 일부로 평가된 0일 및 1일 및 7일차에 임상의 관리 해리성 상태 척도 (CADSS)에서 기준선 대비 변화;
 - [1041] ○ 퇴원 준비 임상 평가 (CADR)를 사용하는 0일차 퇴원 시 환자 퇴원 준비의 평가;
 - [1042] ○ 퇴원 평가의 일부로 평가된 0일, 및 1일 및 7일차에 간단 정신과적 평가 척도 (BPRS)에서 기준선 대비 변화;
 - [1043] ○ 자살 평가의 콜롬비아 분류 알고리즘 (C-CASA)을 기반으로 하는 C-SSRS 범주화.
 - [1044] · 각 복용 후 30 내지 60분에 PsE가 가라앉았을 때 환자가 경험한 것으로 보고된 PsE는 다음과 같다:
 - [1045] ○ PE 달성도를 평가하기 위해 최고 경험 (PE) 척도 (PES)를 사용하는 PsE 평가 (PES 총점 75);
 - [1046] ○ 도전 경험 설문지 (CEQ);
 - [1047] ○ 신비적 경험 설문지 (MEQ-30).
- [1048] · 연구 약물 투여 후부터 PsE가 가라앉을 때까지의 시간으로 정의되는PsE 지속 시간은 각 투약 후 30 내지 60분에 완료된다.
- [1049] · 피츠버그 수면 질 지수 (PSQI)에서 사전 검사일 (-1일)에서 1일 및 7일까지 변화를 통해 평가한 수면의 질에 미치는 영향.
- [1050] · 사전 검사일 (-1일)에서 0일차, 1일 및 7일 퇴원까지 변화에 따라 평가한 인지 결과에 대한 영향:
 - [1051] ○ 신속 시각 정보 처리 (RVP) 테스트;
 - [1052] ○ 언어 인식 기억 (VRM) 테스트;
 - [1053] ○ 공간 작업 기억 (SWM) 테스트;
 - [1054] ○ 숫자 기호 대체 테스트 (DSST).