



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0005172
(43) 공개일자 2025년01월09일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 209/16 (2006.01) A61K 31/4045 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07D 209/16 (2013.01)
A61K 31/4045 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2024-7035656</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2023년03월27일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2024년10월25일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2023/057883</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2023/186835
국제공개일자 2023년10월05일</p> <p>(30) 우선권주장
22000083.0 2022년03월27일
유럽특허청(EPO)(EP)
(뒷면에 계속)</p> | <p>(71) 출원인
지에이치 리서치 아일랜드 리미티드
아일랜드 디02 알와이95 더블린 2 도슨 스트리트
조슈아 도슨 하우스</p> <p>(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</p> <p>(74) 대리인
유미특허법인</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 32 항

(54) 발명의 명칭 정신 장애의 치료

(57) 요약

18개월 이하의 자녀를 둔 엄마의 정신 또는 신경계 장애 치료에 사용하기 위한 5-메톡시-N,N-디메틸트립타민(5-MeO-DMT) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

(52) CPC특허분류

A61P 25/00 (2018.01)

(30) 우선권주장

22000086.3 2022년03월27일
유럽특허청(EPO)(EP)

23153939.6 2023년01월30일
유럽특허청(EPO)(EP)

23153995.8 2023년01월30일
유럽특허청(EPO)(EP)

명세서

청구범위

청구항 1

18개월 이하의 자녀를 둔 엄마의 정신 또는 신경계 장애 치료에서 사용하기 위한, 5-메톡시-N,N-디메틸트립타민 (5-MeO-DMT) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 2

제1항에 있어서, 정신 또는 신경계 장애에는 수면 장애(sleep disturbance), 인지 기능장애, 불안, 정신운동 지연, 사회적/감정적 위축 및 부정적 사고로부터 선택된 하나 이상의 증상이 관여되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 환자가 치료 저항성 형태의 장애를 겪는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 4

제3항에 있어서, CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 장애의 개선이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 5

제3항에 있어서, CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 장애의 개선이 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 6

제3항 또는 제5항에 있어서, CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 장애의 개선이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 약간 손상된, 손상된 또는 중증으로 손상된 모성 기능을 추가로 겪는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 8

제7항에 있어서, 환자의 바킨 모성 기능 지수(BIMF) 점수가 95점 이하, 예컨대 80점 이하, 특히 65점 이하인, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 치료가 모성 기능을 개선하는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 개선이 자기 돌봄, 유아 돌봄, 모자 상호작용, 엄마의 심리적 안녕, 사회적 지원, 관리, 및 적응으로부터 선택된 바킨 모성 기능 지수(BIMF)에 따른 하나 이상, 특히 2개 이상의 기능적 도메인과 관련되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 11

제8항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, BIMF 점수가 10% 이상, 바람직하게는 20% 이상 개선되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 5-MeO-DMT 또는 이의 염이 환자가 최고 환각 경험을 하도록 하는 용량 또는 투여량 요법으로 투여되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 투여량 약 4 mg 내지 약 20 mg의 5-MeO-DMT가 투여되거나, 5-MeO-DMT 대신 등물 양의 약학적으로 허용 가능한 염이 투여되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 14

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 투여량 약 6 mg; 또는 약 12 mg; 또는 약 18 mg이 투여되거나, 5-MeO-DMT 대신 등물 양의 약학적으로 허용 가능한 염이 투여되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 15

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 5-MeO-DMT 또는 이의 염이 첫 번째 투여를 위한 첫 번째 투여량으로 투여되고; 5-MeO-DMT 또는 이의 염이 0 내지 6회의 후속 투여로 투여되며; 환자가 최고 환각 경험을 하지 않는 한, 각각의 후속 투여는 이전 투여보다 높은 투여량 양을 사용하는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 5-MeO-DMT가 첫 번째 투여를 위해 약 2 mg 내지 약 8 mg의 투여량으로 투여되고, 환자가 이미 최고 환각 경험을 하지 않는 한, 두 번째 투여를 위해 약 8 mg 내지 약 14 mg의 투여량으로 증가되고, 환자가 이미 최고 환각 경험을 하지 않는 한, 세 번째 투여를 위해 약 14 mg 내지 약 20 mg의 투여량으로 증가되거나, 5-MeO-DMT 대신 등물 양의 약학적으로 허용 가능한 염이 투여되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 17

제16항에 있어서, 5-MeO-DMT의 첫 번째 투여량이 약 6 mg이고, 5-MeO-DMT의 두 번째 투여량이 약 12 mg이고, 5-MeO-DMT의 세 번째 투여량이 약 18 mg이거나; 5-MeO-DMT 대신 등물 양의 약학적으로 허용 가능한 염이 투여되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 18

제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 두 투여 간 간격이 1시간 이상 24시간 이하, 예컨대 약 1 내지 4 시간, 바람직하게는 약 1 내지 2시간인, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 19

제12항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 최고 환각 경험의 발생이 30-항목 개정 신비 경험 설문지(MEQ30)의 4개 하위척도(신비적, 긍정적 기분, 시간과 공간의 초월, 및 형언할 수 없음)에서 각각 최대 가능 점수의 적어도 60% 달성을 통해 확인되거나, 의식 변경 상태(ASC) 설문지의 해양적 무한성(OBN) 차원에서 최대 가능 점수의 적어도 60% 달성을 통해 확인되거나, 최고 경험 척도(PES) 총점의 적어도 75점의 달성을 통해 확인되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 20

제19항에 있어서, 최고 환각 경험의 발생이 최고 경험 척도(PES) 총점의 적어도 75점의 달성을 통해 확인되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 흡입을 통해 또는 비강, 협측 또는 설하 투여에 의해 투여되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 22

제21항에 있어서, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 (a) 약학적으로 허용 가능한 기체, (b) 5-메톡시-N,N-디메틸트립타민(5-MeO-DMT) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 에어로졸 입자를 포함하는 에어로졸 형태로 투여되고, 에어로졸은 약 0.5 mg/l 내지 약 18 mg/l, 예컨대 약 12.5 mg/l의 에어로졸 입자 질량 밀도를 갖는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 23

제22항에 있어서, 에어로졸이 a) 고체 지지체 상에 구성된 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 얇은 층을 열 에너지에 노출시키고, b) 얇은 층 상으로 공기를 통과시켜 에어로졸 입자를 생성함으로써 생성되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 24

제21항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 환자에게 투여될 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 투여량 양이 단일 호흡으로 흡입되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 25

제21항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 5-MeO-DMT가 유리 염기 형태로 사용되는, 5-MeO-DMT.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 장애가 우울증 에피소드를 특징으로 하는 장애, 예를 들어 주요 우울증 장애(MDD), 지속성 우울증 장애, 계절성 정서 장애 및 양극성 I 장애 및 양극성 II 장애와 같은 양극성 장애(BD); 불안 장애, 예를 들어 분리 불안 장애, 광장공포증, 범불안 장애(GAD), 사회 불안 장애(SAD), 공황 장애, 공포증 및 물질/약물 유도 불안 장애; 신체 증상 장애; 강박 및 관련 장애, 예를 들어 강박 장애(OCD) 및 신체 형태이상 장애(BDD); 외상 후 스트레스 장애(PTSD); 통증 장애, 예를 들어 만성 통증, 섬유근육통, 및 편두통; 항정신성 물질 사용으로 인한 정신 및 행동 장애, 예를 들어 물질 사용 장애(SUD); 정신병 장애, 예를 들어 정신분열증; 섭식 장애; 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD); 인격 장애, 예를 들어 분열형 인격 장애 및 경계성 인격 장애; 자폐 스펙트럼 장애; 만성 피로 증후군; HIV, COVID 후 병태 또는 외상성 뇌 손상과 관련된 정신 장애 또는 신경계 장애인, 5-MeO-DMT.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 수면 장애를 겪는, 5-MeO-DMT.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 48시간까지 수유를 중단하도록 권고받은 수유부인, 5-메톡시-N,N-디메틸트립타민(5-MeO-DMT) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 29

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 24시간까지 수유를 중단하도록 권고받은 수유부인, 5-메톡시-N,N-디메틸트립타민(5-MeO-DMT) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 30

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 6시간까지 수유를 중단하도록 권고받은 수유부인, 5-메톡시-N,N-디메틸트립타민(5-MeO-DMT) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 31

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 3시간까지 수유를 중단하도록 권고받은 수유부인, 5-메톡시-N,N-디메틸트립타민(5-MeO-DMT) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 32

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 2시간까지 수유를 중단하도록 권고받은 수유부인, 5-메톡시-N,N-디메틸트립타민(5-MeO-DMT) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 본 발명은 정신 또는 신경계 장애로 진단된 엄마, 특히 수유부인 환자를 치료하는 데 사용하기 위한 5-메톡시-N,N-디메틸트립타민(5-MeO-DMT) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다.
- [0002] 정신 장애는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로의 치료에 적합하다. 치료는 또한 모성 기능을 개선한다.
- [0003] 더욱이 본 발명은 수유를 실질적으로 중단하지 않고 수유부에서 정신 또는 신경계 장애를 치료하는 것을 허용한다.

배경 기술

- [0004] 수유부의 정신 또는 신경계 장애는 영향을 받는 엄마, 그녀의 유아(들) 및 그녀의 가족에게 광범위한 부정적 결과를 야기할 수 있다. 예를 들어, 정신 또는 신경계 장애를 겪는 여성에서 자해 또는 자녀를 해치려는 생각이 발생할 수 있으며 자살 위험이 증가한다.
- [0005] 정신 또는 신경계 장애는 또한 엄마와 자녀 사이 높은 비율의 비관여 행동 및 낮은 비율의 시각적 및 음성적 의사소통으로 예시되는, 엄마와 자녀 사이의 상호작용에서의 손상을 추가로 야기할 수 있다. 정신 또는 신경계 장애를 겪는 환자의 자녀에서 인지 발달 장애의 위험이 더 클 수 있다는 사실에 의해 예시되는 바와 같이, 또한 엄마가 겪는 정신 또는 신경계 장애와 자녀 발달 사이에 연관성을 제시하는 증거가 있다.
- [0006] 이러한 문제에도 불구하고 치료 옵션은 다소 제한적이다. 매우 일반적으로 정신 또는 신경계 장애에 대한 알려진 치료는, 특히 질환의 경미한 증상만을 앓고 있는 환자에서만 종종 제한된 치료 성공이 있을 뿐이다.
- [0007] 환자가 수유부인 경우, 심각한 문제는 많은 약물의 경우, 약물이 모유로 배출되어 수유하는 아기를 위협에 노출시킬 수 있으므로 수유부가 약물을 복용하는 기간 동안 그리고 그 이후 얼마 동안 수유를 중단하도록 권고된다는 점이다.
- [0008] 게다가 연구에 따르면 수유부는 다양한 우려 때문에 약물학적 치료를 개시하기 꺼릴 수 있는 것으로 나타났다.
- [0009] 결과적으로, 정신 또는 신경계 장애를 겪는 수유 환자는 수유를 중단할지, 또는 치료법을 중단/자제할지 결정해야 하는 상황에 직면할 수 있다.
- [0010] 이러한 배경에서 정신 또는 신경계 장애에 대한 개선된 치료, 특히 장애 증상을 효과적으로 해결하고 신속한 임상 반응을 야기할 뿐만 아니라 환자의 일상 활동, 특히 유아(들) 돌봄에 대한 방해로 회피하는 치료가 필요하다. 치료는 모성 기능을 개선해야 한다. 또한 실질적인 수유 중단을 필요로 하지 않는 정신 또는 신경계 장애에 대한 치료가 필요하다.
- [0011] 최근 정신 장애의 치료를 위한 환각약에 대한 관심이 상당히 증가했지만, 지금까지 이러한 물질에 기반한 수유부 치료는 이루어지지 않았다. 이는 환각약의 임상적 유용성에 대한 결론을 도출할 수 있는 관련 임상 데이터의 전반적 부족뿐만 아니라 환각약을 투여하는 것이 수유부에게 적절하지 않을 수 있다는 구체적인 우려 때문이다.
- [0012] 환각제를 포함하는 환각약은 일부는 자연 발생이고 일부는 합성인 화학적 화합물로, 소비 후 인간에서 청각 및 시각 인식의 변화와 같은 감각 왜곡뿐만 아니라 기분 및 인지의 왜곡을 유도하는 능력으로 정의된다. 용어 환각

약은 상이한 작용 방식을 갖는 다소 광범위한 항정신성 분자 그룹을 포괄한다. 일부 정신 장애는 원칙적으로 환각제와 같은 항정신성 분자의 치료에 적합하다고 제시되었다.

[0013] 그러나 어떤 환각 약물도 임의의 규제 기관의 승인을 받은 적이 없다. 사실, 이러한 분자에 대한 임상 경험은 여전히 다소 제한적이다.

[0014] 임상 시험에서 이미 조사된 하나의 화합물은 5-메톡시-N,N-디메틸트립타민(5-MeO-DMT)이다. WO 2020/169850은 건강한 자원자에서의 시험뿐만 아니라 치료 저항성 우울증(TRD), 즉 주요 우울증 장애의 한 형태를 겪는 환자가 참여되는 임상 시험에 대해 보고한다. PPD를 겪는 환자는 시험에 포함되지 않았다.

[0015] 이러한 배경에서, 본 발명의 목적은 특히 이전에 설명된 치료법보다 더욱 효과적인(즉, a) 임상 반응을 경험한 환자의 백분율이 더 크고, b) 평균 임상 반응이 더 크고, c) 임상 반응이 더 빨리 개시되고, d) 임상 반응이 더 오래 지속되는) 치료법을 제공하는 것이다.

[0016] 본 발명의 또 다른 목적은 이전에 설명된 치료법보다 더 우수한 안전성 프로파일을 갖고/또는 더 잘 내약되는 개선된 항정신성 치료법 및 해당 치료법에 대한 투약 요법을 위한 화합물을 제공하는 것이다. 본 발명의 또 다른 목적은 이전에 설명된 치료법보다 더 편리한 개선된 항정신성 치료법 및 상기 치료법에 대한 투약 요법을 위한 화합물을 제공하는 것이다. 본 발명의 또 다른 목적은 이전에 설명된 치료법보다 더 높은 환자 준수율(더 높은 치료 개시율 포함)과 관련된 개선된 항정신성 치료법 및 상기 치료법에 대한 투약 요법을 위한 화합물을 제공하는 것이다. 본 발명의 또 다른 목적은 이러한 개선된 항정신성 치료법으로부터 이익을 얻는 특정 질환 측면 및 특정 질환 측면 하위군을 확인하는 것이다.

[0017] 본 발명의 또 다른 목적은 정신 또는 신경계 장애를 겪는 환자, 특히 정신 장애로 진단된 수유부의 모성 기능을 개선하는 것이다.

발명의 내용

[0018] 본 발명은 정신 또는 신경계 장애로 진단된 엄마, 특히 이러한 장애로 진단된 수유부를 치료하는 데 사용하기 위한 5-메톡시-N,N-디메틸트립타민(5-MeO-DMT) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다. 장애는 특히 우울증 에피소드를 특징으로 하는 장애, 예를 들어 주요 우울증 장애(MDD), 지속성 우울증 장애, 계절성 정서 장애 및 양극성 I 장애 및 양극성 II 장애와 같은 양극성 장애(BD); 불안 장애, 예를 들어 분리 불안 장애, 광장 공포증, 범불안 장애(GAD), 사회적 불안 장애(SAD), 공황 장애, 공포증 및 물질/약물 유도 불안 장애; 신체 증상 장애; 강박 및 관련 장애, 예를 들어 강박 장애(OC) 및 신체 형태이상 장애(BDD); 외상 후 스트레스 장애(PTSD); 통증 장애, 예를 들어 만성 통증, 섬유근육통 및 편두통; 항정신성 물질 사용으로 인한 정신 및 행동 장애, 예를 들어 물질 사용 장애(SUD); 정신병 장애, 예를 들어 정신분열증; 섭식 장애; 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD); 인격 장애, 예를 들어, 분열형 인격 장애 및 경계성 인격 장애; 자폐 스펙트럼 장애; 만성 피로 증후군; HIV, COVID 후 병태 또는 외상성 뇌 손상과 관련된 정신 장애 또는 신경계 장애일 수 있다.

[0019] 한 측면에서, 환자는 수면 장애를 겪을 수 있다.

[0020] 치료는 모성 기능의 개선을 허용한다.

[0021] 치료될 환자는 특히 수유부이다.

[0022] 또한, 본 발명은 실질적인 수유 중단 없이 수유부를 치료하는 것을 허용한다.

[0023] 본 발명은 또한 상기 표시된 치료에 유용한 용량 범위 및 투약 요법을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024] 정의

[0025] 달리 주지되지 않는 한, 본 발명의 맥락에서 사용되는 용어 "5-MeO-DMT"는 유리 염기 5-MeO-DMT를 지칭한다. 5-MeO-DMT의 약학적으로 허용 가능한 염도 사용될 수 있다고 고려된다. 이러한 염은 특히 산 부가 염이며, 산은 예를 들어 아세트산, 벤조산, 시트르산, 푸마르산, 브롬화수소산, 염산, 불화수소산, 요오드화수소산, 옥살산, 숙신산 및 트리플산으로부터 선택될 수 있다. 바람직한 예는 하이드로브로마이드 염이다. 투여될 염의 적절한 중량 양은 등물 양이 사용된다고 가정하여, 유리 염기의 중량 양으로부터 계산될 수 있다.

[0026] 본 발명의 맥락에서 사용된 바와 같이, 치료될 "환자"는 허용되는 의료 관행에 따라 면허가 있는 전문가에 의해

정신 또는 신경계 장애로 진단된 18개월 이하, 특히 12개월 이하의 자녀를 둔 어머니이다.

- [0027] 예를 들어 정신 장애 또는 신경계 장애의 진단은 미국 정신과 협회에서 발행된 정신 장애 진단 및 통계 편람 - 제5판(DSM-5)에 따를 수 있다. 일부 경우에 아래의 특정 조건의 논의로부터 명백하듯이, 기준은 변형되거나 보충되어 본 발명에 따른 치료로부터 특히 이익을 얻는 환자 또는 환자 그룹을 더 잘 정의할 수 있다. 진단은 어느 경우에서든 의사 또는 심리학자에 의해 이루어질 것이다. 인간 대상체 자신이 장애를 겪는다고 생각하는 것으로는 충분하지 않다.
- [0028] 달리 주지되지 않는 한, 본 발명의 맥락에서 사용되는 용어 "치료하는" 및 "치료"는 질환, 병태 또는 장애와 싸우기 위한 환자 관리 및 돌봄을 포함할 것이며, 질환의 징후 및/또는 증상을 완화하거나 질환, 병태 또는 장애를 제거하기 위한 본 발명에 따른 화합물 및 방법의 투여를 포함한다.
- [0029] 환자는 치료 저항성 질환을 겪을 수 있다. 치료 저항성은 환자가 적어도 2회의 적절한 치료법 과정 후 적절한 개선이 없었음을 의미한다. 특히 환자는 적어도 2회의 적절한 치료법 과정 후 적절한 개선이 없었으며, 2회 과정 중 적어도 하나는 약물치료법이었다; 예를 들어, 환자는 적어도 2회의 적절한 약물치료법 과정 후 적절한 개선이 없었다. 특히 적어도 2회의 사전 치료 과정은 현재 에피소드에, 예를 들어 환자가 우울증 에피소드를 특징으로 하는 장애를 겪는 경우, 현재 우울증 에피소드에 투여되었다.
- [0030] 본 발명의 맥락에서 사용된 바와 같이, "자살 생각"은 자살에 대해 생각하거나, 고려하거나, 계획하는 것을 지칭한다. 환자에서 자살 생각의 존재는 의사 또는 심리학자가 자살성 진단을 위한 확립된 프로토콜 및 방법을 사용하여 진단할 것이다. 일반적으로 환자 자신이 자살 생각을 겪는다고 생각하는 것으로는 충분하지 않다. 일부 상황에서는 자살 생각을 경험하는 환자가 자살을 수행할 임박한 위험에 처해 있거나 '행동할 의도'가 있는 것으로 간주될 것이다.
- [0031] 달리 주지되지 않는 한, 본 발명의 맥락에서 사용되는 용어 "치료 유효량"은 치료되고 있는 질환, 병태 또는 장애의 징후 및/또는 증상의 완화를 포함하는, 연구자, 의사 또는 다른 임상가가 추구하는 인간에서 생물학적 또는 임상 반응을 유발하는 활성 화합물 또는 약학 성분의 양을 의미할 것이다.
- [0032] "임상 반응"은 평가 척도에서의 개선을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0033] 병태의 중증도뿐만 아니라 중증도의 변화는 증상 중증도, 치료 반응, 치료 유효성을 측정하는 임상 전반적 인상(CGI) 평가 척도에 의해 평가될 수 있다.
- [0034] CGI 평가 척도는 치료 전후 임상의 관점의 환자의 전반적 기능의 간략한 단독 평가를 제공하기 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).
- [0035] CGI-중증도(CGI-S)는 임상의가 답해야 하는 한 가지 질문: "이 특정 집단에 대한 귀하의 전체 임상 경험을 고려할 때, 현재 환자는 정신적으로 얼마나 아픈가요?"에 기반한다. 이것은 하기 7점 척도로 평가된다: 1=정상, 전혀 아프지 않음; 2=경계선 정신 질환; 3=경도 질환; 4=중등도 질환; 5=현저한 질환; 6=중증 질환; 7=가장 심한 질환 환자 중 하나.
- [0036] CGI-S는 치료 전후의 점수를 비교하여 치료 성공을 평가하기 위해 사용될 수 있다.
- [0037] 대안적으로 치료 성공은 CGI - 개선(CGI-I)을 사용하여 평가될 수 있는데, 이는 그 형식이 비슷하게 간단하다. 치료 후 임상의는 환자의 전반적 임상 상태를 치료 전 상태(소위 기준선 값)와 비교한다. 또 다시, 하나의 질의가 7점 척도로 평가된다: "프로젝트에 입원 시(약물 개시 전) 환자 상태와 비교될 때, 환자의 상태가 다음과 같다: 1=치료 개시 이래 매우 많이 개선됨; 2=많이 개선됨; 3=최소로 개선됨; 4=기준선(치료 개시)으로부터 변화 없음; 5=최소로 악화됨; 6=많이 악화됨; 7=치료 개시 이래 매우 많이 악화됨".
- [0038] 대상체 전반적 인상(SGI)으로도 알려진, 환자 전반적 인상 척도(PGI)는 임상 전반적 인상 척도(CGI)의 대응 척도이다. 이는 CGI에 기반하고 환자에 맞게 조정된 한 항목으로 구성되어 있다. 이는 질환 중증도(PGI-S) 또는 질환 개선(PGI-I)을 측정할 수 있다.
- [0039] 병태의 중증도뿐만 아니라 중증도의 변화는 환자가 겪는 특정한 정신 또는 신경계 장애에 적용 가능한 평가 척도를 통해 추가로 평가될 수 있다.
- [0040] 본원에 기재된 척도의 개별 항목뿐만 아니라 개별 항목의 하위조합이 특정 질환 측면을 평가하기 위해 사용될 수 있다.

- [0041] 모성 기능은 바킨 모성 기능 지수(BIMF)를 사용하여 평가될 수 있다.
- [0042] 더 긴 회상 기간(예를 들어, MADRS의 경우 일반적으로 7일)을 위해 개발된 종점에 기반하여 약물 투여 후 조기 시점(예를 들어, 2시간째)에 임상 반응을 평가할 때, 이러한 종점의 합리적 변형(예를 들어, MADRS 회상 기간을 2시간으로 변화시키고 약물 투여 전 기준선에서 기록된 수면 항목을 이월)이 적용될 수 있다.
- [0043] 개략된 고려사항은 조기 시점에도 적용되는데, 한편으로는 임상 반응을 평가하기 위해 치료 전 환자 상태가 치료 후에 기록된 임의의 점수에 미치는 영향을 최대한 낮게 유지해야 하지만, 다른 한편으로는 약물 투여 2시간 후에는 수면 항목이 평가될 수 없기 때문이다.
- [0044] 예를 들어, 1일차 또는 그 이후의 나중 시점에서는 전형적으로 임상 반응을 평가하기 위한 관련 척도의 모든 항목이, 필요한 경우 조정된 회상 기간을 사용하여 평가될 수 있어서, 임의의 치료 전 점수를 이월할 필요가 없다. 예를 들어, BIMF가 7일차에 평가되는 경우, 7일 회상 기간이 사용될 것이다(표준 회상 기간인 2주 대신).
- [0045] 달리 주지되지 않는 한, 본 발명의 맥락에서 사용되는 용어 "투여"(또는 "적용")는 임의의 경로를 통한 환자에 대한 활성 화합물 또는 약학 성분의 양(사전 결정된 양일 수 있음)의 도입을 의미할 것이다. 바람직하게는, 활성 화합물은 흡입, 비강, 협측 투여 또는 설하 투여에 의해 투여된다.
- [0046] 달리 주지되지 않는 한, 본 발명의 맥락에서 사용된 용어 "용량" 및 "투여량" 및 "투여량 양"은 개별 투여로 환자에게 투여되는 활성 화합물 또는 약학 성분의 양을 의미할 것이다. 용어 "투여량 요법"(또는 "투약 요법")은 하나 이상의 개별 투여의 정의된 순서를 의미할 것이다.
- [0047] 본원에서 사용된 바와 같이, "에어로졸"은 기체 매질(공기와 같은 약학적으로 허용 가능한 기체)과 미세한 부유 고체 및/또는 액체 입자로 구성된 안정한 시스템을 의미한다. 용어 "분해 생성물"은 에어로졸 형성 동안 화학 반응의 결과로 활성 제제의 화학적 변형으로 인해 생성되는 화합물을 지칭한다. 이러한 반응은 산화를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 맥락에서 "분해 생성물"의 백분율이 기재될 때, 이는 샘플에 존재하는 활성 제제 분해 생성물의 양을 샘플에 존재하는 활성 제제와 활성 제제 분해 생성물의 양으로 나눈 다음 100%를 곱한 것을, 즉 (샘플에 존재하는 모든 활성 제제 분해 생성물의 양의 합) / ((샘플에 존재하는 활성 제제의 양) + (샘플에 존재하는 모든 활성 제제 분해 생성물의 양의 합)) x 100%를 지칭한다. 본원에서 사용된 용어 "불순물"은 활성 제제의 샘플을 오염시키는 원치 않는 화합물을 지칭한다. 불순물은 에어로졸 형성 전에 출발 물질에 함유되어 있을 수도 있고 분해 생성물일 수도 있다.
- [0048] 용어 "순도"는 100%에서 존재하는 모든 활성 제제 분해 생성물과 모든 다른 불순물의 %를 뺀 것, 즉 $100\% - (\text{존재하는 모든 활성 제제 분해 생성물의 양의 합} + \text{존재하는 모든 다른 불순물의 양의 합}) / (\text{존재하는 활성 제제의 양} + \text{존재하는 모든 활성 제제 분해 생성물의 양의 합} + \text{존재하는 모든 다른 불순물의 양의 합}) \times 100\%$ 를 지칭한다.
- [0049] 용어 "질량 중앙값 공기역학적 직경"(MMAD)은 에어로졸에 존재하는 입자의 50%는 이 계산된 직경보다 더 크고 50%는 더 작은 직경이다. 용어 "에어로졸 입자 질량 밀도"는 에어로졸의 단위 부피당 에어로졸 입자의 질량을 지칭한다. 용어 "에어로졸 입자 형성률"은 에어로졸화 시간 단위당 활성 제제의 에어로졸화된 질량을 지칭한다.
- [0050] **정신 및 신경계 장애**
- [0051] 본 발명에 따라 치료될 정신 및 신경계 장애는 수면 장애, 인지 기능장애, 불안, 정신운동 지연, 사회적/감정적 위축 및 부정적 사고를 포함하는, 아래에 논의된 증상 클러스터로부터의 하나 이상의 증상과 연관되어 있다는 점이 공통적이다.
- [0052] 본 발명의 한 측면은 정신 또는 신경계 장애로 진단된 수유부인 환자를 치료하는 데 사용하기 위한 5-메톡시-N,N-디메틸트립타민(5-MeO-DMT) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다.
- [0053] 정신 또는 신경계 장애는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로의 치료에 적합하다. 특히 주요 우울증 장애, 지속성 우울증 장애, 양극성 장애, 불안 장애, 외상 후 스트레스 장애, 신체 형태이상 장애, 강박 장애, 섭식 장애 또는 항정신성 물질 남용이다.
- [0054] 바람직한 구현예에서, 정신 장애는 주요 우울증 장애이다.
- [0055] 또 다른 바람직한 구현예에서, 정신 장애는 양극성 II 장애와 같은 양극성 장애이다. 양극성 장애로 진단된 환자는 특히 현재 주요 우울증 에피소드를 겪는다.

- [0056] 수면 장애, 정신운동 지연(에너지와 활동 감소 및 동기 감소), 부정적 사고(무가치감; 무력감과 절망감; 죄책감), 불안, 인지 기능장애(집중력과 기억력 저하) 및 사회적/감정적 위축 또는 분리(쾌락상실, 감정적 위축 및 정서적 침체)와 같은 양극성 장애의 다양한 측면이 개선될 수 있다. 개선될 수 있는 질환의 추가 측면은 자살 생각 및 혼합 증상(정신병 증상; 과민성; 불안정성; 운동 의욕 증가; 발화 증가; 동요)을 포함한다. 달성될 수 있는 개선은 임상적으로 관련되는 척도에 반영된다.
- [0057] **정신 및 신경계 장애를 평가하는 척도**
- [0058] 정신 장애 또는 신경계 장애의 중증도를 평가하기 위해 수많은 척도가 제시되었다. 이러한 척도는 자가 투여되거나 임상가에 의해 시행될 수 있는 시험에 기반한다.
- [0059] 본 발명에 따라 사용될 수 있는 정신 또는 신경계 장애를 평가하기 위한 척도는 아래에서 보다 상세히 논의되는 정신 또는 신경계 장애를 진단 및/또는 모니터링하기 위해 당분야에 알려진 척도를 포함한다.
- [0060] 치료 결과는 치료 과정을 완료한 후 하나 이상의 시점에서 하나 이상의 지표 또는 척도를 사용하여 평가된다.
- [0061] 평가는 급성 환각 경험이 가라앉은 후에 수행될 수 있다. 초기 평가를 위해 적절한 시점은 일반적으로 마지막 투여 약 2-3시간 후이다. 초기 평가는 일반적으로, 예를 들어 마지막 투여 약 2시간 또는 약 3시간 후에 수행될 수 있다.
- [0062] 그러나 수면 장애에 대한 효과 또는 수면 장애에 대한 효과와 관련된 정신 또는 신경계 장애에 대한 효과의 평가는 치료되는 환자가 적어도 하룻밤 잠을 잘 수 있는 기회를 갖도록 가장 이른 치료 다음날(즉, 1일차)에 수행될 수 있다.
- [0063] 따라서 1일째 또는 1일차 평가는 투여 다음 날 평가를 의미한다. 평가는 마지막 투여 후 12시간 이후에 수행되며, 어떠한 경우에도 마지막 투여 후 하룻밤 이후 및 마지막 투여 후 36시간 이내에 수행될 것이다. 평가는 약 24시간 후에 수행될 수 있다.
- [0064] 7일째 평가 또는 7일차 평가는 투여 후 7일째 날의 평가를 의미한다(투여일은 0일차임). 일 단위로 측정되는 다른 평가 시점에도 유사한 정의가 적용된다.
- [0065] 예를 들어 정신 장애 또는 신경계 장애의 중증도를 평가하는 척도 중 하나를 사용하여, 더 긴 회상 기간(예를 들어, MADRS의 경우 일반적으로 7일)을 위해 개발된 종점에 기반하여 약물 투여 후 초기 시점(예를 들어, 2시간째)에 임상 반응을 평가할 때, 이러한 종점의 합리적 변형(예를 들어, MADRS 회상 기간을 2시간으로 변화시키고 약물 투여 전 기준선에서 기록된 수면 항목을 이월)이 적용될 수 있다. 회상 기간이 특별히 표시되지 않는 한, 정신 또는 신경계 장애에 대한 치료 효과를 평가하기 위해 본원에 적용된 임의의 다른 척도에도 동일하게 적용된다.
- [0066] 개략된 고려사항은 초기 시점에 적용되는데, 한편으로는 임상 반응을 평가하기 위해 치료 전 환자 상태가 치료 후에 기록된 임의의 점수에 미치는 영향을 최대한 낮게 유지해야 하지만, 다른 한편으로는 약물 투여 2시간 후에는 수면 항목이 평가될 수 없기 때문이다.
- [0067] 예를 들어 1일차 또는 그 후의 나중 시점에서는 전형적으로 임상 반응을 평가하기 위한 관련 척도의 모든 항목이, 필요한 경우 조정된 회상 기간을 사용하여 평가될 수 있어서 임의의 치료 전 점수를 이월할 필요가 없다.
- [0068] **활성 제제**
- [0069] 정신 또는 신경계 장애는 그 자체로 상당한 질환 부담을 나타내며 적절한 치료를 받을 만한 여러 측면을 특징으로 한다. 따라서 전반적 질환 점수를 개선하기 위한, 특히 약리적 개입에 의한 치료뿐만 아니라 질환의 특정 측면을 개선하기 위한 치료도 필요하다.
- [0070] 본 발명자들은 신중하게 선택된 환각약이 개선된 치료 효과를 야기할 수 있을 뿐만 아니라 질환 및 모성 기능의 전반적 개선을 야기할 수 있다고 생각했다.
- [0071] 본 발명자들은 또한 신중하게 선택된 환각약이 정신 또는 신경계 장애를 겪는 수유부를 치료하는 경우 수유를 실질적으로 중단하지 않고 계속할 수 있도록 허용한다고 생각했다.
- [0072] 하나의 환각약 그룹은 세로토닌 수용체로도 지칭되는 5-하이드록시트립타민(5-HT) 수용체에 결합하는 화합물을 수반한다(5-HT₁ 내지 5-HT₇의 7개 패밀리와 몇몇 하위유형이 설명되어 있음). 예는 리세르그산 디에틸아미드(LSD), 실로시빈, 및 N,N-디메틸트립타민(DMT)이다. 이러한 세로토닌성 제제는 종종 "환각제"로 지칭되며, 이는

행복감, 최면 상태, 시간과 공간의 초월, 영적 경험, 자가 경계의 해체 또는 임사 체험과 같은 질적으로 변경된 의식 상태를 유도하는 이의 탁월한 능력을 강조하는 반면, 진정, 마취 또는 과도한 자극과 같은 다른 효과는 미미할 뿐이다.

- [0073] 화학적으로 세로토닌성 환각제는 페닐알킬아민 또는 인돌아민이며, 인돌아민 클래스는 에르골린 및 트립타민의 2개 하위세트로 나뉘고, 후자는 트립타민으로부터 유래된다.
- [0074] 다양한 세로토닌성 환각제는 다양한 세로토닌 수용체, 특히 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 및 5-HT_{2C}에 대해 상이한 결합 친화도 및 활성화 효능을 가지며, 이의 활성화는 모노아민 트랜스포터 및 미량 아민 관련 수용체와 같은 다른 표적과의 상호작용에 의해 조절될 수도 있다.
- [0075] LSD, 실로시빈 및 DMT(DMT를 함유하는 샤머니즘 양조주 아야후아스카(Ayahuasca) 사용)와 같은 세로토닌성 환각제 약물을 특정 정신 장애에서 사용한 최근 공개된 임상 연구에서는 이들 화합물이 특정 정신 장애에 현재 이용 가능한 치료에 대한 대안을 제공할 수 있음을 제시한다. 그러나 이들 화합물이 우울증 증상을 겪는 환자에서 조증을 유도할 수 있다는 보고가 있으며, 이는 이의 임상적 사용을 배제할 수 있다.
- [0076] 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. 환자는 LSD 중독의 급성 증상을 경험하였고, 이는 해소되었지만 약 3주 후에 정신병 규모의 전형적 조증 에피소드가 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 버섯의 섭취 후 조증 에피소드에 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 갖는 한 남자에서 DMT 함유 맥주인 아야후아스카를 섭취한 후 조증으로의 전환에 대해 보고한다.
- [0077] 추가 사례 보고가 문헌(Brown, T., Shao, W., Ayub, S., Chong, D., & Cornelius, C. (2017). A Physician's attempt to self-medicate bipolar depression with N, N-dimethyltryptamine (DMT). *Journal of Psychoactive Drugs*, 49(4), 294-296)에서 확인된다.
- [0078] 본 발명자들은 조증 또는 경조증의 유도를 피하거나 적어도 조증 또는 경조증 유도 위험을 줄이기 위해, 투여되는 화합물이 적절히 선택되어야 하며, 바람직하게는 특정 투약 요법으로 투여되어야 한다고 생각했다.
- [0079] 본 발명자들은 5-메톡시-N,N-디메틸트립타민(5-MeO-DMT)을 치료법에서 사용하기 위해 특히 흥미로운 환각제로 확인했다. 5-MeO-DMT는 다른 환각제 화합물과 상이한 독특한 약리적 프로파일을 갖는다.
- [0080] 5-MeO-DMT는 강력하고 빠르게 작용하는 자연 발생 세로토닌(5-HT) 작용제로, 5-HT_{1A} 수용체 및 5-HT_{2A} 수용체 둘 모두에서 작용하며, 다른 전통적 환각제와 비교하여 5-HT_{1A} 수용체 하위유형에 대한 친화도가 더 높다.
- [0081] 실로신(실로시빈의 흡수 후 형성되는 실로시빈의 탈인산화 형태), DMT 및 5-MeO-DMT에 대해 아래 실시예 섹션에서 더 상세히 설명된 바와 같은 억제 상수(K_i 값)는 사후 인간 뇌의 해마에 위치한 5-HT_{1A} 수용체에서 각각 48, 38 및 1.80 nM이다. 따라서 5-MeO-DMT는 높은 친화도를 나타내고 실로신 및 DMT는 5-HT_{1A} 수용체에 대해 중등도 친화도를 나타낸다. 사후 인간 뇌의 전두엽 피질에 위치한 5-HT_{2A} 수용체에서 실로신, DMT 및 5-MeO-DMT에 대한 억제 상수(K_i 값)는 각각 37, 117 및 122 nM이다. 따라서 실로신은 중등도/강한 친화도를 나타내고 DMT 및 5-MeO-DMT는 5-HT_{2A} 수용체에 대해 비교적 약한 친화도를 나타낸다.
- [0082] 이전에 언급된 다른 항정신성 화합물에 비해, 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} 대비 5-HT_{1A}에 대해 가장 큰 차별적 친화도를 보인다. 따라서 5-HT_{1A} 결합은 다른 두 화합물과 비교하여 5-HT_{2A} 결합에 비해 5-MeO-DMT의 전반적 효과에서 훨씬 더 큰 역할을 한다.
- [0083] 5-HT_{1A} 효능작용은 충동성과 공격성을 감소시키는 반면, 5-HT_{2A} 효능작용은 이러한 동일한 속성의 단기적 증가를 초래할 수 있다고 보고되었다. 더욱이 도파민 시스템은 조증에 기여하는 것으로 시사되었으며, 도파민 도라 이브 증가는 조증에 연관된다. LSD, 실로시빈 및 DMT는 모두 5-MeO-DMT에 비해 다양한 도파민 수용체에 대한 친화도 증가를 보인다.

- [0084] LSD, 실로시빈 또는 DMT와 같은 다른 환각제와 비교될 때, 5-MeO-DMT는 우울증 에피소드를 특징으로 하는 장애, 예를 들어, 주요 우울증 장애(MDD), 산후 우울증(PPD), 지속성 우울증 장애, 계절성 정서 장애 및 양극성 I 장애 및 양극성 II 장애와 같은 양극성 장애(BD); 정신분열증과 같은 정신병 장애; 또는 분열형 인격 장애와 같은 인격 장애를 포함하는 정신 또는 신경계 장애를 겪는 환자에서 조증 또는 경조증을 유도할 상당한 위험 없이, 바람직하게는 본원에서 기재된 바와 같은 투약 계획을 사용하여 환자에게 투여될 수 있다. 본 발명에 따라 치료되는, 이러한 정신 또는 신경계 장애를 겪는 환자는 치료로 인한 조증 또는 경조증을 경험하지 않는다.
- [0085] 또한 향정신성 물질 사용과 관련된 치료로 인한 조증 또는 경조증의 보고는 대량의 해당 화합물(예를 들어, DMT/아야후아스카, 실로시빈, LSD)이 사용되었음을 표시하는 것으로 보임이 주지된다.
- [0086] 5-MeO-DMT를 순차적으로 상향적정하는 본 발명자들의 접근은 과도한 용량 투여의 위험과 그에 따른 이상 반응에 대한 가능성을 상당히 줄인다.
- [0087] 더 나아가, 항우울제에 의한 고립된 경조증 사례의 유도가 치료 저항성 우울증(TRD)을 겪는 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 5-MeO-DMT의 최근 마무리된 임상 시험에서는 경조증 유도의 증거를 나타내지 않았다.
- [0088] 5-MeO-DMT는 다른 환각제보다 더 빠르게 최고 경험, 즉 종종 압도적인 "우주와의 일체감"으로 절정에 달하는 "자아 상실"로 설명되는 감정적 관점의 변화를 특징으로 하는 경험을 유도할 수 있으며, 급성 환각 효과의 지속 기간이 짧다(예를 들어 경구 실로시빈 및 경구 LSD의 몇 시간과 비교하여, 흡입 후 5-30분). 5-MeO-DMT의 이러한 특징은 5-MeO-DMT 치료 하에 휴식 상태 네트워크(RSN) 활동의 특정 변경으로 설명될 수 있는 개선된 치료 프로파일과 관련된다.
- [0089] 또한, 5-MeO-DMT는 수용체에 대해 높은 친화도를 나타내는 5-HT₇ 수용체 작용제이다. 본 발명자들은 재조합 인간 5-HT₇ 수용체, 방사성 리간드인 [³H]LSD 및 세로토닌을 사용하여 비특이적 결합을 추정하여 K_i를 2.3 nM로 결정했다.
- [0090] 따라서 상기 논의된 5-HT_{1A} 및 5-HT_{2A} 수용체 외에도, 5-MeO-DMT는 또한 5-HT₇ 수용체와 상호작용한다. 5-MeO-DMT는 이 수용체에 대해 작용제로 작용하고 높은(나노몰 농도) 결합 친화도를 나타낸다.
- [0091] 5-HT₇ 수용체는 신경발생, 시냅스발생 및 수상돌기 가지 형성에서 역할을 한다. 이는 무엇보다도 학습 및 기억과 같은 중추 과정, 수면 조절 및 일주기 리듬 그리고 통각과 관련된다.
- [0092] 5-HT₇ 수용체는 특히 척수, 중심 핵, 시상, 시각교차 상핵을 포함하는 시상하부, 해마, 전전두엽 피질, 선조체 복합체, 편도 및 소뇌의 푸르키네 뉴런에서 발현된다.
- [0093] 시각교차 상핵은 일주기 타이밍 시스템의 중심 페이스메이커이다. 이는 다양한 뇌 영역에서 일주기 리듬을 조절한다. 조율이 손상되면 질환 상태, 특히 수면 장애가 관여되는 질환 상태를 초래할 것이다. 수면 장애를 겪는 환자에서 휴식 상태 기능적 연결성 분석은 시각교차 상핵과 기본 모드 네트워크 내의 영역 간 기능적 연결성의 변경을 드러낸다.
- [0094] 시각교차 상핵에서 5-HT₇ 수용체의 발현은 수면/각성 주기의 조절에서 수용체의 기능에 해당한다. 본 발명자들은 이것이 수용체에 작용하는 5-MeO-DMT에 의한 수면 장애를 겪는 환자의 치료를 허용한다고 생각한다.
- [0095] 본 발명자들은 네트워크의 기능적 연결성 "재설정" 및 신경가소성 효과가 관여되는, 5-MeO-DMT의 약리적 효과의 한 매개체로서 5-HT₇ 수용체에 대한 5-MeO-DMT의 결합이 수면 장애를 겪는 환자의 치료에서 5-MeO-DMT의 유익한 효과에 기여한다고 생각한다.
- [0096] 본 발명자들은 또한 네트워크의 기능적 연결성 "재설정" 및 신경가소성 효과를 포함하는 5-MeO-DMT가 미치는 효과의 두 매개체로서 5-HT₇ 수용체뿐만 아니라 5-HT_{1A} 수용체에 대한 5-MeO-DMT의 결합이 인지 기능장애, 불안, 정신운동 지연, 부정적 사고 또는 사회적/감정적 위축과 같은 다른 증상 또는 병태를 겪는 환자에서도 유익한 효과를 달성할 수 있게 한다고 생각한다. 이는 본원에 언급된 연구에서 실증된 임상 결과에 의해 뒷받침된다.
- [0097] 5-MeO-DMT의 또 다른 특징은 그 짧은 반감기이다.
- [0098] 5-MeO-DMT는 주로 모노아민 산화효소 A에 의해 매개되는 탈아민화 경로를 통해 불활성화되고, 시토크롬 P450 2D6(CYP2D6) 효소에 의해 O-탈메틸화된다.

- [0099] 본 발명자들은 5-MeO-DMT의 약동학 특성을 조사하였고 흡입된 5-MeO-DMT의 빠른 흡수 및 분포를 관찰하였으며, 투약 동안 및 직후에 최대 농도 및 약리적 효과가 관찰되었다.
- [0100] 흡입 후 5-MeO-DMT의 약동학 특성 분석은 혈장 농도의 매우 빠른 감소를 나타낸다. 투여 10분 후에 이미 농도가 C_{max}의 10% 이하로 떨어지고; 2시간 후에는 C_{max}의 1% 이하이며; 3시간 후에는 혈장에서 5-MeO-DMT가 더 이상 검출 가능하지 않다. 이는 시험된 전체 용량 범위(6 mg, 12 mg, 18 mg)에 걸쳐 적용된다. 1 내지 4시간의 시간 프레임 내에서 반복 투여 시 축적은 관찰되지 않는다. 본원에서 개시된 바와 같은 상향적정은 축적 및 이에 따라, 예를 들어 투여 10분, 2시간 또는 3시간 후 더 높은 혈장 농도를 야기하지 않을 것이다.
- [0101] 본 발명자들은 5-MeO-DMT가 PPD에 대한 매력적인 치료가 되는 다양한 특성을 제공함을 추가로 결정했다. SSRI와 달리, 이것은 빠르게 작용하는 제제이다(5-MeO-DMT-TRD 시험에서, TRD가 있는 환자 8명 중 5명이 투약 후 2시간 이내에 완화를 달성했고, 8명 중 8명이 1일차에 완화를 달성했으며, 8명 중 7명이 7일차에 이의 관해를 유지함). PPD 환자를 치료하기 위해 5-MeO-DMT를 사용하면 우울증 증상의 빠른 개선뿐만 아니라 모성 기능의 빠른 개선도 달성될 수 있다. 더욱이, 5-MeO-DMT는 단일 치료 세션 동안 투여되며, 선택적으로 드물게 재투약하므로, 낮은 준수와 관련된 만성적인 일일 투약 요법이 필요하고, 브렉사놀론의 경우 장기간 주입 및 입원이 필요한 SSRI와 차별화된다.
- [0102] 따라서 본 발명은 준수 및 환자 편의성도 다룬다.
- [0103] 또한, 본 발명자들은 PPD를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 치료하면 치료를 위한 짧은 중단만으로 수유를 계속할 수 있도록 함을 결정했다.
- [0104] 본 발명에 따르면, 5-MeO-DMT 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 동위원소 변이체도 사용될 수 있다. 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 사용이 언급될 때, 동위원소 변이체의 사용이 또한 고려된다.
- [0105] 이러한 변이체는 특히 5-MeO-DMT의 중수소화 형태 및 이러한 형태의 약학적으로 허용 가능한 염이다.
- [0106] 5-MeO-DMT의 중수소화 형태는 이 동위원소의 천연 존재비에 기반하여 예상된 것보다 중수소 함량이 더 높은 형태이다.
- [0107] 5-MeO-DMT의 중수소화 형태는 특히 중수소가 하나 이상의 정의된 수소 위치에서 도입된 형태이다.
- [0108] 5-MeO-DMT의 중수소화 형태의 예는 비제한적으로 1-중수소-2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-N,N-디메틸에탄아민, 1,1-디중수소-2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-N,N-디메틸에탄아민, 1,1,2,2-테트라중수소-2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-N,N-디메틸에탄아민 및 N,N-디메틸-2-[5-(트리중수소메톡시)-1H-인돌-3-일]에탄아민을 포함한다.
- [0109] 추가 예는 중수소가 N-결합 메틸기의 하나 이상의 수소 위치에서 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 고려됨이 주지된다.
- [0110] 이들 화합물의 제조 방법은 당분야에 알려져 있다.
- [0111] 본 발명에 따르면, 5-MeO-DMT의 중수소화 형태의 혼합물, 하나 이상의 중수소화 형태와 비-중수소화 5-MeO-DMT의 혼합물, 5-MeO-DMT의 중수소화 형태의 약학적으로 허용 가능한 염, 이러한 염의 혼합물뿐만 아니라 중수소화 및 비-중수소화 5-MeO-DMT의 염의 혼합물도 사용될 수 있다.
- [0112] 또한 본 발명에 따르면, 중수소화 5-MeO-DMT 및 중수소화 5-MeO-DMT의 염은 해당 비-중수소화 형태의 양과 등몰 양으로 사용된다.
- [0113] 본 발명에 따르면, 5-MeO-DMT의 전구약물 및 이러한 전구약물의 약학적으로 허용 가능한 염도 사용될 수 있다. 이러한 5-MeO-DMT의 전구약물은 5-MeO-DMT로 대사적으로 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.
- [0114] 적절한 전구약물에서, 인돌 모이어티의 위치 1의 수소는 투여 후 분리될 수 있는 유기 모이어티로 치환된다.
- [0115] 적합한 유기 모이어티의 예는 $-C(O)OR^1$, $-C(O)R^2$, $-CH(R^3)OR^4$, $-C(O)OCH(R^3)OC(O)R^4$, $-C(O)OCH(R^3)OC(O)OR^4$, $-CH(R^3)C(O)R^4$, $-CH(R^3)OC(O)R^4$, $-CH(R^3)OC(O)OR^4$ 이며, R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 각각의 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 치환되거나 치환되지 않는다.

- [0116] 유기 모이어티의 바람직한 예는 $-\text{CH}(\text{R}^3)\text{OC}(\text{O})\text{R}^4$ 및 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$ 이며, R^1 , R^3 및 R^4 는 상기 정의된 바와 같다.
- [0117] 특히 상기 구조의 전구약물은 약학적으로 허용 가능한 염의 형태로도 사용될 수 있다.
- [0118] 전구약물의 구체적 예는 바람직하게는 염 형태, 특히 디트리플루오로아세테이트 (1-(((S)-2-아미노-3-메틸부타노일)옥시)-2-메틸프로필 3-(2-(디메틸아미노)에틸)-5-메톡시-1H-인돌-1-카복실레이트 디-트리플루오로아세테이트) 및 5-MeO-DMT 메틸 피발레이트 (3-(2-(디메틸아미노)에틸)-5-메톡시-1H-인돌-1-일)메틸 피발레이트)로의, 5-MeO-DMT 카복시-이소프로필 발리네이트이다.
- [0119] 본원에서 논의된 바와 같은 전구약물의 제조 방법은 당분야에 알려져 있다.
- [0120] 본 발명에 따르면, 전구약물을 10 mg/kg으로 경구 투약한 후 수컷 스프라그-도울리(SD) 래트에서 측정되는 대사 산물 5-MeO-DMT의 $T_{\max}$ 값은 바람직하게는 1시간 이하, 더 바람직하게는 0.7시간 이하, 특히 0.5시간 이하이다.
- [0121] 또한 본 발명에 따르면, 5-MeO-DMT의 전구약물 및 5-MeO-DMT의 전구약물의 염은 해당 비-전구약물 형태의 양과 등물 양으로 사용된다.
- [0122] **투여 방식**
- [0123] 치료 유효량의 5-MeO-DMT는 흡입, 비강 투여, 협측 투여 또는 설하 투여로 투여된다. 이러한 경로를 통한 투여는 신속한 작용 개시를 보장할 수 있다. 가장 선호되는 투여 경로는 흡입 투여이다. 바람직하게는, 치료 유효량의 5-MeO-DMT의 흡입은 단일 호흡 내에서 발생한다.
- [0124] 비강 투여의 경우, 5-MeO-DMT는 순수한 물질 또는 비강 투여를 위한 제형 형태로 사용될 수 있으며, 그 예는 당분야에 알려져 있다. 비강 투여의 경우, 5-MeO-DMT는 약학적으로 허용 가능한 염, 바람직하게는 하이드로브로마이드 염으로 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 바람직하게는 하이드로브로마이드 염의 제형 형태로 사용될 수 있다. 적절한 장치의 예는 당분야에 알려져 있다.
- [0125] 협측 투여 또는 설하 투여도 그 자체로 또는 당분야에 일반적으로 알려진 바와 같은 제형, 예를 들어 정제, 필름, 스프레이, 크림의 형태로, 5-MeO-DMT의 약학적으로 허용 가능한 염, 바람직하게는 하이드로브로마이드 염에 의존할 수 있다.
- [0126] 투여는 특히 에어로졸의 흡입에 의해 이루어진다. 이러한 에어로졸은 (a) 약학적으로 허용 가능한 기체; (b) 5-메톡시-N,N-디메틸트립타민(5-MeO-DMT) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 에어로졸 입자를 포함하며, 에어로졸은 약 0.5 mg/l 내지 약 18 mg/l, 예컨대 약 0.5 mg/l 내지 약 12.5 mg/l, 바람직하게는 약 1.3 mg/l 내지 약 10 mg/l, 특히 약 2 mg/l 내지 약 9 mg/l의 에어로졸 입자 질량 밀도를 갖는다. 약학적으로 허용 가능한 기체는 바람직하게는 공기이다.
- [0127] 에어로졸 입자는 바람직하게는 1중량% 미만의 불순물, 특히 0.5중량% 미만의 불순물을 함유한다. 또한 이들은 바람직하게는 에어로졸 형성 동안 화학 반응의 결과로 5-MeO-DMT의 화학적 변형으로 인해 생성되는 0.5중량% 미만의 5-MeO-DMT 분해 생성물, 특히 0.2중량% 미만의 5-MeO-DMT 분해 생성물을 함유한다.
- [0128] 추가의 바람직한 측면에서, 에어로졸은 본질적으로 (a) 공기; (b) 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 에어로졸 입자로 구성된다.
- [0129] 에어로졸 입자는 바람직하게는 유리 염기 형태로 5-MeO-DMT를 함유한다.
- [0130] 에어로졸은 바람직하게는 3 μm 미만 및 0.1 μm 초과와 질량 중앙값 공기역학적 직경, 특히 2 μm 미만 및 0.1 μm 초과와 질량 중앙값 공기역학적 직경을 특징으로 한다.
- [0131] 에어로졸은 a) 고체 지지체 상에 구성된 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 얇은 층을 열 에너지에 노출시키고, b) 5-MeO-DMT의 얇은 층 상으로 공기를 통과시켜 에어로졸 입자를 생성함으로써 형성될 수 있다. 얇은 층은 약 10 μm 미만, 특히 약 7.5 μm 미만의 두께를 가질 수 있다. 이는 약 0.1 μm 내지 약 10 μm 범위, 특히 약 0.3 μm 내지 약 7.5 μm 범위의 두께를 가질 수 있다.
- [0132] 고체 지지체 상에 구성된 5-MeO-DMT의 얇은 층은 얇은 층 상으로 공기를 통과시켜 열 에너지에 노출될 수 있다. 대안적으로, 고체 지지체 상에 구성된 5-MeO-DMT의 얇은 층은 고체 지지체를 통해 열 에너지에 노출될 수 있다.
- [0133] 얇은 층 상으로 통과시키는 공기는 약 180°C 내지 약 260°C 범위의 온도를 가질 수 있다. 얇은 층 상으로 통과시키는 공기는 특히 약 210°C의 온도를 가질 수 있으며 약 15초의 지속기간 동안 약 12 l/분의 속도로 얇은 층

상으로 통과시킬 수 있다.

- [0134] 에어로졸 입자는 약 3리터 이하의 부피, 특히 약 1 내지 약 3리터, 예컨대 약 2 내지 약 3리터의 부피로 함유될 수 있다. 이는 바람직하게는 단일 흡입을 통해 환자에게 전달된다.
- [0135] 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 의학적 맥락에서 흡입에 적합한 형태로 제공된다. 5-MeO-DMT 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 에어로졸 형태로 제공된다. 이러한 에어로졸은 적합한 에어로졸 입자 질량 밀도를 가지므로 치료 유효 용량의 에어로졸이 단일 흡입을 통해 환자에게 투여될 수 있다.
- [0136] 본 발명에서 유용한 에어로졸은 열 에너지를 사용하여 형성될 수 있다. 열 에너지를 사용하여 화합물의 에어로졸을 형성할 때, 특히 에어로졸이 폐를 통해 환자에게 해당 화합물을 전신 전달하기 위해 사용되는 경우, 안전하고 효율적이며 예측 가능한 에어로졸화에 적합한 조건을 예측하는 것은 매우 어렵다. 이 맥락에서 관련 변수는 a) 화합물의 용량, b) 해당 화합물이 에어로졸화에 이용 가능해지는 형태학적 상태(예를 들어, 결정 형태 또는 얇은 층 형태), c) 화합물이 노출되는 열 에너지의 양(온도 및 노출의 지속기간에 의해 정의됨), 및 d) 에어로졸을 생성하기 위해 도입된 공기의 부피(유속 및 공기 흐름의 지속기간에 의해 정의됨)를 포함한다.
- [0137] 본원에서 기재된 조성물 및 방법은 흡입을 통해 환자에 대한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 안전하고 효율적이며 예측 가능한 전신 전달을 위한 것이다. "안전하다"는 에어로졸 입자가 매우 적은 양의 불순물 및 5-MeO-DMT 분해 생성물만을 함유함을 의미하고, "효율적"은 투여량이 정의된 정도로, 바람직하게는 거의 완전히 또는 완전히 에어로졸화되고, 에어로졸이 주로 폐포에서의 흡수를 통해 폐를 통해 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 전신 전달하는 데 바람직한 물리적 특성을 갖고, 에어로졸이 환자에 의해 단일 흡입으로(즉, 한 번의 심호흡 내에서) 흡입될 수 있음을 의미하고, "예측 가능하다"는 분해 생성물의 양, 에어로졸화 정도 및 에어로졸의 물리적 특성에 변동이 거의 또는 전혀 없음을 의미한다.
- [0138] 적합한 에어로졸은 a) 고체 지지체 상에 치료 유효량의 5-MeO-DMT를 얇은 층으로 제공하고, b) 얇은 5-MeO-DMT 층을 짧은 시기 동안 제어되는 승온에 노출시키고, c) 에어로졸이 형성되도록 제어되는 양의 공기를 제공함으로써 달성될 수 있다.
- [0139] 치료 유효량의 5-MeO-DMT를 전달하기 위한 조성물은 에어로졸을 포함할 수 있으며, 에어로졸은 a) 고체 지지체 상에 구성된 5-MeO-DMT의 얇은 층을 열 에너지에 노출시키고, b) 5-MeO-DMT의 얇은 층 상으로 공기를 통과시킴으로써 형성되고; 상기 에어로졸은 하기 특징 중 하나 이상을 갖는다: 1) 3마이크론 미만의 질량 중앙값 공기역학적 직경을 특징으로 하는 에어로졸 입자를 함유하고, 2) 1중량% 미만의 불순물 및 0.5% 미만의 5-MeO-DMT 분해 생성물을 특징으로 하는 에어로졸 입자를 함유하고, 3) 단일 흡입을 통해 환자에게 전달될 수 있다.
- [0140] 단일 흡입을 통해 환자에게 전달될 수 있는 에어로졸 부피로, 3마이크론 미만의 질량 중앙값 공기역학적 직경, 1중량% 미만의 불순물 및 0.5중량% 미만의 5-MeO-DMT 약물 분해 생성물을 특징으로 하는 에어로졸 입자의 생성은 a) 5-MeO-DMT의 얇은 층에 함유된 5-MeO-DMT의 투여량 양, b) 5-MeO-DMT의 얇은 층의 두께, c) 5-MeO-DMT의 얇은 층이 노출되는 열 에너지(온도 및 노출 지속기간에 의해 정의됨) 및 d) 5-MeO-DMT의 얇은 층 상으로 통과시키는 총 공기량(공기 유속 및 공기 흐름의 지속기간에 의해 정의됨)을 정의함으로써 달성된다.
- [0141] 바람직하게는 5-MeO-DMT의 얇은 층은 얇은 층 상으로 통과시키는 공기를 통해 열 에너지에 노출되고, 이 경우 공기는 가열된다. 얇은 층 상으로 통과시키는 가열된 공기는 약 180℃ 내지 약 260℃ 범위의 온도를 가질 수 있다. 얇은 층 상으로 통과시키는 공기는 특히 약 210℃의 온도를 가질 수 있다.
- [0142] 대안적으로, 5-MeO-DMT의 얇은 층은 고체 지지체를 통해 열 에너지에 노출되고, 이 경우 얇은 층 상으로 통과시키는 공기는 가열되지 않지만 고체 지지체는 가열된다. 가열된 고체 지지체는 약 180℃ 내지 약 420℃ 범위의 온도를 가질 수 있다.
- [0143] 바람직하게는 고체 지지체 상에 얇은 층을 형성하기 위해 사용되는 5-MeO-DMT는 고도로 순수하며, 적어도 99%, 바람직하게는 적어도 99.5%의 순도를 갖는다.
- [0144] 바람직하게는 고체 지지체 상에서 구성된 5-MeO-DMT의 얇은 층에 함유된 5-MeO-DMT의 투여량 양은 약 1 mg 내지 약 25 mg, 바람직하게는 약 2 mg 내지 약 20 mg, 더 바람직하게는 약 4 mg 내지 약 20 mg이다. 유용한 구체적인 양은, 예를 들어 약 4 mg, 약 6 mg, 약 8 mg, 약 10 mg, 약 12 mg, 약 14 mg, 약 16 mg, 약 18 mg 및 약 20 mg이다. 바람직한 구체적인 양은, 예를 들어 약 6 mg, 약 12 mg 및 약 18 mg이다.
- [0145] 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공되는 고체 지지체는 다양한 모양을 가질 수 있다. 이러한 모양의 예는 직경이 1.0 mm 미만인 원통형, 두께가 1.0 mm 미만인 상자형 및 작은(예를 들어, 크기가 1.0 mm

미만인) 기공으로 투과된 사실상 모든 모양을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 바람직하게는 고체 지지체는 큰 표면 대 부피 비(예를 들어, 미터당 100 초과) 및 큰 표면 대 질량 비(예를 들어, 그램당 1 cm^2 초과)를 제공한다.

- [0146] 한 가지 모양의 고체 지지체는 상이한 특성을 갖는 또 다른 모양으로도 변형될 수 있다. 예를 들어, 두께가 0.25 mm인 평평한 시트는 표면 대 부피 비가 미터당 대략 8,000이다. 시트를 직경 1 cm의 중공 원통으로 굴리면 원래 시트의 높은 표면 대 질량 비를 유지하지만 표면 대 부피 비가 더 낮은(미터당 약 400) 지지체를 생성한다.
- [0147] 여러 상이한 재료가 고체 지지체를 작제하기 위해 사용된다. 이러한 재료의 클래스는 금속, 무기 재료, 탄소성 재료 및 중합체를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 하기는 재료 클래스의 예이다: 알루미늄, 은, 금, 스테인리스 스틸, 구리 및 텅스텐; 실리카, 유리, 실리콘 및 알루미늄; 흑연, 다공성 탄소, 탄소사 및 탄소 펠트; 폴리테트라플루오로에틸렌 및 폴리에틸렌 글리콜. 재료의 조합 및 재료의 코팅된 변이체도 사용된다.
- [0148] 알루미늄이 고체 지지체로 사용되는 경우, 알루미늄 호일이 적합한 재료이다. 실리카, 알루미늄 및 실리콘 기반 재료의 예는 무정형 실리카 S-5631(Sigma, St. Louis, Mo.), BCR171(Aldrich, St. Louis, Mo.의 정의된 표면적이 $2 \text{ m}^2/\text{g}$ 초과인 알루미늄) 및 반도체 산업에서 사용되는 실리콘 웨이퍼를 포함한다. 탄소사 및 펠트는 American Kynol, Inc., New York, N.Y.에서 이용 가능하다.
- [0149] 바람직하게는 고체 지지체 상에 구성된 5-MeO-DMT의 얇은 층의 두께는 약 10 μm 미만, 특히 약 7.5 μm 미만이다. 이는 약 0.1 μm 내지 약 10 μm 범위, 특히 0.3 μm 내지 7.5 μm 범위의 두께를 가질 수 있다.
- [0150] 바람직하게는 5-MeO-DMT의 얇은 층 상으로 통과시키는 공기의 총량은 분당 약 6리터 내지 분당 약 40리터, 바람직하게는 분당 약 8리터 내지 분당 약 16리터의 유속에 의해 정의되고, 공기 흐름의 지속시간은 에어로졸의 총 부피가 약 3리터를 초과하지 않도록, 바람직하게는 약 1리터 내지 3리터, 예컨대 2리터 내지 3리터이도록 선택된다. 예를 들어, 분당 약 6리터의 공기 유속에서 공기 흐름의 지속시간은 약 30초 미만이어야 한다. 유용한 특정 공기 유속 및 지속시간은 분당 약 12리터 및 약 15초로, 약 3리터의 에어로졸 부피를 생성한다. 또 다른 유용한 특정 공기 유속 및 지속시간은 분당 10리터 및 약 15초로, 약 2.5리터의 에어로졸 부피를 생성한다. 또 다른 유용한 특정 공기 유속 및 지속시간은 분당 8리터 및 약 15초로, 약 2리터의 에어로졸 부피를 생성한다. 또 다른 유용한 특정 공기 유속 및 지속시간은 분당 10리터 및 약 12초로, 약 2리터의 에어로졸 부피를 생성한다.
- [0151] 에어로졸 형성 속도는 0.1 mg/초 초과이다.
- [0152] 에어로졸은 약 0.5 mg/l 내지 약 18 mg/l, 예컨대 약 0.5 mg/l 내지 약 12.5 mg/l, 바람직하게는 약 1.3 mg/l 내지 약 10 mg/l, 특히 약 2 mg/l 내지 약 9 mg/l의 에어로졸 입자 질량 밀도를 갖는다.
- [0153] 5-MeO-DMT 에어로졸 입자는 3마이크론 미만 및 0.1마이크론 초과, 바람직하게는 2.5마이크론 미만 및 0.1마이크론 초과, 가장 바람직하게는 2마이크론 미만 및 0.1마이크론 초과,의 질량 중앙값 공기역학적 직경을 특징으로 한다. 5-MeO-DMT 에어로졸 입자는 1중량% 미만의 불순물, 바람직하게는 0.5중량% 미만의 불순물을 특징으로 한다.
- [0154] 5-MeO-DMT 에어로졸 입자는 0.5중량% 미만의 5-MeO-DMT 분해 생성물, 바람직하게는 0.2중량% 미만의 5-MeO-DMT 분해 생성물을 특징으로 한다.
- [0155] 치료 유효량의 5-MeO-DMT를 전달하기 위한 조성물은 에어로졸을 포함할 수 있으며, 에어로졸은 a) 고체 지지체 상에 두께가 5마이크론 미만인 얇은 층으로 구성된 투여량 양 12 mg의 5-MeO-DMT를 가열된 공기를 15초의 지속 시간 동안 얇은 층 상으로 통과시켜 210°C의 온도에 노출시킴으로써 형성되며; 상기 에어로졸은 하기 특징 중 하나 이상을 갖는다: 1) 3마이크론 미만의 질량 중앙값 공기역학적 직경을 특징으로 하는 에어로졸 입자를 함유하고, 2) 1% 미만의 불순물 및 0.5중량% 미만의 5-MeO-DMT 분해 생성물을 특징으로 하는 에어로졸 입자를 함유하고, 3) 단일 흡입을 통해 환자에게 전달될 수 있다.
- [0156] 본 발명에서 정의된 에어로졸 특징 및 에어로졸화 조건을 아는 당업자는 요구되는 에어로졸 특성을 야기하는, 적합한 기화 장치 또는 시스템을 확인할 수 있다. 이러한 적합한 기화 장치 또는 시스템의 예는, 예를 들어 드립 패드가 있는 관련 투약 캡슐을 갖는 Volcano Medic 기화 시스템(Storz & Bickel, Germany; 예를 들어 EP 0 933 093 B1 및 EP 1 884 254 B1 및 등록 커뮤니티 디자인 003387299-0001에 개시됨) 및 Staccato 장치(Alexza Pharmaceuticals, Mountain View, USA; 예를 들어 US 7,458,374 B2, US 9,370,629 B2 및 US 9,687,487 B2에

개시됨)를 포함한다. 생성된 에어로졸은 풍선에 수집되어 환자에 의해 풍선으로부터 흡입될 수 있다.

[0157] **투약 요법**

[0158] 본 발명은 또한 용량 범위, 특정 용량뿐만 아니라 투약 요법(투여 계획)도 제공한다.

[0159] 본 발명은 부분적으로 특히 상기 정의된 측면 중 하나 이상이 인과관계에 있거나 적어도 근본적인 알려지지 않은 치료 메커니즘에 대한 대리 행동 마커로서, 5-MeO-DMT의 투여 후 급성 단계 동안 최고 환각 경험의 발생이 정신 또는 신경계 장애를 겪는 환자에서 그 치료적 이점을 가져다 준다는 본 발명자들의 결론에 기반한다.

[0160] 결과적으로, 이전에 시험 환각제 및 투약 요법과 비교하여, 더 큰 비율의 환자에서 더 빠르게 그리고 개별 환자에서 더 우수한 재현성으로 최고 경험을 달성함으로써 더 나은 치료 프로파일을 야기할 것이다.

[0161] 또한, 본 발명은 또한 최고 경험의 발생률을 증가시켜 치료적 이점을 증가시키도록 설계된, 빈번한 재투여(예컨대 매일 1회 초과 또는 매일)를 포함하는 투약 요법을 가능하게 하는 근거로, 5-MeO-DMT의 짧은 작용 지속기간 및 관련 내약성의 부재(즉, 재투여 후 환각 효과가 감소하거나 없어지지 않음)에 의존한다. 짧은 시간 내에 이러한 반복 투여는 또한 개인 내 용량 최적화를 허용하여 과다투약의 위험을 줄이며, 그렇지 않으면 세로토닌 증후군과 같은 신체적 부작용, 이후 시점에서 경험의 플래시백과 같은 부정적 정신적 반응, 조증 또는 경조증의 유도 또는 변경된 상태에 대한 기억이 거의 또는 전혀 없는 덜 의미 있는 환각 경험(소위 "화이트아웃")을 야기할 수 있다. 또한, 저용량으로 시작하면 환자가 환각제 경험에 일반적으로 익숙해질 수 있도록 하며, 더 높은 용량에서 일어날 더 강렬한 증상을 위한 준비를 허용하고, 이는 더 높은 용량에서의 경험에 긍정적인 영향을 미칠 것이다. 또한, 저용량으로 치료를 개시할 수 있다는 전망은 치료 접근의 환자 수용을 증가시키고 환자 집단 수준에서 전반적 준수율을 개선할 것이다.

[0162] 최고 경험의 비율을 증가시키고 재현성을 맞춤화하고 치료 효과를 개선하고 부작용을 줄이며 준수율을 개선할 목적으로 세로토닌성 환각제를 자주 재투여하는 것은 다른 환각제로는 환각 효과의 개시가 늦고 지속기간이 길기 때문에 그리고 며칠 동안 지속될 수 있는 내약성이 빠르게 생기기 때문에(재투여 후 환각 효과가 감소하거나 없어짐) 불가능할 수 있다.

[0163] 이러한 장애의 치료 저항성 형태를 포함하고, 자살 생각과 관련된 이러한 장애를 포함하는 본원에서 정의된 바와 같은 장애로 진단되는 본원에서 정의된 바와 같은 환자는 5-MeO-DMT의 투여에 의해 치료된다. 바람직한 구현예에서, 5-MeO-DMT는 단일치료법으로 투여된다, 즉 환자는 정신 또는 신경계 장애 또는 이와 관련된 증상에 대해 임의의 다른 치료를 수여받지 않는다.

[0164] 이러한 장애의 치료 저항성 형태를 포함하고 자살 생각과 관련된 이러한 장애를 포함하는 본원에서 정의된 바와 같은 장애로 진단되는 본원에서 정의된 바와 같은 환자에게 투여되는 5-MeO-DMT의 투여량 양은 약 1 mg 내지 약 25 mg 범위 또는 그 범위 내의 임의의 양, 바람직하게는 약 2 mg 내지 약 20 mg, 더 바람직하게는 약 4 mg 내지 약 20 mg이다. 유용한 구체적인 양은 예를 들어 약 4 mg, 약 6 mg, 약 8 mg, 약 10 mg, 약 12 mg, 약 14 mg, 약 16 mg, 약 18 mg 및 약 20 mg이다. 환자는 또한 하이드로브로마이드 염과 같은 5-MeO-DMT의 약학적으로 허용 가능한 염의 등물 용량으로 치료될 수 있다. 본 명세서에서 "약 1 mg 내지 약 25 mg"과 같이 범위가 제시될 때, 본 발명자는 해당 범위 내의 모든 불연속 값을 고려하며, 그 중 일부는 구체적으로 언급되지만 단순히 간결성을 위해 모두가 언급되지는 않음을 주지한다.

[0165] 바람직한 구현예에서, 치료 유효량의 5-MeO-DMT로 이러한 장애의 치료 저항성 형태를 포함하고 자살 생각과 관련된 장애를 포함하는 본원에서 정의된 바와 같은 장애로 진단되는 본원에서 정의된 바와 같은 환자의 치료를 위한 개선된 방법은 5-MeO-DMT의 투여 후 약 2시간 이내에 임상 반응의 발생을 포함한다.

[0166] 바람직한 구현예에서, 치료 유효량의 5-MeO-DMT로 이러한 장애의 치료 저항성 형태를 포함하고 자살 생각과 관련된 장애를 포함하는 본원에서 정의된 바와 같은 장애로 진단되는 본원에서 정의된 바와 같은 환자의 치료를 위한 개선된 방법은 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 5-MeO-DMT의 투여 후 약 2시간 이내에 발생한 임상 반응을 포함하는, 임상 반응의 지속을 포함한다.

[0167] 바람직한 구현예에서, 치료 유효량의 5-MeO-DMT로 이러한 장애의 치료 저항성 형태를 포함하고 자살 생각과 관련된 장애를 포함하는 본원에서 정의된 바와 같은 장애로 진단되는 본원에서 정의된 바와 같은 환자의 치료를 위한 개선된 방법은 단일 용량 초과 5-MeO-DMT의 투여를 포함한다.

[0168] 바람직한 구현예에서 이 단일 용량 초과 5-MeO-DMT는 환자에게 하나 이상의 치료 블록으로 투여되고, 각각의

블록은 2 내지 7회 투여로 구성되며, 각각의 치료 블록 내에서 각각의 투여 간 간격은 약 1시간 이상 및 약 24 시간 이하이고, 한 치료 블록이 끝나고 다음 치료 블록이 시작되는 간격은 약 6일 이상이다.

[0169] 더욱 바람직한 구현예에서 이 단일 용량 초과 5-MeO-DMT는 환자에게 하나 이상의 치료 블록으로 투여되고, 각각의 블록은 1 내지 3회 투여로 구성되며, 각각의 치료 블록 내에서 각각의 투여 간 간격은 약 24시간이고, 한 치료 블록이 끝나고 다음 치료 블록이 시작되는 간격은 약 6일 이상이다.

[0170] 가장 바람직한 구현예에서 이 단일 용량 초과 5-MeO-DMT는 환자에게 하나 이상의 치료 블록으로 투여되고, 각각의 블록은 1 내지 3회 투여로 구성되며, 각각의 치료 블록 내에서 각각의 투여 간 간격은 약 1 내지 4시간, 바람직하게는 1 내지 2시간이고, 한 치료 블록이 끝나고 다음 치료 블록이 시작되는 간격은 약 6일 이상이다.

[0171] 하나의 구현예에서, 각각의 투여 및 각각의 치료 블록에서 개별 환자에게 투여되는 5-MeO-DMT의 투여량 양은 해당 개별 환자에 대해 일정하며, 약 1 mg 내지 약 25 mg, 바람직하게는 약 2 mg 내지 약 20 mg, 더욱 바람직하게는 약 4 mg 내지 약 20 mg으로부터 선택된다. 유용한 구체적인 양은 예를 들어 약 4 mg, 약 6 mg, 약 8 mg, 약 10 mg, 약 12 mg, 약 14 mg, 약 16 mg, 약 18 mg 및 약 20 mg이다.

[0172] 바람직한 구현예에서 개별 환자에게 투여되는 5-MeO-DMT의 투여량 양은 각각의 치료 블록 내에서 첫 번째 투여의 경우에 약 2 mg 내지 약 8 mg으로부터 선택되고, 이후 20 mg에 도달되거나 해당 치료 블록 내의 모든 투여가 투여되는 것 중 더 빠른 때까지 각각의 치료 블록 내에서 각각의 후속 투여량이 증가한다.

[0173] 더욱 바람직한 구현예에서 개별 환자에게 투여되는 5-MeO-DMT의 투여량 양은 각각의 치료 블록 내에서 첫 번째 투여의 경우 약 2 mg 내지 약 8 mg으로부터 선택되고, 이후 20 mg에 도달되거나 해당 치료 블록 내의 모든 투여가 투여되거나 환자가 최고 환각 경험을 하거나 감독 의사가 관찰된 부작용에 기반하여 추가 용량 증가가 부적절한 것으로 결정하는 것 중 더 빠른 때까지 각각의 치료 블록 내에서 각각의 후속 투여량이 증가한다.

[0174] 후속 투여에 대한 투여량 양이 증가하는 구현예의 경우, 다음 투여에 대한 투여량 양은 사전 투여의 투여량 양에 약 2 mg 내지 약 10 mg, 바람직하게는 약 4 mg 내지 약 8 mg, 가장 바람직하게는 약 6 mg을 더하여 결정된다. 예를 들어, 첫 번째 투여의 투여량 양이 6 mg이고 투여량 양 증가가 6 mg인 경우, 이전에 언급된 중단 기준 중 하나에 도달되지 않는 한, 두 번째 투여의 투여량 양은 12 mg일 것이다. 바람직하게는, 세 번째 투여에 대한 투여량 양은 18 mg일 것이다.

[0175] 바람직한 구현예에서 각각의 치료 블록에서 개별 환자에게 투여되는 5-MeO-DMT의 투여량 양은 첫 번째 투여의 경우 약 2 mg 내지 약 8 mg으로부터 선택되고, 이후 환자가 해당 치료 블록 내에서 이미 최고 환각 경험을 했거나 감독 의사가 관찰된 부작용에 기반하여 추가 용량 증가가 부적절한 것으로 결정하지 않는 한, 두 번째 투여의 경우 약 8 mg 내지 약 14 mg으로부터, 및 세 번째 투여의 경우 약 14 mg 내지 약 20 mg으로부터 선택된 투여량으로 증가된다. 첫 번째, 두 번째 및 세 번째 투여에 유용한 구체적인 양은, 예를 들어 약 6 mg, 약 12 mg 및 약 18 mg이다.

[0176] 추가의 바람직한 구현예에서, 개별 환자에게 투여되는 5-MeO-DMT의 투여량 양은 첫 번째 치료 블록의 첫 번째 투여의 경우 약 2 mg 내지 약 8 mg으로부터 선택되고, 이후 20 mg에 도달되거나 해당 치료 블록 내의 모든 투여가 투여되거나 환자가 최고 환각 경험을 하거나 감독 의사가 관찰된 부작용에 기반하여 추가 용량 증가가 부적절한 것으로 결정하는 것 중 더 빠른 때까지 첫 번째 치료 블록 내에서 각각의 후속 투여량은 증가하며, 그 첫 번째 치료 블록의 최고 투여량이 모든 후속 치료 블록 및 후속 치료 블록 내 투여에 대한 투여량으로 사용된다. 예를 들어, 환자가 그 용량에서 최고 환각 경험을 했기 때문에 첫 번째 치료 블록의 최고 투여량이 18 mg인 경우, 모든 후속 치료 블록 및 후속 치료 블록 내의 투여에 대한 투여량은 18 mg일 것이다.

[0177] 가장 바람직한 구현예에서 개별 환자에게 투여되는 5-MeO-DMT의 투여량 양은 첫 번째 치료 블록의 첫 번째 투여의 경우 약 2 mg 내지 약 8 mg으로부터 선택되고, 이후 환자가 해당 치료 블록 내에서 이미 최고 환각 경험을 했거나 감독 의사가 관찰된 부작용에 기반하여 추가 용량 증가가 부적절한 것으로 결정하지 않는 한, 첫 번째 치료 블록의 두 번째 투여의 경우 약 8 mg 내지 약 14 mg으로부터, 및 첫 번째 치료 블록의 세 번째 투여의 경우 약 14 mg 내지 약 20 mg으로부터 선택된 투여량으로 증가되고, 그 첫 번째 치료 블록의 최고 투여량이 모든 후속 치료 블록 및 후속 치료 블록 내 투여에 대한 투여량으로 사용된다. 첫 번째 치료 블록에서 첫 번째, 두 번째 및 세 번째 투여에 대한 유용한 구체적인 양은, 예를 들어 약 6 mg, 약 12 mg 및 약 18 mg이다.

[0178] 5-MeO-DMT의 약학적으로 허용 가능한 염도 모든 상기 투약 요법에서 사용될 수 있으며, 등물 양이 사용된다고 가정하고, 투여될 염의 적절한 중량 양이 유리 염기의 명시된 중량 양으로부터 계산될 수 있음이 이해된다.

- [0179] 본 발명에 따르면, 5-MeO-DMT는 바람직하게는 MAO 억제제와 함께 투여되지 않는다.
- [0180] 환자에서 "최고 환각 경험"의 발생은 30-항목 개정 신비 경험 설문지(MEQ-30)의 4개 하위척도(신비적, 긍정적 기분, 시간과 공간의 초월, 및 형언할 수 없음) 각각에서 최대 가능 점수의 적어도 60% 달성을 통해 확인될 수 있다(Barrett FS, J Psychopharmacol. 2015;29(11):1182-90에 기재됨).
- [0181] 환자에서 "최고 환각 경험"의 발생은 또한 의식 변경 상태(ASC) 설문지의 해양적 무한성(OBN) 차원의 가능한 최대 점수의 적어도 60% 달성을 통해 확인될 수도 있다(Roseman L 등, Front Pharmacol. 2018; 8:974에 기재됨).
- [0182] 본 발명에 따르면, 환자에서 "최고 환각 경험"의 발생은 바람직하게는 최고 환각 경험 설문지(PPEQ)로도 지칭되는 최고 경험 척도(PES) 총점에서 적어도 75점의 달성을 통해 확인되며, 이는 환자가 하기 세 가지 질문에 대해 0 내지 100점 사이에서 평가한 답변의 평균이다: 1. 경험이 얼마나 강렬했습니까; 2. 어느 정도까지 통제력을 잃었습니까; 3. 경험이 얼마나 심오했습니까(즉, 깊고 상당했습니까)?
- [0183] **수면 장애**
- [0184] 수면에는 두 가지 기본적인 유형이 있다. 즉, 급속 눈 움직임(REM) 수면 및 비-REM 수면이다. 비-REM 수면은 4 단계(I-IV)로 나눌 수 있다. 이러한 비-REM 단계는 수면의 깊이가 증가하는 것에 상응한다. 비-REM 수면과 REM 수면은 매일 밤 정상적인 인간 수면의 각각의 4-5주기 동안 교대로 나타난다. 밤의 초기 비율 동안 비-REM 수면은 더 깊고 비례적으로 많은 양의 시간을 차지하며, 특히 수면의 첫 번째 주기에서 그렇다. 밤이 진행됨에 따라 비-REM 수면은 알아지고 각 주기의 더 많은 부분이 REM 수면에 할당된다.
- [0185] 정상적이고 건강한 수면은 밤새도록 엄격하게 조절된 순서로 연속적으로 진행되는 상기 개략된 바와 같은 상이한 단계로 구성된다.
- [0186] 이런 엄격한 조절이 손상되면 수면 장애를 초래한다.
- [0187] 수면 장애는 특발성이든 예를 들어 정신 장애 또는 신경계 장애와 같은 의학적 병태의 맥락에서 발생하든, 수면의 질, 시점 또는 지속기간에 영향을 미치는 병태를 지칭한다. 이는 사람이 깨어 있는 동안 제대로 기능하는 능력에 영향을 미친다.
- [0188] 수면 장애의 일반적인 형태는 수면 개시 및 유지 장애(불면증), 과도한 졸음 장애(과수면증), 수면-각성 일정 장애(일주기 리듬 장애), 수면, 수면 단계 또는 부분적 각성과 관련된 기능장애(기면증), 수면 중 호흡 장애를 특징으로 하는 장애(수면 관련 호흡 장애) 및 수면 중 비정상적인 움직임을 특징으로 하는 장애(수면 관련 운동 장애)를 포괄한다.
- [0189] 불면증은 사람들이 잠들거나 잠을 유지하는 데 어려움을 갖는 수면 장애이다. 불면증을 갖는 사람들은 잠들기 어렵고; 밤에 자주 깨어나 다시 잠들기 어렵고; 아침에 너무 일찍 깨어나고; 상쾌하지 않은 수면을 취하고; 및/또는 불량한 수면으로 인해 피로, 졸음, 기분 문제, 집중력, 직장이나 운전 중 사고 등과 같은 적어도 하나의 주간 문제를 갖는다.
- [0190] 과수면증은 과도한 주간 졸음 및/또는 장시간 야간 수면을 특징으로 한다. 잠에 취함도 과수면증 환자에서 확인되는 증상이다. 이는 수면에서 깨어 있는 상태로 전환하는 데 어려움이다. 잠에 취함을 경험하는 개인은 혼란, 방향감각 상실, 느림 및 반복적인 수면으로의 복귀와 함께 깨어남을 보고한다.
- [0191] 일주기 리듬 장애는 개인의 내부 일주기 리듬의 변경으로 인한 또는 일주기 리듬과 이의 원하는 또는 요구되는 업무 또는 사회적 일정 사이의 불일치로 인한 만성적 또는 반복적인 수면 장애를 특징으로 한다. 이러한 비동기화는 일시적이거나 지속적일 수 있다. 그에 따른 임상적 양상은 불면증과 과수면 증 둘 모두의 요소를 조합한다. 수면 기간은 일반적으로 단축되고 손상되며, 원하는 각성 상태 동안의 성과가 저하되고, 규칙적인 수면 일정으로 돌아갈 일시적인 기회가 성공적이지 못하다.
- [0192] 기면증은 사람들이 잠들기 전, 잠들어 있는 동안 또는 수면과 깨어남 사이의 각성 기간 동안 경험하는 비정상적인 행동 또는 생리적 활동(예컨대 몽유병 또는 악몽)을 특징으로 하는 다양한 형태의 수면 장애를 지칭한다. 특성, 중증도 및 빈도 측면에서 상당한 차이가 있다. 기면증은 수면의 질을 손상시킬 수 있다.
- [0193] 수면 관련 호흡 장애는 수면 중 비정상적이고 어려운 호흡을 특징으로 한다. 호흡은 호흡 근육과 뇌의(제어 센터의) 조율된 작용에 크게 의존하는 복잡한 과정이다. 수면 관련 호흡 장애의 한 형태는 중추성 수면 무호흡증이다. 이는 뇌가, 예를 들어 기저 건강 병태에 기반하여 호흡을 제어하는 신호를 보내는 것을 멈출 때 발생한다. 중추성 수면 무호흡증은 수면과 혈중 산소 및 이산화탄소의 균형에 심각한 영향을 미칠 수 있다. 공

기 흐름 감소는 간헐적 저산소증을 야기하고 이는 미세각성 또는 깨어남으로 인한 수면 단편화를 야기한다. 그 결과는 과도한 주간 졸음일 수 있다.

[0194] 수면 관련 운동 장애에서 반복적이고 비교적 단순하며 보통 고정관념적인 운동은 수면 또는 그 개시를 방해한다. 이 중 가장 흔한 것은 하지 불편 증후군(RLS) 및 주기적 사지 운동 장애(PLMD)이다.

[0195] 적절한 양 또는 질의 수면을 취하지 못하면 인격 변화를 야기할 수 있으며, 기존 정신 질환을 악화시킬 뿐만 아니라 정신 질환 발생을 유발할 수도 있다. 수면 장애는 인지 기능을 방해하고 기억력 저하를 야기할 수도 있다. 수면이 부족한 사람은 결정을 내리는 데 어려움을 겪고, 과민해지고, 성과에 문제가 생기고, 반응 시간이 느려질 수 있다. 수면 손실은 또한 비만, 당뇨병 및 심장병 발생에 기여하여 삶에 부정적 영향을 미칠 수 있다.

[0196] 수면 장애 치료는 유형 및 근본 원인에 따라 다르다. 좋은 수면 위생, 건강한 수면 환경, 및 일관된 수면-각성 일정을 유지하는 것이 종종 1선 치료로 생각된다. 성공적이지 않으면 치료에는 약물치료법 또는 정신치료법도 관여된다.

[0197] 이용 가능한 치료가 모든 환자에서 성공적인 것은 아니며, 부작용과 관련될 수 있고 및/또는 적절한 치료 효과를 달성하기 위해 장기간 치료가 필요할 수 있다.

[0198] 정신 장애 또는 신경계 장애와 관련된 수면 장애를 겪는 환자에서, 정신 또는 신경계 장애에 대한 알려진 치료가 반드시 수면 장애를 개선하는 것은 아니다.

[0199] 예를 들어, 수면 장애는 우울증과 같은 정신 장애와 자주 관련된다. 그러나 우울증 치료가 반드시 수반되는 수면 장애의 개선을 야기하는 것은 아니다. 대부분의 항우울제가 수면 구조에 영향을 미치는 것으로 증명되었지만, 일부 항우울제 클래스는 수면을 개선하는 반면 다른 클래스는 수면 장애를 유발할 수 있다.

[0200] 수면 장애는 개인이 겪을 수 있는 임의의 다른 병태, 장애 또는 증상과 무관하게 치료될 만한 병태로 생각될 수 있지만, 여러 정신 장애 및 신경계 장애는 수면 장애와 관련된다. 특히 수면과 정신 또는 신경계 장애 간 관계는 종종 양방향이다. 정신 또는 신경계 장애가 건강한 수면 패턴에 부정적 영향을 미칠 수 있을 뿐만 아니라 수면 장애는 또한 정신 건강 또는 신경계 장애의 발병, 진행 및 예후에 대한 기여 요인일 수 있다.

[0201] 본 발명에 따른 치료는 수면 장애를 감소시키거나 제거하고, 바람직하게는 관련된 정신 장애 또는 신경계 장애를 또한 개선한다.

[0202] 수면 장애 측정

[0203] 수면은 수면 지속기간, 수면 구조, 수면 잠복기, 밤새 깨어나는 빈도와 지속기간과 같은 매개변수를 측정하여 평가될 수 있다. 정량적 지표는 다면수면시험, 활동기록법, 및 수면 잠복기 결정을 포함하는 객관적 방법을 사용하거나 자가 보고 측정(설문지)에 의해 측정될 수 있다.

[0204] 다면수면시험은 환자가 전문 병원에서 밤새 모니터링되어야 하는 기술이다. 눈 움직임, 뇌와 근육 활동, 호흡 노력과 공기 흐름, 혈중 산소 수준, 신체 위치와 움직임, 코골이, 및 심박수를 포함하는 다양한 기능이 밤새 측정된다.

[0205] 또 다른 정량적 측정은 활동기록법이다. 활동기록 센서를 착용하여 운동 활동을 측정하고, 이를 지속적으로 기록하여 수면-각성 주기를 평가하기 위해 사용한다. 이 기술은 자연스러운 수면 환경에서 필요한 데이터가 기록되는 동안 환자가 정상적인 일상을 계속할 수 있도록 한다.

[0206] 수면 잠복기는 다중 수면 잠복기 시험(MSLT)으로 측정될 수 있다. 이 시험은 여러 번의 시험 낮잠에 걸쳐 사람이 잠드는 데 걸리는 시간을 결정하는 객관적 척도를 제공한다. 평균 수면 잠복기가 대략 10분인 경우 정상으로 간주되며; 8분 미만은 수면 장애(과도한 주간 졸음)를 표시한다. 뇌 활동에 대한 동반 분석은 수면 장애를 추가로 진단하는 데 도움이 될 수 있다.

[0207] 수면 평가 설문지는 영향을 받은 병태 및 약물 사용과 같은 수면 질에 영향을 줄 수 있는 다른 요인에 더하여 수면 깊이, 각성 어려움, 및 수면 후 휴식의 인식과 같은 수면 질의 구성요소의 평가를 포착한다. 수면의 양적 측정에 대해 정상적인 값에도 불구하고 수면 불만이 종종 지속될 수 있으므로 수면 경험의 질적 측면의 평가가 중요하다.

[0208] 설문지는 복잡한 임상 문제를 빠르고 정확하게 평가하는 것을 용이하게 할 뿐만 아니라, 환자의 진행을 추적하는 데에도 도움이 될 수 있다.

- [0209] 다양한 수면 질 지수가 알려져 있다. 하기 지수는 수면 전반을 평가하는 설문지 그리고 불면증, 과수면증, 일주기 리듬 장애 및 기면증을 각각 평가하는 설문지의 예를 포함한다. 그러나 본 발명은 특정 지수 또는 설문지의 사용에 제한되지 않는다.
- [0210] 일부 설문지는 며칠 또는 심지어 몇 주의 회상 기간(회상 윈도우)에 의존한다. 이는 수면 장애를 진단하는 데 적절할 수 있지만, 특히 치료 후 효과가 빠르게 개시되는 경우 치료 효과를 평가하는 데 항상 적절한 것은 아니다. 여러 설문지의 경우 회상 기간은 얻은 점수가 치료 후 기간을 반영하도록 변형될 수 있다. 특정 병태를 겪는 환자의 수면에 대한 치료 효과를 평가하기 위해 본원에서 특별히 논의된 설문지는 마지막 투여 후 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 더 일찍 시작되지 않는 회상 기간에 의존한다. 이 기준을 충족하기 위해, 필요한 경우 일반적으로 적용되는 회상 기간이 변형된다.
- [0211] 예를 들어, 수면-50 설문지로 전반적 수면 질이 평가될 수 있다.
- [0212] 수면-50 설문지는 일반 집단의 다양한 수면 장애를 스크리닝하기 위해 설계된 50개 항목으로 구성된다. 이 척도는 일부 수면과 관련된 가장 흔한 장애 및 불만과 수면 무호흡증, 불면증, 발작수면, 하지 불편/주기적 다리 운동 장애, 일주기 리듬 수면 장애, 몽유병, 악몽, 수면에 영향을 미치는 요인, 및 수면 불만이 일상 기능에 미치는 영향과 같은 진단에 필요한 요인을 반영하는 9개 하위척도로 구성된다. 각각의 항목에 대해 반응자는 1("전혀 아님")에서 4("매우 많음")까지의 척도가 제공되며 진술이 지난달 또는 또 다른 적절한 회상 윈도우에 걸친 자신의 경험과 일치하는 정도를 표시하도록 요청받는다.
- [0213] 수면 장애를 진단하기 위해서는 특정 하위척도(예를 들어, 불면증)가 특정 컷오프를 초과해야 할 뿐만 아니라 반응자가 일상 기능에 대한 수면 불만의 영향을 평가하는 하위척도에서 적어도 3 또는 4(각각 "다소 많음" 또는 "매우 많음")의 컷오프를 충족해야 한다(Spoormaker 등, Initial validation of the SLEEP-50 questionnaire. Behav Sleep Med. 2005;3(4):227-46).
- [0214] 치료 성공은 (i) 점수의 감소, 바람직하게는 (ii) 컷오프 값 미만으로의 감소로 표시된다.
- [0215] 수면 장애를 평가하는 일반적인 설문지는 피츠버그 수면 질 지수이다. 다른 도구로는 불면증 중증도 지수, 에스피 수면 장애 설문지, 환자 보고 결과 측정 정보 시스템(PROMIS®) 수면 장애가 있다.
- [0216] 피츠버그 수면 질 지수(PSQI)는 전반적 수면 질과 장애를 평가한다. PSQI는 19개 질문으로 구성된 자가 평가 설문지이다. 반응자는 지난 한 달 또는 또 다른 적절한 회상 윈도우에 걸쳐 특정 수면 장애를 얼마나 자주 경험했는지 표시하도록 요청받는다.
- [0217] 19개의 자가 평가 질문은 수면 지속속기과 잠복기 추정치 및 특정 수면 관련 문제의 빈도와 중증도를 포함하는 수면의 질과 관련된 다양한 요인을 평가한다. 이들 19개 항목은 7개 구성요소 점수로 그룹화된다: (1) 주관적 수면 질; (2) 수면 잠복기; (3) 수면 지속기간; (4) 습관적 수면 효율; (5) 수면 장애; (6) 수면제 사용; (7) 주간 기능장애.
- [0218] 각 구성요소에는 0 내지 3점이 부여된다. 점수가 높을수록 더 급성 수면 장애를 표시한다. 피츠버그 수면 질 지수에 대한 상세한 채점 지침은 문헌(Buysse 등 The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry Res. 1989 May;28(2):193-213)의 부록에서 확인될 수 있다.
- [0219] 이어서 7개 구성요소 점수가 합산되어 0-21점 범위의 하나의 전반적 점수를 산출하며, "0"은 어려움이 없음을 표시하고 "21"은 모든 영역에서 중증 어려움을 표시한다. 전반적 점수 컷오프 5는 수면이 불량한 사람과 양호한 사람을 구분한다. 전반적 점수 > 5는 환자가 적어도 두 영역에서 중증 어려움을 갖거나 세 영역 초과에서 중증도 어려움을 가짐을 표시한다.
- [0220] 치료 결과가 PSQI를 사용하여 평가되는 경우, 치료 성공은 (i) 점수의 감소, 바람직하게는 (ii) 5점 이하로의 감소로 표시한다.
- [0221] 불면증 중증도 지수(ISI)는 주관적 수면 질, 증상의 중증도, 수면에 대한 주관적 만족, 불면증이 일상 기능을 방해하는 정도, 반응자가 다른 사람과 비교하여 자신의 불면증이 얼마나 눈에 띄게 느껴지는지, 및 수면 문제로 인해 생성되는 전반적 고통 수준과 관련된 짧은 설문지이다. 개별 반응은 0(=없음)에서 4(=매우)까지 점수평가될 수 있다; 총점이 높을수록 더 중증 불면증에 해당한다. 총점 0-7점은 "임상적으로 유의한 불면증 없음"을 표시하고, 8-14점은 "임계치 미만의 불면증"을 의미하고, 15-21점은 "임상적 불면증(중증도 중증)"이고, 22-28점은 "임상적 불면증(중증)"을 의미한다(A. Shahid 등 (eds.), STOP, THAT and One Hundred Other Sleep Scales, Springer Science+Business Media, LLC 2012); 회상 윈도우는 2주이다. 또 다른 적절한 회상 윈도우가 사용될

수도 있다.

- [0222] 치료 성공은 (i) 점수의 감소(예를 들어, 7점 초과, 특히 8점 초과); 바람직하게는 (ii) 임상적으로 유의한 불면증에 대한 컷오프 값 미만으로의 감소로 표시된다.
- [0223] 에스피 수면 장애 설문지(SDQ)는 불면증의 주관적 경험을 평가한다. 불안/동요, 정신적 과활동, 불면증의 결과, 및 수면 준비의 결여에 대한 평가를 통해 SDQ는 수면 문제의 근원에 대한 믿음을 구체적으로 우려한다. 반응자는 불면증에 대한 특정 진술이 자신의 경험을 얼마나 자주 나타내는지 표시하기 위해 5점 척도를 사용한다. 1점은 "전혀 사실이 아님"을 의미하는 반면 5점은 "매우 자주 사실임"을 의미한다. 점수가 높을수록 불면증의 원인과 상관관계에 대한 믿음의 더 큰 기능장애를 표시한다(A. Shahid 등, loc. cit.:).
- [0224] 치료 성공은 점수의 감소로 표시된다.
- [0225] 환자-보고 결과 정보 시스템(PROMIS)® 수면 장애 기구는 수면 장애를 평가하는 보편적 척도이다. 기구는 장문과 4개의 상이한 단문(예를 들어, 4-, 6-, 8-항목)으로 이용 가능하며 7일 기간에 걸친 수면 질, 수면 깊이, 및 수면을 취하고 유지하는 데 관련하여 임의의 인식된 어려움의 자가 보고 인식을 평가한다.
- [0226] 측정의 각각의 항목은 5점 척도로 평가된다. 항목의 원점수가 합산되어 총 원점수를 얻는다. 그런 다음 총 원점수가 변환표를 사용하여 표준화된 T-점수로 변환된다.
- [0227] 치료 성공은 T-점수의 감소로 표시된다.
- [0228] 과수면증이나 과다졸음증은 에프워스 졸음 척도, 스탠포드 졸음 척도 또는 특발성 과수면증 중증도 척도에 의해 평가될 수 있다.
- [0229] 에프워스 졸음 척도(ESS)는 전반적 주간 졸음을 평가한다. 설문지는 반응자에게 오후에 낮잠을 자거나 교통 체증에 멈춘 차에 앉아 있는 것과 같이 상대적으로 활동이 없는 순간을 나타내는 8개의 상이한 상황에서 자신이 잠들 가능성을 평가하도록 요청한다. 0-3점 척도(0점은 "절대 졸지 않음"을 의미하고 3점은 "졸릴 가능성이 높음"을 의미함)를 사용하여 반응자 자신이 잠들 가능성을 평가한다. 점수평가는 0-24점 범위이다; 점수가 높을수록 주간 졸음의 중증도가 높다. 10점의 컷오프 점수는 잠재적으로 임상적 수준의 주간 졸음을 확인시켜 준다(A. Shahid 등, loc. cit.:).
- [0230] 치료 성공은 (i) 점수의 감소, 바람직하게는 (ii) 10점 이하로의 감소로 표시된다.
- [0231] 스탠포드 졸음 척도는 특정 시점의 졸음을 평가하는, 주관적 졸음 측정이다. 이 척도는 단 하나의 항목으로 구성되며, 반응자에게 현재 인식된 졸음 수준을 가장 잘 나타내는 7가지 진술 중 하나를 선택하도록 요청한다. 1(=활동적이고 활력이 넘치는 것으로 느낌; 경계 상태; 완전히 깨어 있음)에서 7(=거의 몽상 상태; 곧 잠이 들음; 깨어 있으려는 노력 상실)까지의 척도가 졸음 수준을 평가하기 위해 사용된다(A. Shahid 등, loc. cit.:).
- [0232] 치료 성공은 점수의 감소로 표시된다.
- [0233] 기면증은 파리 각성 장애 중증도 척도(PADSS)에 의해 평가될 수 있다.
- [0234] 파리 각성 장애 중증도 척도(PADSS)는 기면증 행동을 나열하고 이의 빈도를 평가하는 자가 평가 척도이며 결과에 대한 평가를 포함한다(Arnulf 등, A scale for assessing the severity of arousal disorders. Sleep. 2014 Jan 1;37(1):127-36).
- [0235] 치료 성공은 (i) 점수의 감소, 바람직하게는 (ii) 컷오프 값 미만으로의 감소로 표시된다.
- [0236] 수면 관련 호흡 장애를 평가하는 일반적인 설문지는 베를린 설문지(A. Shahid 등, loc. cit.:)이다. 적절한 회상 윈도우가 또한 선택될 수 있다.
- [0237] 치료 성공은 점수의 감소로 표시된다.
- [0238] 수면 관련 운동 장애를 평가하는 일반적인 설문지는 국제 하지 불편 증후군 연구 그룹 평가 척도이다. 10-항목 설문지는 반응자에게 Likert 유형 평가를 사용하여 지난주의 과정에 걸쳐 장애가 얼마나 급성으로 이들에게 영향을 미쳤는지 표시하도록 요청한다. 질문은 2개 범주: 장애 증상(성질, 강도 및 빈도) 및 이의 영향(수면 문제, 일상 기능의 교란 및 이에 따른 기분 변화 중 하나로 나눌 수 있다. 10개의 질문 각각에서 반응자는 RLS에 대한 자신의 경험을 0-4점 척도로 평가해야 하며, 4점은 가장 중증의 빈번한 증상을 나타내고 0점은 가장 적은 증상을 나타낸다. 총점은 0-40점 범위일 수 있다. 우수한 심리측정 특성을 갖춘 간략한 척도로서, 이 기구는 치료 결과의 스크리닝 및 평가를 포함하는 다양한 연구 및 임상 목적에 적합할 수 있다(A. Shahid 등, loc.

cit.).

- [0239] 치료 반응은 점수의 감소에 의해 평가될 수 있다.
- [0240] **휴식 상태 네트워크 및 수면 장애**
- [0241] 뇌 과정은 기능적 자가 공명 영상화(fMRI)로 연구될 수 있다. 뇌 활동은 혈류와 관련되며, 상이한 뇌 영역 간 자발적 혈중 산소 수준 의존적(BOLD) 신호 변동의 시간적 상관관계가 측정될 수 있다.
- [0242] 뇌의 기능적 이미지는 몇 분의 과정에 걸쳐 획득된다. 뇌에 걸쳐 저주파 BOLD 신호 진동 패턴이 관찰된다. 이 자발적 신호의 분해는 상관관계가 있는 및 상관관계가 없는 변동이 분포된 영역을 드러낸다.
- [0243] 이런 방식으로, 휴식 상태 fMRI는 임의의 명확한 인지 과제가 없는 경우(즉, 휴식 시) 조율된 활동을 나타내는 공간적으로 독특한 뇌 영역의 집합인, 대규모 기능적 네트워크, 소위 휴식 상태 네트워크(RSN)를 특성구명하기 위해 사용될 수 있다. 신호 변이의 일관된 패턴을 가진 뇌 영역의 네트워크를 특성구명하는 관찰된 패턴을 휴식 상태 네트워크(RSN)라고 한다.
- [0244] 상이한 휴식 상태 네트워크가 주로 과제 fMRI 실험에서 나타난 휴식 상태 네트워크와 활성화 패턴 간 공간적 유사성에 기반하여 확인되고 명명되었다.
- [0245] 따라서 휴식 상태 fMRI는 뇌의 내재적 기능적 조직을 평가하기 위해 사용될 수 있다. 휴식 상태 네트워크는 주의, 기억, 인지 제어, 기본 모드, 운동 및 감각 시스템의 측면에 대해 특성구명되었다.
- [0246] RSN은 복잡한 뇌 기능의 다양한 측면을 담당하는 것으로 나타났으며, 이러한 연결성 네트워크는 다양한 질환 상태에서 손상되는 것으로 확인되었다. 이러한 질환 상태는 특정 휴식 상태 네트워크 내에서 및/또는 하나 이상의 추가 휴식 상태 네트워크의 하나 이상의 영역 간에 변경된 기능적 연결성과 관련된다.
- [0247] 변경된 휴식 상태 네트워크는 불면증, 과수면증, 일주기 리듬 장애, 기면증, 수면 관련 호흡 장애 및 수면 관련 운동 장애에서 확인될 수 있다.
- [0248] 수면에 관여하는 핵심 네트워크는 기본 모드 네트워크(DMN)이다. 일반적으로 DMN은 과제 동안 탈활성화되고 휴식 시 활성화된다. 이는 고차원 인지, 감정, 내수용과 같은 다중 인지 과정에 관여한다. 수면 중에는 그 전반적 활동 수준이 감소한다. 수면 생리에 대한 DMN의 중요성을 감안할 때, DMN의 변경된 활동은 수면 장애의 맥락에서 특히 관련이 있다.
- [0249] 손상된 휴식 상태 네트워크는 본원에서 더 상세히 논의된 바와 같이 정신 장애 또는 신경계 장애에서도 확인될 수 있다.
- [0250] 수면 장애에 관여하는 휴식 상태 네트워크는 특정 의학적 건강 문제의 결과인 정신 또는 신경계 병태에 의해서도 영향을 받는다.
- [0251] 불면증 환자에서, 기본 모드 네트워크(DMN) 내에서 및 돌출 네트워크 내에서 기능장애 연결성이 관찰되며, 이는 감정적 및 감각적 자극의 검출 및 통합에 연루된다. 연구에 따르면 이러한 네트워크는 감정적 및 신체적 상태를 통합하는 중요한 영역을 함유하며 이러한 네트워크 내의 및/또는 네트워크와 다른 뇌 영역 간의 기능장애 연결성이 환자의 경각, 주관적 고통 및 불량한 수면 연속성의 원인이 될 수 있음을 제시하였다.
- [0252] 과수면증 환자에서는 기본 모드 네트워크가 영향을 받는다. 예를 들어, 특발성 과수면증에서, 독특한 DMN 허브-췌기앞소엽 및 내측 전전두엽 피질-는 상당한 변화를 실증하며, DMN의 기능적 연결성은 자가 보고 졸음 중증도와 상관관계가 있다.
- [0253] 야간 근무 간호사와 주간 근무 간호사 간 차이를 조사한 연구에 따르면 일주기 리듬의 심박장애가 수면 조절과 반응성 및 각성도와 같은 인지 기능에 관여하는 소뇌의 휴식 상태 기능적 변화에 기여함을 드러내었다. 게다가 DMN의 기능적 연결성은 초기 및 후기 일주기 표현형에서 근본적으로 상이하다. 다른 형태의 수면 장애와 마찬가지로, 일주기 리듬 장애는 뇌 기능적 연결성의 변화를 야기할 수 있다. 휴식 상태 뇌 기능적 연결성의 변화는 일주기 리듬 장애를 갖는 다양한 질환에서 보고되었다.
- [0254] 기면증 증상 동안에는 기능적 뇌 영상화가 기술적으로 어렵지만, 비-REM 기면증을 나타내는 각성 장애에서는 췌기앞소엽에서 차이가 관찰되었다.
- [0255] 췌기앞소엽은 시각, 청각 및 체감 정보의 분석 및 통합과 움직임의 모니터링에 관여한다. 췌기앞소엽은 DMN의

하위영역이다. 따라서 기면증을 갖는 환자에서는 기본 모드 네트워크가 영향을 받는다.

- [0256] 중추성 수면 무호흡증과 같은 수면 관련 호흡 장애를 겪는 환자에서 휴식 상태 fMRI 연구는, 특히 기본 모드 네트워크(DMN)와 각성 및 감각운동 시스템에 관여하는 영역에서 상당한 전반적 및 지역적 연결성 결핍을 표시한다.
- [0257] 예를 들어 수면 중 주기적 사지 운동과 같은 수면 관련 운동 장애는 기본 모드 네트워크의 하위영역인 전전두엽 운동 제어 경로의 변경에 의해 반영된다. 또한 소뇌 및 시상의 활동이 적색 핵 및 뇌간의 추가 활성화와 함께 관찰될 수 있다.
- [0258] 많은 경우, 수면 장애에 관여하는 휴식 상태 네트워크의 비정상적인 기능적 연결성도 위에 나열된 병태에 관여한다. 따라서 본 발명에 따르면, 본 발명에 따른 치료법으로 이러한 네트워크에 영향을 미치면 수면 장애, 및 치료되는 환자가 정신 장애 또는 신경계 장애를 겪는 경우 해당 장애의 개선을 야기할 것이다.
- [0259] **수면 장애 그리고 정신 및 신경계 장애의 치료**
- [0260] 본 발명에 따르면, 특발성 수면 장애뿐만 아니라 정신 장애 또는 신경계 장애를 겪는 환자의 수면 장애도 치료될 수 있다. 정신 장애 또는 신경계 장애와 관련된 수면 장애를 겪는 환자에서 본 발명에 따른 수면 장애의 치료는 수면 장애와 관련된 병태의 개선을 야기한다.
- [0261] 많은 경우, 수면 장애에 관여하는 휴식 상태 네트워크도 위에 나열된 병태에 관여한다.
- [0262] 5-MeO-DMT는 휴식 상태 네트워크의 확립된 기능적 연결성 패턴을 손상시킬 수 있다. 이러한 손상은 네트워크가 재연결됨에 따라 병리적인 연결 불량 뇌 연결의 재설정을 야기한다. 새롭고 건강한 기능적 연결이 지속적인 효과와 함께 확립된다.
- [0263] 효과의 지속성은 5-MeO-DMT의 신경가소성 촉진 특성으로 설명될 수 있다. 특히 5-MeO-DMT는 시냅스, 즉 뉴런이 서로 연결되고 소통하는 부위의 구조적 및 기능적 가소성을 촉진한다. 5-MeO-DMT는 수상돌기 가시의 형태발생 및 성숙을 조절하여 새로운 시냅스 연결의 형성이 개시된다. 이러한 새로운 연결은 활동에 따라 강화되거나 약화되거나 심지어 제거될 것이다.
- [0264] 궁극적으로 형성된 새로운 시냅스는 차례로 뉴런의 활동 패턴에 영향을 미칠 것이다. 본 발명자들은 이러한 상호 구조적 및 기능적 변형이 네트워크의 적절한 확립과 5-MeO-DMT 투여 후 효과의 지속에 기여한다고 결론지었다.
- [0265] 생화학적 관점에서, 5-MeO-DMT는 특히 5-HT 수용체와 상호작용한다.
- [0266] 신경전달물질 세로토닌 또는 5-하이드록시트립타민(5-HT)에 대한 수용체인 5-HT 수용체는 중추 및 말초 신경계에 걸쳐 확인된다. 광범위한 생리적 및 병리적 기능이 이들 수용체를 통해 매개된다.
- [0267] 뇌에는 몇몇 하위유형으로 더 세분화될 수 있는 7가지 유형의 5-HT 수용체가 발현된다. 다양한 유형 및 하위유형은 독특한 공간적 분포를 나타낸다.
- [0268] 5-MeO-DMT는 몇몇 5-HT 수용체와 상호작용한다. 이러한 수용체는 5-MeO-DMT가 휴식 상태 네트워크와 신경가소성에 미치는 영향을 매개하는 데 관여한다.
- [0269] 상기 논의된 5-HT1A 및 5-HT2A 외에도, 5-MeO-DMT는 또한 5-HT7 수용체와 상호작용한다. 5-MeO-DMT는 이 수용체에 대해 작용제로 작용하고 높은(나노몰 농도) 결합 친화도를 나타낸다.
- [0270] 5-HT7 수용체는 신경발생, 시냅스발생 및 수상돌기 가시 형성에서 역할을 한다. 이는 무엇보다도 학습 및 기억과 같은 중추 과정, 수면 조절 및 일주기 리듬 그리고 통각과 관련된다.
- [0271] 5-HT7 수용체는 특히 척수, 중심 핵, 시상, 시각교차 상핵을 포함하는 시상하부, 해마, 전전두엽 피질, 선조체 복합체, 편도 및 소뇌의 푸르키네 뉴런에서 발현된다.
- [0272] 시각교차 상핵은 일주기 타이밍 시스템의 중심 페이스메이커이다. 이는 다양한 뇌 영역에서 일주기 리듬을 조율한다. 조율이 손상되면 질환 상태, 특히 수면 장애가 관여되는 질환 상태를 초래할 것이다. 수면 장애를 겪는 환자에서 휴식 상태 기능적 연결성 분석은 시각교차 상핵과 기본 모드 네트워크 내의 영역 간 기능적 연결성의 변경을 드러낸다.
- [0273] 시각교차 상핵에서 5-HT7 수용체의 발현은 수면/각성 주기의 조절에서 수용체의 기능에 상응한다. 본 발명자들

은 이것이 수용체에 작용하는 5-MeO-DMT에 의한 수면 장애를 겪는 환자의 치료를 허용한다고 생각한다.

- [0274] 본 발명자들은 네트워크의 기능적 연결성 "재설정" 및 신경가소성 효과가 관여되는, 5-MeO-DMT의 약리적 효과의 한 매개체로서 5-HT7 수용체에 대한 5-MeO-DMT의 결합이 수면 장애를 겪는 환자의 치료에서 5-MeO-DMT의 유익한 효과에 기여한다고 생각한다.
- [0275] 본 발명자들은 또한 네트워크의 기능적 연결성 "재설정" 및 신경가소성 효과를 포함하는 5-MeO-DMT가 미치는 효과의 두 매개체로서 5-HT7 수용체뿐만 아니라 5-HT1A 수용체에 대한 5-MeO-DMT의 결합이 인지 기능장애, 불안, 정신운동 지연, 부정적 사고 또는 사회적/감정적 위축과 같은 다른 증상 또는 병태를 겪는 환자에서도 유익한 효과를 달성할 수 있게 한다고 생각한다. 이는 본원에 언급된 연구에서 실증된 임상 결과에 의해 뒷받침된다.
- [0276] 본 발명에 따른 치료는 수면 장애 및 치료되는 환자가 정신 장애 또는 신경계 장애를 겪는 경우 해당 장애의 개선을 야기할 것이다.
- [0277] 치료 저항성 우울증(TRD) 또는 산후 우울증(PPD)을 겪는 환자의 연구로부터의 임상 데이터는 수면 장애가 5-MeO-DMT의 투여에 의해 성공적으로 치료될 수 있음을 확인시켜 준다.
- [0278] 아래 실시예 섹션에서 더 상세히 설명되어 있는 TRD 연구에서는 특히 불면증을 반영하는 MADRS 항목 "수면 감소"가 평가되었다.
- [0279] MADRS 항목 "수면 감소"는 건강할 때 대상체의 정상적인 패턴과 비교하여 수면의 지속기간 또는 깊이가 감소한 경험을 나타낸다. 대상체가 평소처럼 잠을 잘 때는 0점이 부여된다. 2점은 잠드는 데 약간 어려움이 있거나 약간 감소하거나 가볍거나 불규칙한 수면을 반영한다. 4점은 수면이 적어도 2시간 감소되거나 깨짐을 의미한다. 6점은 2시간 또는 3시간 미만의 수면을 의미한다.
- [0280] 개별화된 투약 요법을 수여받은 연구 그룹에서 모든 8명의 환자에 대한 MADRS 항목 "수면 감소"에 대한 집계 점수는 기준선에서 25점이었다. 수면에 대한 치료의 영향을 평가하는 가장 빠른 시점인 치료 1일 후에는 13점 또는 52%의 개선에 해당하는 12점으로 감소되었다. 치료 7일 후에는 16점 또는 64%의 개선에 해당하는 9점으로 감소되었다.
- [0281] 12 mg 그룹에서 모든 4명의 환자에 걸쳐 MADRS 항목 "수면 감소"에 대한 집계 점수는 기준선에서 12점이었다. 치료 1일 후에는 2점 또는 17%의 개선에 해당하는 10점으로 감소되었다. 치료 7일 후에는 6점 또는 50%의 개선에 해당하는 6점으로 감소되었다.
- [0282] 따라서 수면 장애와 특히 관련이 있는 척도 항목 "수면 감소"의 점수가 현저히 개선된다. 본 발명자들은 5-MeO-DMT가 특히 정신 장애 또는 신경계 장애를 겪는 환자의 수면 장애를 치료하는 데 사용될 수 있다고 결론지었다.
- [0283] **인지 기능장애**
- [0284] 인지는 사고, 기억, 주의 집중, 및 문제 해결에 필요한 기술을 포함한다. 이러한 기술의 상실이나 쇠퇴는 인지 기능장애를 야기하며, 여기서는 인지의 임의의 영역에서의 결핍이나 손상을 지칭하는 용어로 사용된다. 인지 기능장애는 환자의 기저 질환의 발현 중 하나일 수 있다.
- [0285] DSM-5에서는 복합 주의, 실행 기능, 학습 및 기억, 언어, 지각-운동 기능, 및 사회적 인지라는 인지 기능의 여섯 가지 핵심 영역을 정의한다.
- [0286] 인지 기능장애는 이러한 도메인 중 하나 이상에 영향을 미칠 수 있다. 사실, 인지 능력은 매우 상호 연관되어 있으며, 하나 초과 도메인이 영향을 받는 것은 드문 일이 아니다.
- [0287] 예를 들어, 복합 주의 도메인은 지속적 주의(일반적으로 '집중' 또는 '초점'으로 지칭됨), 분할 주의, 선택적 주의 및 처리 속도라는 하위도메인이 있다.
- [0288] 따라서 복합 주의는 실행 기능 그리고 학습 및 기억과 같은 다양한 인지 과제에 중요한 측면을 분명히 포괄한다. 인지 제어 또는 실행 기능은 내재적으로 주의적이다. 또한 인식 및 의사 결정은 주의 능력에 의해 크게 영향을 받는다.
- [0289] 결과적으로 주의를 고립된 상태에서 시험되는 것이 아니라 예를 들어 인지 제어 과제/실행 기능으로도 시험된다. 주의를 손상되면, 다른 유형의 인지 능력도 손상될 가능성이 클 것이다. 언어를 이해하고, 시각-공간 관계를 인식하고, 정보를 기억하고, 문제를 해결하기 전에, 자극에 주의를 기울여야 한다.
- [0290] 본원에서 후천적 병태를 의미하며, 따라서 이전에 달성된 기능 수준으로부터의 저하를 나타내는 인지 기능장애

는 다양한 과정과 관련될 수 있다.

- [0291] 건강한 개인에서, 축적된 지식과 어휘와 같은 특정 인지 능력은 노화 시 유지되며 시간이 지남에 따라 심지어 개선될 수 있다. 그러나 임의의 병리적 병태가 없더라도, 노화는 추상적 사고, 추론 및 의사 결정과 같은 능력의 저하를 야기한다. 이러한 악화는 인지 노화를 표시하는 처리 속도, 주의, 기억 및 실행 기능의 근본적인 연령 관련 결핍과 연관된다.
- [0292] 정상적인 노화와 상관없이, 인지 기능장애는 정신 장애 또는 신경계 장애 또는 일부 다른 의학적 병태와 관련될 수 있다.
- [0293] 본원에서 논의된 바와 같이 정신 또는 신경계 장애는 인지 기능장애를 야기하거나 이와 관련된다.
- [0294] 인지 장애는 또한 사회적, 직업적 또는 다른 중요한 기능 영역에서 임상적으로 상당한 고통 또는 장애를 유발하지만 임의의 병인 관련 장애에 대한 전체 기준을 충족하지 않는 신경인지 장애의 특징적 증상을 나타내는 장애에서도 발생한다.
- [0295] 인지 기능장애는 신경인지 장애의 형태를 취할 수 있다.
- [0296] 경도 인지 장애로도 지칭되는 경도 신경인지 장애는 인지 도메인 중 하나 이상에서 이전 성과 수준으로부터 중등도 인지 장애를 특징으로 한다. 영향을 받은 환자는 여전히 독립적으로 지내고 일상적인 과제를 수행할 수 있다. 그러나 환자는 일반적으로 최적 미만 수준으로 기능한다. 독립성을 유지하기 위한 보상 전략의 관여로 인해 일상적인 과제가 더 힘들어진다.
- [0297] 주요 신경인지 장애에서는 인지 도메인 중 하나 이상에서 이전 성과 수준으로부터 상당한 인지 장애가 관찰된다. 인지 결핍은 일상 활동에서 독립성을 방해한다.
- [0298] **인지 기능장애 측정**
- [0299] 인지 기능장애는 설문지 또는 신경심리학적 평가에 의해 평가될 수 있다.
- [0300] 설문지는 환자 자신, 간병인 또는 설문지를 시행하는 임상가의 관찰에 기반하여 환자의 정신 상태를 평가한다. 환자가 특정 정신 또는 신경계 장애를 겪는지 평가하기 위해 사용되는 설문지는 인지 기능과 관련된 항목을 포함할 수 있다.
- [0301] 신경심리학적 평가는 개인의 인지적, 심리적/감정적 및 행동적 기능이 종합적으로 평가되는 과정이다. 신경심리학적 평가의 핵심 부분은 인지 기능의 공식 평가를 위한 신경심리학적 시험의 시행이다.
- [0302] 이러한 시험에서의 성과는 환자의 나이, 교육 수준, 및 문화적 배경에 적절한 규범과 비교된다. 시험은 종종 신경심리학적 시험 배터리라고도 알려진 성과 기반 질문 세트를 사용한다.
- [0303] 시험되는 능력은 언어 처리, 시각공간 처리, 주의/집중, 언어 학습 및 기억, 시각적 학습 및 기억, 실행 기능, 처리 속도, 및 감각-지각 기능을 포함한다.
- [0304] 인지 기능장애를 평가하는 일반적인 시험으로는 몬트리올 인지 평가(MoCA), 미니-정신 상태 검사(MMSE), Mini-Cog™, 정신과에서의 인지 장애 스크리닝(SCIP), 및 MATRICS 공통 인지 배터리(MCCB)가 있다.
- [0305] 몬트리올 인지 평가(MoCA)는 인지 장애를 검출하기 위해 널리 사용되는 스크리닝 평가이다. 이는 상이한 인지 도메인: 단기 기억; 시각공간 능력; 실행 기능; 주의, 집중 및 작업 기억; 언어; 시간 및 공간에 대한 배향을 평가한다. 가능한 총점은 30점이다; 26점 이상은 정상으로 생각되고; 18-25점은 경도 인지 장애로 생각되고, 10-17점은 중등도 인지 장애로 생각되고, 10점 미만은 중증 인지 장애로 생각된다.
- [0306] 미니 정신 상태 검사(MMSE)는 5가지 인지 기능 영역: 배향, 등록, 주의 및 계산, 회상, 및 언어를 시험하는 11-질문 측정이다. 최대 점수는 30점이다. 원점수는 교육 수준 및 연령에 따라 수정되어야 할 수도 있다.
- [0307] 여기서는 인지 장애의 중증도를 분류하기 위해 4가지 컷오프 수준이 사용된다: 24-30은 인지 장애 없음을 의미하고; 19-23은 경도 인지 장애를 의미하고; 10-18은 중등도 인지 장애를 의미하고; <9는 중증 인지 장애를 의미한다.
- [0308] MMSE는 반복적으로 사용되며, 인지 상태의 변화를 측정하는 데 적합하다.
- [0309] Mini-Cog™은 짧은 인지 장애 스크리닝 설문지이다. 이는 3단어 회상을 시계 그리기 시험과 조합한다. 시계 그리기 시험은 실행 기능, 시각공간 능력, 운동 프로그래밍, 및 주의와 같이 영향을 받을 수 있는 많은 인지 영역

을 평가한다. 시계 그리기 시험을 수행한 후 올바르게 회상된 세 단어 각각에 대해 1점이 부여된다; 올바르게 그린 시계는 2점의 가치가 있다. 4점 미만은 인지 장애를 표시한다.

- [0310] 정신과에서의 인지 장애 스크리닝(SCIP)은 정신과 환자의 인지 성과 검사를 위한 잘 평가된 스크리닝 기구이다.
- [0311] SCIP는 5개의 하위척도: 언어 학습 시험 - 즉각적(VLT-I), 작업 기억 시험(WMT), 언어 유창성 시험(VFT), 언어 학습 시험 - 지연(VLT-D) 및 처리 속도 시험(PST)으로 구성된다. 시험 반복을 용이하게 하고 이에 따라 학습 효과를 줄이기 위해 3가지 상이한 시험 형태가 있다. 하위척도 점수가 5가지 시험 각각에 대해 계산되고 총점은 하위척도 점수의 합계에서 계산된다. 총점 70점 미만은 인지 기능장애를 표시한다.
- [0312] 인지 기능장애는 MCCB(MATRICES 공통 인지 배터리) 또는 하나 이상의 다양한 하위시험에 의해 평가될 수도 있다. 하위시험은 다음과 같다: 코스 만들기 시험, 부분 A(처리 속도 시험); 정신분열증의 간략 인지 평가, 기호 코딩 하위시험(처리 속도); 홉킨스 언어 학습 시험-개정판, 즉각적 회상, 3회 학습 시행만(언어 학습); 웨슬러 기억력 척도, 3판, 공간 범위 하위시험(작업 기억(비언어)); 문자 - 숫자 범위 시험(작업 기억(언어)); 신경심리학적 평가 배터리, 미로 하위시험(추론 및 문제 해결); 간략 시각공간 기억력 시험 - 개정판(시각적 학습); 범주 유창성 시험, 동물 명명(처리 속도); 메이어-살로베이-카루소 감정 지능 시험, 감정 관리 분야(사회적 인지); 및 연속 성과 시험, 동일 쌍 버전(주의/경각).
- [0313] 시험 배터리는 인지 변화를 측정하는 데 적합하다.
- [0314] 추가 시험으로는 언어 인지 기억(VRM) 시험, 빠른 시각 정보 처리(RVP) 시험, 공간 작업 기억(SWM) 시험 및 숫자 기호 치환 시험(DSST)이 있다.
- [0315] **인지 기능장애의 기저 메커니즘**
- [0316] 뇌 과정은 기능적 자기 공명 영상화(fMRI)로 연구될 수 있다. 뇌 활동은 혈류와 관련되며, 상이한 뇌 영역 간 자발적 혈중 산소 수준 의존적(BOLD) 신호 변동의 시간적 상관관계가 측정될 수 있다.
- [0317] 뇌의 기능적 이미지는 몇 분에 걸쳐 획득된다. 뇌에 걸쳐 저주파 BOLD 신호 진동 패턴이 관찰된다. 이 자발적 신호의 분해는 상관관계가 있는 및 상관관계가 없는 변동을 갖는 분포된 영역을 드러낸다.
- [0318] 이런 방식으로, 휴식 상태 fMRI는 임의의 명확한 인지 과제가 없는 경우(즉, 휴식 시) 조율된 활동을 나타내는 공간적으로 독특한 뇌 영역의 집합인, 대규모 기능적 네트워크, 소위 휴식 상태 네트워크(RSN)를 특성규명하기 위해 사용될 수 있다. 신호 변이의 일관된 패턴을 가진 뇌 영역의 네트워크를 특성규명하는 관찰된 패턴을 휴식 상태 네트워크(RSN)라고 한다.
- [0319] 주로 과제 fMRI 실험에서 나타난 휴식 상태 네트워크와 활성화 패턴 간의 공간적 유사성에 기반하여 상이한 휴식 상태 네트워크가 확인되고 명명되었다.
- [0320] 따라서 휴식 상태 fMRI는 뇌의 내재적 기능적 조직을 평가하기 위해 사용될 수 있다. 휴식 상태 네트워크는 주의, 기억, 인지 제어, 기본 모드, 운동 및 감각 시스템의 측면에 대해 특성규명되었다.
- [0321] RSN은 복잡한 뇌 기능의 다양한 측면을 담당하는 것으로 나타났으며, 이러한 연결성 네트워크는 다양한 질환 상태에서 손상되는 것으로 확인되었다. 특정 형태의 인지 기능장애를 포함하는 이러한 질환 상태는 특정 휴식 상태 네트워크 내에서 및/또는 하나 이상의 추가 휴식 상태 네트워크의 하나 이상의 영역 간에 변경된 기능적 연결성과 관련된다.
- [0322] 휴식 상태 fMRI는 잠재적인 인지 또는 운동 장애로 인해 혼동될 수 있는 과제의 요구를 제거하는 동시에 기능적 연결성을 시험할 수 있도록 하기 때문에 인지 기능장애로 인해 영향을 받는 집단을 연구할 때 특히 유리하다.
- [0323] 인지 과정은 상이한 네트워크에 위치한 영역 내에서 및/또는 간에 특정 뇌 영역의 기능적 연결성에 의해 반영된다.
- [0324] 특히, "고차 인지 네트워크"로도 지칭되는 특정 핵심 네트워크는 대부분의 정신 활동에 중추적인 것으로 보인다.
- [0325] 전두두정엽 네트워크(FPN), 중추 실행 네트워크(CEN) 또는 실행 네트워크(EN)로도 지칭되는 전두두정엽 제어 네트워크(FPCN)는 전형적으로 실행 기능과 관련된다. 이러한 기능은 작업 기억에 관련이 있는 정보를 보관하고 업데이트하며, 충동적 반응을 억제하고, 유연한 문제 해결 전략을 사용하여 결정 및 목표 지향적 행동을 안내하는 것을 포함한다.

- [0326] 또 다른 핵심 네트워크는 기본 모드 네트워크(DMN)이다. DMN은 사람의 주의가 임의의 특정 과제에 집중되지 않았을 때 가장 활동적인 뇌 영역을 포함한다. DMN의 활동은 내성, 에피소드 기억, 기억 강화, 사회적 및 자가 관련 인지, 인지적 및 감정적 처리의 통합, 및 과제와 관련 없는 자유로운 사고의 방향과 관련된다.
- [0327] 세 번째 네트워크는 띠이랑-덮개(cingulo-opercular) 네트워크로도 지칭되는 돌출 네트워크이다. 이 네트워크는 돌출성 자극 및 사건을 확인하는 데, 즉 다른 뇌 네트워크가 주의를 기울여야 하는 것에 관여한다. 이 네트워크는 정신적 과정 및 행동을 지배하는 데 중심적인 역할을 한다.
- [0328] 네 번째 네트워크는 등쪽 주의 네트워크(DAN)이다. DAN은 위에서 아래로, 목표 지향적 주의 과정과 관련된다.
- [0329] 상기 네트워크는 독립적으로 작동하지 않는다. 사실, 이들 사이에는 수많은 연결이 있다. 네트워크 간 협력은 과제 특이적 기능에 중추적이다.
- [0330] 수명에 걸쳐, 뇌 네트워크는 인지에 대한 동시적 연루와 함께 기능적 재편을 거친다. 건강한 노화에서는 연령 관련 변경이 고차 인지 네트워크에서 관찰된다.
- [0331] 인지 기능장애를 겪는 환자는 건강하고 연령이 일치하는 대조군과 비교될 때 휴식 상태 네트워크 내에서 및/또는 간에 변경된 기능적 연결성을 나타낸다. 기본 모드 네트워크, 실행 네트워크, 돌출 네트워크 및 등쪽 주의 네트워크 내에서 및/또는 간에 변경이 관찰된다.
- [0332] 많은 경우, 인지에 관여하는 휴식 상태 네트워크는 본원에서 논의된 바와 같이 정신 또는 신경계 장애에 의해 영향을 받는다.
- [0333] 인지에 관여하는 휴식 상태 네트워크는 특정 의학적 건강 병태의 결과인 정신 또는 신경계 병태뿐만 아니라 특정되지 않은 신경인지 장애에 의해 영향을 받는다.
- [0334] 또한 인지에 관여하는 휴식 상태 네트워크는 수면 장애, 예를 들어 불면증에 의해 영향을 받는다. 사실, 인지 기능장애와 수면 장애는 상관관계가 있다.
- [0335] 수면 장애를 겪는 환자에서는 인지 기능이 저하되며, 인지 장애를 겪는 환자는 종종 수면 장애도 겪는다.
- [0336] **인지 기능장애 치료**
- [0337] 본 발명에 따르면, 정신 장애 또는 신경계 장애, 또는 연관된 정신 또는 신경계 상태를 야기하는 의학적 건강 병태를 겪는 환자에서 발생하는 인지 기능장애가 치료될 수 있다. 또한, 수면 장애, 예를 들어 불면증을 겪는 환자에서 발생하는 인지 기능장애가 치료될 수 있다.
- [0338] 특정되지 않은 신경인지 장애의 인지 기능장애가 마찬가지로 치료될 수 있다.
- [0339] 상기 상세히 기재된 바와 같이 또 다른 병태와 관련된 인지 기능장애를 겪는 환자에서, 본 발명에 따른 인지 기능장애의 치료는 인지 기능장애와 관련된 병태의 개선을 야기한다.
- [0340] 본 발명에 따른 치료는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 투여에 의한 것이다.
- [0341] 환자에게 투여되는 5-MeO-DMT는 휴식 상태 네트워크 내에서 및/또는 간에 확립된 기능적 연결성 패턴을 손상시킨다. 이러한 손상은 네트워크가 재연결됨에 따라 병리적인 연결 불량 연결의 재설정을 야기한다. 새롭고 건강한 기능적 연결이 지속적인 효과와 함께 확립된다.
- [0342] 따라서, 본 발명에 따르면, 본원에 기재된 바와 같은 치료법에 의해 이러한 네트워크에 영향을 미치는 것은 인지 기능장애 및 치료되는 환자가 정신 장애 또는 신경계 장애를 겪는 경우, 또한 해당 장애; 치료되는 환자가 정신 또는 신경계 질환과 관련된 의학적 건강 병태를 겪는 경우, 또한 관련된 정신 또는 신경계 병태; 치료되는 환자가 수면 장애, 예를 들어 불면증을 겪는 경우, 또한 수면 장애, 예를 들어 불면증; 환자가 특정되지 않은 신경인지 장애를 겪는 경우, 또한 해당 장애의 하나 이상의 다른 증상의 개선을 야기할 것이다.
- [0343] 인지 기능장애를 겪는 환자에서 5-MeO-DMT의 임상 적용을 더욱 뒷받침하기 위해, 본 발명자들은 정신 질환으로 인해 치료되는 환자에서 5-MeO-DMT 사용과 관련된 임상 데이터를 평가하였고, 다른 장애를 갖는 환자에서도 전형적으로 관찰되는 인지 기능장애의 특정 개선을 주지했다.
- [0344] 데이터는 치료 저항성 우울증(TRD, 또한 아래의 실시예 섹션 참고)으로 진단된 환자의 치료에서 5-MeO-DMT의 사용을 조사하는 최근 완료된 임상 시험으로부터 나온 것이다. TRD는 특정 병태지만, 본 발명자들은 아래에서 상세히 논의된 바와 같이, 시험에서 이루어진 특정 임상 관찰이 인지 기능장애와 관련되는 다른 장애에 대한 치료

를 고안하기 위해 관련이 있는 것으로 결정했다.

- [0345] 임상 시험에서 5-MeO-DMT는 흡입을 통해 투여되었다(아래 실시예 섹션에서 더 상세히 기재됨). 환자는 상이한 그룹으로 배정되었다. 본 발명의 맥락에서, 단일 12 mg 용량을 수여받은 그룹 및 환자 보고 환각 경험의 강도에 따라, 1일 내에 여러 증량 용량(6 mg, 12 mg 및 18 mg)을 허용하는, 하루-내 개별화된 투약 요법(IDR)을 거친 그룹이 관심 대상이다.
- [0346] 수집된 데이터는 몽고메리-오스버그 우울증 평가 척도(MADRS) 및 간략 정신과 평가 척도(BPRS)를 포함하는 몇몇 척도에 대한 치료된 환자의 평가를 포함한다. 시험의 초점은 전반적 MADRS 점수의 개선을 통해 치료 유효성을 실증하는 것이었지만, 본 발명자들은 다양한 평가 척도에 포함되는 항목에 초점을 맞추었고 인지 기능장애와 관련된 항목과 같은 특정 하위점수 항목은 인지 기능장애가 기본 모드 네트워크, 실행 제어 네트워크, 돌출 네트워크, 및 등쪽 주의 네트워크 내에서 및/또는 간에 유사하게 변경된 기능적 연결성에 기반하는 다른 병태와 관련이 있음을 주지하였다.
- [0347] 모집된 코호트 내의 여러 환자가 상당한 개선을 보였으며, 이는 5-MeO-DMT가 이러한 증상을 나타내는 환자를 치료하는 데 적합한 화합물이라는 본 발명자들의 발견을 확인시켜 주는 결과이다.
- [0348] 특히, 5-MeO-DMT의 투여에 의해 치료될 수 있는 측면은 인지 기능장애, 특히 집중하기 어려움이다. 5-MeO-DMT는 환자에게 투여되어 상기 환자에서 인지 기능장애, 특히 집중하기 어려움을 감소시키거나 제거할 수 있다.
- [0349] 집중력과 기억력 저하와 특히 관련이 있는 MADRS 항목은 "집중하기 어려움"이다. 이 항목은 사고를 모으는 데 어려움이 있고 집중력이 부족하여 무력화되는 것을 나타내며 0-6점 범위의 척도로 점수평가된다. 환자가 집중하기 어려움이 없으면 점수는 0점이다. 사고를 모으는 데 가끔 어려움이 있는 경우 점수는 2점이다. 집중하고 사고를 유지하는 데 어려움이 있어 독서나 대화 능력이 저하되는 경우 4점이 부여된다. 환자가 큰 어려움 없이 독서나 대화가 불가능한 경우 점수는 6점이다.
- [0350] 개별화된 투약 요법을 수여받은 연구 그룹에서 모든 8명의 환자에 걸친 MADRS 항목 "집중하기 어려움"에 대한 집계 점수는 기준선에서 30점이었다.
- [0351] 2시간 후에는 19점 또는 63%의 개선에 해당하는 11점으로 감소되었다. 치료 1일 후에는 29점 또는 97%의 개선에 해당하는 1점으로 감소되었다. 치료 7일 후에는 21점 또는 70%의 개선에 해당하는 9점으로 감소되었다.
- [0352] 12 mg 그룹에서 모든 4명의 환자에 걸친 MADRS 항목 "집중하기 어려움"에 대한 집계 점수는 기준선에서 16점이었다.
- [0353] 2시간 후에는 9점 또는 56%의 개선에 해당하는 7점으로 감소되었다. 치료 1일 후에는 14점 또는 88%의 개선에 해당하는 2점으로 감소되었다. 치료 7일 후에는 13점 또는 81%의 개선에 해당하는 3점으로 감소되었다.
- [0354] 따라서 본 발명에 따르면, 인지 기능장애를 겪는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 치료하면 인지 기능장애를 감소시키거나 제거한다.
- [0355] 더욱 특히, 본 발명에 따르면, 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 치료하는 경우, 환자는 인지 기능장애를 겪고, 인지 기능장애는 복합 주의, 실행 기능, 학습 및 기억, 언어, 지각-운동 기능 및 사회적 인지로부터 선택된 하나 이상의 인지 도메인의 결핍 또는 장애인 경우, 인지 기능장애를 감소시키거나 제거한다. 예를 들어, 인지 기능장애는 지속적 주의, 분할 주의, 선택적 주의 및 처리 속도, 특히 지속적 주의로부터 선택된 인지 도메인 복합 주의의 하나 이상의 하위도메인과 같이 인지 도메인 복합 주의에 영향을 미치는 경우 감소되거나 제거된다.
- [0356] 정신 장애 또는 신경계 장애와 관련된 인지 기능장애를 겪는 환자에서, 본 발명에 따른 인지 기능장애 치료는 인지 기능장애와 관련된 병태 개선을 야기한다.
- [0357] 인지 기능장애는 개인이 겪을 수 있는 임의의 다른 병태, 장애 또는 증상과 무관하게 치료될 만한 병태로 생각될 수 있지만, 몇몇 정신 장애 및 신경계 장애는 인지 기능장애와 관련된다. 특히 인지 기능장애와 정신 장애 간 관계는 양방향이다. 정신 장애가 인지 기능에 부정적 영향을 미칠 수 있을 뿐만 아니라 인지 기능장애는 정신 또는 신경계 장애의 발병, 진행 및 예후에 대한 기여 요인일 수도 있다.
- [0358] 많은 경우, 인지 기능장애에 관여하는 휴식 상태 네트워크도 위에 나열된 병태에 관여한다.
- [0359] 5-MeO-DMT는 휴식 상태 네트워크의 확립된 기능적 연결성 패턴을 손상시킬 수 있다. 이러한 손상은 네트워크가

재연결됨에 따라 병리적인 연결 불량 뇌 연결의 재설정을 야기한다. 새롭고 건강한 기능적 연결이 지속적인 효과와 함께 확립된다.

[0360] **불안**

[0361] 불안은 때때로 "불쾌감 또는 긴장의 신체적 증상이 동반되는 미래의 위험 또는 불행에 대한 염려되는 예상"으로 정의된다.

[0362] 불안은 주관적으로만 위협적이라고 여겨지는 상황에 대한 강렬하고 과도하며 지속적인 걱정 및 두려움을 특징으로 하며, 종종 근육 긴장, 안절부절 못함, 피로, 숨을 헐떡거림, 복부 영역의 답답함, 메스꺼움 및 집중력 문제가 동반된다.

[0363] 불안 장애 또는 불안과 관련된 다른 정신 또는 신경계 장애에서, 불안감은 제어하기 어렵고 일상 활동을 방해한다.

[0364] 불안은 분리 불안 장애, 특정 공포증, 사회 불안 장애(사회 공포증), 공황 장애, 범불안 장애(GAD), 광장공포증, 및 물질/약물 유도 불안 장애를 포함하는 불안 장애의 핵심적인 특징이다.

[0365] 불안은 또한 몇몇 다른 정신 및 신경계 장애와 관련된다. 불안은 또한 수면 장애와 관련된다.

[0366] **불안 측정**

[0367] 불안을 평가하는 몇몇 평가 척도가 당분야에 알려져 있으며, 불안 증상은 또한 정신 및 신경계 장애를 평가하기 위해 사용되는 다양한 평가 척도의 일부로 평가된다.

[0368] 해밀턴 불안 평가 척도(HAM-A)는 불안 증상을 평가하도록 설계되어 있다. 이 척도는 임상가가 시행한다. 이는 14개 항목을 가지며, 특히 정신적 동요 및 심리적 고통을 측정하는 정신적 항목(1-6 및 14) 및 특히 불안과 관련된 신체적 불만을 측정하는 신체적 항목(항목 7-13)으로 나눌 수 있다.

[0369] HAM-A 항목을 아래 표에 나타낸다.

1	불안한 기분	걱정, 최악의 상황에 대한 예상, 두려운 예상, 과민성
2	긴장	긴장, 피로감, 놀람 반응, 쉽게 눈물이 남, 떨림, 안절부절 못함, 이완 불능
3	두려움	어둠, 낯선 사람들, 홀로 남겨지는 것, 동물, 교통, 군중에 대해
4	불면증	잠들기 어려움, 잠 깨기, 만족스럽지 않은 수면과 깨어났을 때 피로, 꿈, 악몽, 야간 공포증
5	지적	집중하기 어려움, 불량한 기억력
6	우울한 기분	흥미 상실, 취미에 대한 즐거움 부족, 우울증, 일찍 깨기, 일주기 변화
7	신체적(근육)	통증과 쑤심, 경련, 뻣뻣함, 근간대성 경련, 이 갈기, 불안정한 목소리, 증가된 근육 긴장도
8	신체적(감각)	이명, 시야 흐림, 덥고 차가운 홍조, 쇠약감, 찌르는 듯한 감각
9	심혈관 증상	빈맥, 심계항진, 가슴 통증, 혈관 두근거림, 실신감, 박동 누락
10	호흡기 증상	가슴의 압박감이나 수축, 질식감, 한숨쉬기, 호흡곤란
11	위장관 증상	삼키기 어려움, 명치 복부 통증, 타는 듯한 감각, 복부팽만감, 메스꺼움, 구토, 복명, 설사, 체중 감소, 변비
12	비뇨생식기 증상	배뇨 빈도, 배뇨 긴박감, 무월경, 월경과다, 불감증 발생, 조루 사정, 성욕 감소, 발기부전
13	자율신경계 증상	입 건조, 붉어짐, 창백해짐, 땀을 흘리는 경향, 현기증, 긴장성 두통, 머리카락이 곤두섬
14	인터뷰에서의 행동	꿈틀거림, 안절부절못하거나 왔다 갔다함, 손이 떨림, 눈살을 찌푸림, 안면 긴장, 한숨을 쉬거나 호흡이 빨라짐, 안면 창백, 삼키기 등이다.

[0370]

[0371] 각 항목은 인터뷰에 의해 0 내지 4점 척도로 평가된다: 0 = 없음, 1 = 경도, 2 = 중등도, 3 = 중증, 4 = 매우 중증.

[0372] 총점은 14개 항목을 합산하여 얻는다. 총점 범위는 0-56점이다. 점수가 높을수록 불안이 더 크다는 것을 표시한다.

[0373] • 7점은 불안이 전혀 없거나 최소 불안; 8-14점은 경도 불안; 15-23점은 중등도 불안; • 24점은 중증 불안을 나타내는 것으로 생각된다.

[0374] 백 불안 인벤토리(BAI)는 신체 증상에 초점을 맞춘 불안을 평가하기 위해 개발된 21-항목 자가 보고 설문지이다. 항목은 0점(전혀 아님)에서 3점(중증: 거의 참을 수 없음)까지의 4점 리커트 척도로 평가된다. 총점은 0점에서 63점까지의 범위이다.

[0375] 본원에서 사용되는 용어 역치 미만 불안은 특히 환자의 해밀턴 불안 평가 척도(HAM-A) 점수가 적어도 9점이지만 18점 미만 및/또는 백 불안 척도(BAI) 점수가 적어도 11점이지만 16점 미만임을 의미한다.

[0376] 불안의 기저 메커니즘

[0377] 뇌 과정은 기능적 자기 공명 영상화(fMRI)로 연구될 수 있다. 뇌 활동은 혈류와 관련되며, 상이한 뇌 영역 간 자발적 혈중 산소 수준 의존적(BOLD) 신호 변동의 시간적 상관관계가 측정될 수 있다.

- [0378] 뇌의 기능적 이미지는 몇 분에 걸쳐 획득된다. 뇌에 걸쳐 저주파 BOLD 신호 진동 패턴이 관찰된다. 이 자발적 신호의 분해는 상관관계가 있는 및 상관관계가 없는 변동을 갖는 분포된 영역을 드러낸다.
- [0379] 이런 방식으로, 휴식 상태 fMRI는 임의의 명확한 인지 과제가 없는 경우(즉, 휴식 시) 조율된 활동을 나타내는 공간적으로 독특한 뇌 영역의 집합인, 대규모 기능적 네트워크, 소위 휴식 상태 네트워크(RSN)를 특성규명하기 위해 사용될 수 있다. 신호 변이의 일관된 패턴을 가진 뇌 영역의 네트워크를 특성규명하는 관찰된 패턴을 휴식 상태 네트워크(RSN)라고 한다.
- [0380] 주로 과제 fMRI 실험에서 나타난 휴식 상태 네트워크와 활성화 패턴 간의 공간적 유사성에 기반하여 상이한 휴식 상태 네트워크가 확인되고 명명되었다.
- [0381] 따라서 휴식 상태 fMRI는 뇌의 내재적 기능적 조직을 평가하기 위해 사용될 수 있다. 휴식 상태 네트워크는 주의, 기억, 인지 제어, 기본 모드, 운동 및 감각 시스템의 측면에 대해 특성규명되었다.
- [0382] RSN은 복잡한 뇌 기능의 다양한 측면을 담당하는 것으로 나타났으며, 이러한 연결성 네트워크는 다양한 질환 상태에서 손상되는 것으로 확인되었다. 특정 형태의 불안을 포함하는 이러한 질환 상태는 특정 휴식 상태 네트워크 내에서 및/또는 하나 이상의 추가 휴식 상태 네트워크의 하나 이상의 영역 간에 변경된 기능적 연결성과 관련된다.
- [0383] 이러한 연구에 기반하여, 많은 뇌 영역이 불안 및 불안 장애에 연루되어 있다. 따라서 불안 및 불안 장애 병태생리에는 편도체-전두엽과 전두엽-선조체 영역 간 비정상적 연결성이 관여된다. 불안 및 불안 장애는 휴식 상태 네트워크의 특정 변경과 관련된다.
- [0384] 불안 및 불안 장애는 기본 모드 네트워크, 돌출 네트워크 및 감각운동 네트워크 내에서 및/또는 간에 이상을 나타낸다. 이러한 네트워크 내에서 및/또는 간에 휴식 상태 균형은 불안 장애마다 상이하다.
- [0385] **불안의 치료**
- [0386] 본 발명에 따르면, 불안 장애, 또는 불안과 관련된 또 다른 정신 장애 또는 신경계 장애를 겪는 환자에게 발생하는 불안은 치료될 수 있다. 또한, 수면 장애, 예를 들어 불면증을 겪는 환자에서 발생하는 불안은 치료될 수 있다.
- [0387] 또 다른 정신 장애 또는 신경계 장애 또는 수면 장애, 예를 들어 불면증과 관련된 불안을 겪는 환자에서, 본 발명에 따른 불안의 치료는 불안과 관련된 병태의 개선을 야기한다.
- [0388] 본 발명에 따른 치료는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 투여에 의한 것이다.
- [0389] 환자에게 투여되는 5-MeO-DMT는 휴식 상태 네트워크 내에서 및/또는 간에 확립된 기능적 연결성 패턴을 손상시킨다. 이러한 손상은 네트워크가 재연결됨에 따라 병리적인 연결 불량 연결의 재설정을 야기한다. 새롭고 건강한 기능적 연결이 지속적인 효과와 함께 확립된다.
- [0390] 따라서, 본 발명에 따르면, 본원에 기재된 바와 같은 치료법에 의해 이러한 네트워크에 영향을 미치는 것은 불안 및 치료되는 환자가 불안과 관련된 또 다른 정신 장애 또는 신경계 장애를 겪는 경우, 또한 해당 장애; 치료되는 환자가 수면 장애, 예를 들어 불면증을 겪는 경우, 또한 수면 장애, 예를 들어 불면증의 개선을 야기할 것이다.
- [0391] 불안을 겪는 환자에서 5-MeO-DMT의 임상 적용을 더욱 뒷받침하기 위해, 본 발명자들은 정신 장애로 인해 치료되는 환자에서 5-MeO-DMT 사용과 관련된 임상 데이터를 평가하였고 다른 장애를 갖는 환자에서도 전형적으로 관찰되는 불안의 특정 개선을 주지했다.
- [0392] 이 데이터는 치료 저항성 우울증(TRD, 또한 아래의 실시예 섹션 참고)으로 진단된 환자의 치료에서 5-MeO-DMT의 사용을 조사하는 최근 완료된 임상 시험으로부터 나온 것이다. TRD는 특정 병태지만, 본 발명자들은 아래에서 상세히 논의된 바와 같이, 시험에서 이루어진 특정 임상 관찰이 불안 장애 및 불안과 관련되는 다른 병태에 대한 치료를 고안하기 위해 관련이 있는 것으로 결정했다.
- [0393] 임상 시험에서, 5-MeO-DMT는 흡입을 통해 투여되었다(아래 실시예 섹션에서 더 상세히 기재됨). 환자는 상이한 그룹으로 배정되었다. 본 발명의 맥락에서, 단일 12 mg 용량을 수여받은 그룹 및 환자 보고 환자 경험의 강도에 따라, 1일 내에 여러 증량 용량(6 mg, 12 mg 및 18 mg)을 허용하는, 하루-내 개별화된 투약 요법(IDR)을 거친 그룹이 관심 대상이다.

- [0394] 수집된 데이터는 몽고메리-오스버그 우울증 평가 척도(MADRS) 및 간략 정신과 평가 척도(BPRS)를 포함하는 몇몇 척도에 대한 치료된 환자의 평가를 포함한다. 시험의 초점은 전반적 MADRS 점수의 개선을 통해 치료 유효성을 실증하는 것이었지만, 본 발명자들은 다양한 평가 척도에 포함되는 항목에 초점을 맞추었고 불안에 관련된 항목과 같은 특정 하위점수 항목은 불안이 휴식 상태 네트워크 내에서 및/또는 간에 유사하게 변경된 연결성에 기반하는 다른 병태와 관련이 있음을 주지하였다.
- [0395] 모집된 코호트 내의 여러 환자가 상당한 개선을 보였으며, 이는 5-MeO-DMT가 이러한 증상을 나타내는 환자를 치료하는 데 적합한 화합물이라는 본 발명자들의 발견을 확인시켜 주는 결과이다.
- [0396] 특히, 5-MeO-DMT의 투여에 의해 치료될 수 있는 측면은 불안이다. 5-MeO-DMT는 상기 환자의 불안을 감소시키거나 제거하기 위해 환자에게 투여될 수 있다.
- [0397] 이 맥락에서 특히 관련이 있는 BPRS 항목은 "불안"이다. 이 항목은 보고된 염려, 긴장, 두려움, 공황 또는 걱정과 관련된다. 가능한 점수는 다음과 같다:
- [0398] 1 - 불안 없음
- [0399] 2 - 매우 경도. 대부분의 정상인에게 평소보다 더 자주 발생하는 걱정이나 드문 걱정으로 인해 약간의 불편함을 보고한다.
- [0400] 3 - 경도. 자주 걱정하지만 주의를 쉽게 다른 것으로 돌릴 수 있다.
- [0401] 4 - 중등도. 대부분의 시간 동안 걱정하고 주의를 쉽게 다른 것으로 돌릴 수 없지만 기능장애가 없거나 자율신경계와 동반되어 가끔 불안하지만 기능장애가 없다.
- [0402] 5 - 중등도로 중증. 자주, 하지만 매일은 아닌, 자율신경계와 동반되는 불안 기간이 있거나 불안이나 걱정으로 인해 일부 기능 영역이 손상된다.
- [0403] 6 - 중증. 자율신경계와 동반되는 불안이 매일 있지만 하루 종일 지속되지 않거나 많은 기능 영역이 불안이나 끊임없는 걱정으로 인해 손상된다.
- [0404] 7 - 매우 중증. 자율신경계와 동반되는 불안이 하루 종일 지속되거나 대부분의 기능 영역이 불안이나 끊임없는 걱정으로 인해 손상된다.
- [0405] 개별화된 투약 요법을 수여받은 연구 그룹에서 모든 8명의 환자에 걸친 BPRS 항목 "불안"에 대한 집계 점수는 기준선에서 37점이었다.
- [0406] 3시간 후에는 18점 또는 49%의 개선에 해당하는 19점으로 감소되었다. 치료 1일 후에는 21점 또는 57%의 개선에 해당하는 16점으로 감소되었다. 치료 7일 후에는 20점 또는 54%의 개선에 해당하는 17점으로 감소되었다.
- [0407] 12 mg 그룹에서 모든 4명의 환자에 걸친 BPRS 항목 "불안"에 대한 집계 점수는 기준선에서 25점이었다.
- [0408] 3시간 후에는 14점 또는 56%의 개선에 해당하는 11점으로 감소되었다. 치료 1일 후에는 19점 또는 76%의 개선에 해당하는 6점으로 감소되었다. 치료 7일 후에는 19점 또는 76%의 개선에 해당하는 6점으로 감소되었다.
- [0409] 본 발명자들은 5-MeO-DMT가 불안 장애를 겪는 환자 및 불안과 관련된 정신 또는 신경계 장애를 겪는 환자와 같은 환자에서 불안을 치료하기 위해 사용될 수 있다고 결론지었다.
- [0410] 따라서 본 발명에 따르면, 불안을 겪는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 치료하면 불안을 감소시키거나 제거한다.
- [0411] MADRS 항목 "**내면의 긴장**"은 잘 정의되지 않는 불편함, 예민함, 내면의 혼란, 공황, 공포 또는 괴로움으로 고조되는 정신적 긴장 감각을 나타낸다. 이는 강도, 빈도, 지속기간 및 필요한 안심의 정도에 따라 평가된다.
- [0412] 환자가 차분하고 잠깐의 내면의 긴장만 있는 경우 0점이 부여된다. 가끔씩 예민하고 잘 정의되지 않는 불편함이 있는 경우 2점이 부여된다. 환자가 일부 어려움을 겪으면서만 극복할 수 있는 지속적인 내면의 긴장 또는 간헐적인 공황 감각이 있는 경우 4점이다. 끊임없는 공포 또는 괴로움 및 압도적인 공황이 있는 경우 6점이다.
- [0413] TRD 환자가 관여되는 상기 표시된 시험에서 개별화된 투약 요법을 수여받은 연구 그룹에서 모든 8명의 환자에 대한 MADRS 항목 "**내면의 긴장**"에 대한 집계 점수는 기준선에서 26점이었다. 2시간 후에는 15점 또는 58%의 개선에 해당하는 11점으로 감소되었다. 치료 1일 후에는 20점 또는 77%의 개선에 해당하는 6점으로 감소되었다.

치료 7일 후에는 14점 또는 54%의 개선에 해당하는 12점으로 감소되었다.

- [0414] 12 mg 그룹에서 모든 4명의 환자에 걸쳐 MADRS 항목 "내면의 긴장"에 대한 집계 점수는 기준선에서 13점이었다. 2시간 후에는 11점 또는 85%의 개선에 해당하는 2점으로 감소되었다. 치료 1일 후에는 10점 또는 77%의 개선에 해당하는 3점으로 감소되었다. 치료 7일 후에는 8점 또는 62%의 개선에 해당하는 5점으로 감소되었다.
- [0415] 이러한 결과는 본 발명에 따른 치료가 불안의 증상을 감소시키거나 제거한다는 본 발명자들의 결론을 더욱 뒷받침한다.
- [0416] 본 발명에 따른 치료는 불안 증상을 겪는 환자에서 임상 반응을 야기하며, 이는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 치료 전 해당 점수와 비교하여 HAM-A 점수의 적어도 50% 감소에 의해 반영된다.
- [0417] 치료 전 해당 점수와 비교하여 HAM-A 점수의 적어도 50% 감소에 의해 반영되는 불안 증상을 겪는 환자에서 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. HAM-A 점수의 적어도 50% 감소에 의해 반영되는 불안 증상을 겪는 환자에서 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0418] 불안 증상을 겪는 환자의 불안 증상의 관해는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 HAM-A 점수 7점 이하에 의해 반영된다.
- [0419] HAM-A 점수 7점 이하에 의해 반영되는 불안 증상을 겪는 환자의 불안 증상의 관해는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. HAM-A 점수 7점 이하에 의해 반영되는 불안 증상을 겪는 환자의 불안 증상의 관해는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0420] 따라서 본 발명에 따르면, 불안을 겪는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 치료하면 불안을 감소시키거나 제거한다.
- [0421] **정신운동 지연**
- [0422] 정신운동 지연을 겪는 환자에서 관찰되는 주요 측면은 에너지와 활동 감소 및 동기 감소이다.
- [0423] 정신운동 지연에는 개인의 사고 속도 저하 및 신체 움직임 감소가 관여된다. 정신운동 장애는 신체적 및 정서적 반응의 눈에 띄는 둔화를 유발할 수 있다.
- [0424] 정신운동 지연은 정신 장애 또는 신경계 장애 또는 일부 다른 의학적 병태와 관련될 수 있다.
- [0425] 정신운동 지연을 야기하거나 이와 관련된 정신 또는 신경계 장애는 우울증 에피소드를 특징으로 하는 장애, 예를 들어 주요 우울증 장애(MDD); 양극성 I 장애 및 양극성 II 장애와 같은 양극성 장애(BD); 산후 우울증(PPD); 계절성 정서 장애 및 지속성 우울증 장애; 항정신성 물질 사용으로 인한 정신 및 행동 장애, 예를 들어 물질 사용 장애(SUD); 정신병 장애, 예를 들어 정신분열증; 치매, 예를 들어 알츠하이머 치매(AD); 루이소체 치매(DLB); 혈관성 치매 및 파킨슨병 치매; 파킨슨병; 만성 피로 증후군을 포함한다.
- [0426] 정신운동 지연은 수면 장애, 예를 들어 불면증을 겪는 환자에게도 발생할 수 있다.
- [0427] **정신운동 지연 측정**
- [0428] 정신운동 지연은 다양한 측면을 측정하여 평가할 수 있다. 이는 예를 들어 트레일 메이킹 시험(TMT), 숫자 기호 치환 시험(DSST), 또는 깁슨 나선형 미로 시험(GSM) 및 당분야에 알려진 다른 시험과 같은 다양한 유형의 그리기 과제 및 시험을 포함할 수 있다.
- [0429] 예를 들어, 트레일 메이킹 시험(TMT)에서, 대상체는 숫자(TMT A) 또는 숫자와 문자의 조합(TMT B)을 함유하는 25개의 원을 오름차순으로 연결해야 한다. 대상체가 숫자와 문자(1, A, 2, B, 3, C 등)를 교대로 사용해야 하는 것을 제외하고, 과제 요구사항은 TMT-B와 유사하다. 따라서 시험은 처리 속도(TMT A) 또는 인지 유연성(TMT B)을 평가한다. 각 부분에 대한 점수는 과제를 완료하는 데 필요한 시간의 양을 나타낸다.
- [0430] 그래프모터 능력이 관여되는 또 다른 시험은 정신운동 속도만을 평가하는 깁슨 나선형 미로(GSM)로, 인지 능력

에 의해 영향을 받지 않는다. GSM을 완료한 대상체는 경계선을 건드리지 않고 시작점에서 끝점까지 나선형 미로를 통해 추적해야 한다.

[0431] 숫자 기호 치환 시험(DSST)은 또한 정신운동 속도를 측정하며 숫자-기호 쌍에 이어 숫자 목록으로 구성된다. 대상체는 각각의 숫자 아래에 가능한 한 빨리 해당 기호를 적어야 한다. 점수는 90초 동안 올바르게 보고된 기호의 수로 구성된다. 운동 시험의 추가 예는 손가락 두드리기 시험이다.

[0432] 따라서 특정 시험은 정신운동 지연의 운동 및 인지 측면을 둘 모두 측정하는 반면, 다른 시험은 운동 측면만을 평가한다.

[0433] 발화 분석은 정신운동 지연의 추가 지표일 수 있다.

[0434] 평가하고 측정하기 위해 이용할 수 있는 주요 척도는 정신운동 지연의 중증도, 살페트리에르(**Salpêtrière**) 지연 평가 척도(SRRS) 및 운동 동료 및 지연 척도(MARS)를 포함한다.

[0435] 비들뻬허(**Widlöcher**)에 의해 개발된 살페트리에르 지연 평가 척도(SRRS)는 15개 항목으로 인지 및 운동 측면을 평가한다. 처음 세 항목은 움직임, 특히 걸음걸이의 질 및 사지, 몸통, 머리, 및 목 움직임의 둔화를 측정한다. 다음 세 항목은 언어 흐름, 음성 톤, 및 반응 길이를 포함하는 발화에 초점을 둔다. 두 항목은 인지 기능을 객관적으로 측정하도록 설계된다. 이들 질문은 인터뷰 대화에 기반하며 환자가 주제에 접근하고 이를 확장하는 능력을 측정한다. 추가 항목은 주관적이며 반추, 피로, 관심 수준, 시간 인식, 기억력 및 집중력을 평가한다. 척도의 마지막 항목은 환자의 정신운동 지연의 전반적 평가와 관련된다. 항목은 제시된 증상의 중증도에 기반하여 0점(증상 부재)에서 4점(중증)까지 척도가 매겨지며, 총점 범위는 0-60점 범위이다.

[0436] 운동 동료 및 지연 척도(MARS)는 운동 측면만을 평가한다. 이는 우울증 장애의 정신운동 교란을 평가하기 위해 설계되었다. 정신운동 교란은 눈, 얼굴, 음성, 사지, 및 몸통을 포함하는 5가지 주요 신체 범주로 나뉘며, 척도에는 총 19개 항목이 있다. 눈 범주 항목은 시선 방향, 깜박임 양, 응시, 및 눈 움직임을 포함한다. 얼굴 범주와 관련된 항목은 얼굴 표정 및 얼굴 표현력을 포함한다. 음성 범주는 음량, 흐릿함, 음색, 및 개시 시간을 포함하는 항목이 있다. 사지 범주의 항목은 손, 발, 및 다리 움직임, 걸음걸이, 운동 둔화, 및 손의 긴장을 포함한다. 몸통 범주 항목은 자세, 부동성, 및 축 움직임을 포함한다. 각 항목의 중증도는 1 내지 4의 범위이며, 4가 가장 중증이다. 19개 항목 중 9개는 운동 동료와 관련되고 10개 항목은 운동 지연을 평가한다. 지연 항목은 비정상적인 보행, 몸통/근위 사지의 부동성, 상세 붕괴, 운동 둔화(즉, 사지 및 몸통 범주); 얼굴 표현력 부족, 시선 내리깔기(즉, 눈 및 얼굴 범주); 및 음성 음량 감소, 발화 더듬기, 발화 개시 지연, 단조로운 발화(즉, 음성 범주)를 포함한다. MARS 척도는 운동 징후의 신속한 임상 평가를 제공한다.

[0437] **휴식 상태 네트워크 및 정신운동 지연**

[0438] 뇌 과정은 기능적 자기 공명 영상화(fMRI)로 연구될 수 있다. 뇌 활동은 혈류와 관련되며, 상이한 뇌 영역 간 자발적 혈중 산소 수준 의존적(BOLD) 신호 변동의 시간적 상관관계가 측정될 수 있다.

[0439] 뇌의 기능적 이미지는 몇 분에 걸쳐 획득된다. 뇌에 걸쳐 저주파 BOLD 신호 진동 패턴이 관찰된다. 이 자발적 신호의 분해는 상관관계가 있는 및 상관관계가 없는 변동을 갖는 분포된 영역을 드러낸다.

[0440] 이런 방식으로, 휴식 상태 fMRI는 임의의 명확한 인지 과제가 없는 경우(즉, 휴식 시) 조율된 활동을 나타내는 공간적으로 독특한 뇌 영역의 집합인 대규모 기능적 네트워크, 소위 휴식 상태 네트워크(RSN)를 특성규명하기 위해 사용될 수 있다. 신호 변이의 일관된 패턴을 가진 뇌 영역의 네트워크를 특성규명하는 관찰된 패턴을 휴식 상태 네트워크(RSN)라고 한다.

[0441] 주로 과제 fMRI 실험에서 나타난 휴식 상태 네트워크와 활성화 패턴 간의 공간적 유사성에 기반하여 상이한 휴식 상태 네트워크가 확인되고 명명되었다.

[0442] 따라서 휴식 상태 fMRI는 뇌의 내재적 기능적 조직을 평가하기 위해 사용될 수 있다. 휴식 상태 네트워크는 주의, 기억, 인지 제어, 기본 모드, 운동 및 감각 시스템의 측면에 대해 특성규명되었다.

[0443] RSN은 복잡한 뇌 기능의 다양한 측면을 담당하는 것으로 나타났으며, 이러한 연결성 네트워크는 다양한 질환 상태에서 손상되는 것으로 확인되었다. 특정 형태의 정신운동 지연을 포함하는 이러한 질환 상태는 특정 휴식 상태 네트워크 내에서 및/또는 하나 이상의 추가 휴식 상태 네트워크의 하나 이상의 영역 간에 변경된 기능적 연결성과 관련된다.

- [0444] 예를 들어, 신체감각 운동 네트워크(SMN)에서 시각(VN), 등쪽 주의(DAN), 및 기본 모드 네트워크로의 비정상적인 기능적 연결성이 보고되었으며 이는 우울증 장애에서 정신운동 지연 및 동요 둘 모두와 상관관계가 있다.
- [0445] 많은 경우, 정신운동 지연에 관여하는 휴식 상태 네트워크는 우울증 에피소드를 특징으로 하는 정신 장애 또는 신경계 장애, 예를 들어 주요 우울증 장애(MDD); 양극성 I 장애 및 양극성 II 장애와 같은 양극성 장애(BD); 산후 우울증(PPD); 계절성 정서 장애 및 지속성 우울증 장애; 항정신성 물질 사용으로 인한 정신 및 행동 장애, 예를 들어 물질 사용 장애(SUD); 정신병 장애, 예를 들어 정신분열증; 치매, 예를 들어 알츠하이머 치매(AD); 루이소체 치매(DLB); 혈관성 치매 및 파킨슨병 치매; 파킨슨병; 만성 피로 증후군에 의해 영향을 받는다.
- [0446] 정신운동 지연에 관여하는 휴식 상태 네트워크는 또한 수면 장애, 예를 들어 불면증에 의해 영향을 받는다. 사실, 정신운동 지연 및 수면 장애는 상관관계가 있다.
- [0447] **정신운동 지연 및 정신 또는 신경계 장애의 치료**
- [0448] 본 발명에 따르면, 정신 장애 또는 신경계 장애를 겪는 환자의 정신운동 지연이 치료될 수 있다. 또한, 수면 장애, 예를 들어 불면증을 겪는 환자에서 발생하는 정신운동 지연이 치료될 수 있다.
- [0449] 상기 상세히 기재된 바와 같이 또 다른 상태와 관련된 정신운동 지연을 겪는 환자에서, 본 발명에 따라 정신운동 지연을 치료하면 정신운동 지연과 관련된 병태의 개선을 야기한다.
- [0450] 본 발명에 따른 치료는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 투여에 의한 것이다.
- [0451] 환자에게 투여되는 5-MeO-DMT는 휴식 상태 네트워크 내에서 및/또는 간에 확립된 기능적 연결성 패턴을 손상시킨다. 이러한 손상은 네트워크가 재연결됨에 따라 병리적인 연결 불량 연결의 재설정을 야기한다. 새롭고 건강한 기능적 연결이 지속적인 효과와 함께 확립된다.
- [0452] 따라서, 본 발명에 따르면, 본원에 기재된 바와 같은 치료법에 의해 휴식 상태 네트워크에 영향을 미치는 것은 정신운동 지연, 그리고 치료되는 환자가 정신 장애 또는 신경계 장애를 겪는 경우, 또한 해당 장애; 치료되는 환자가 수면 장애, 예를 들어 불면증을 겪는 경우, 또한 만약 수면 장애, 예를 들어 불면증의 개선을 야기할 것이다.
- [0453] 정신운동 지연을 겪는 환자에서 5-MeO-DMT의 임상 적용을 더욱 뒷받침하기 위해, 본 발명자들은 정신 장애로 인해 치료되는 환자에서 5-MeO-DMT 사용과 관련된 임상 데이터를 평가하였고 다른 장애를 갖는 환자에서도 전형적으로 관찰되는 정신운동 지연의 특정 개선을 주지했다.
- [0454] 이 데이터는 치료 저항성 우울증(TRD, 또한 아래의 실시예 섹션 참고)으로 진단된 환자의 치료에서 5-MeO-DMT의 사용을 조사하는 최근 완료된 임상 시험으로부터 나온 것이다. TRD는 특정 병태지만, 본 발명자들은 아래에서 상세히 논의한 바와 같이, 시험에서 이루어진 특정 임상 관찰이 신경운동 지연과 관련되는 다른 병태에 대한 치료를 고안하기 위해 관련이 있는 것으로 결정했다.
- [0455] 임상 시험에서, 5-MeO-DMT는 흡입을 통해 투여되었다(아래 실시예 섹션에서 더 상세히 기재됨). 환자는 상이한 그룹으로 배정되었다. 본 발명의 맥락에서, 단일 12 mg 용량을 수여받은 그룹 및 환자 보고 환자 경험의 강도에 따라, 1일 내에 여러 증량 용량(6 mg, 12 mg 및 18 mg)을 허용하는, 하루-내 개별화된 투약 요법(IDR)을 거친 그룹이 관심 대상이다.
- [0456] 수집된 데이터는 몽고메리-오스버그 우울증 평가 척도(MADRS)를 포함하는 몇몇 척도에 대한 치료된 환자의 평가를 포함한다. 시험의 초점은 전반적 MADRS 점수의 개선을 통해 치료 유효성을 실증하는 것이었지만, 본 발명자들은 다양한 평가 척도에 포함되는 항목에 초점을 맞추었고 정신운동 지연과 관련된 항목과 같은 특정 하위점수 항목은 정신운동 지연이 신체운동/감각운동 네트워크, 시각 네트워크, 등쪽 주의 네트워크 및 기본 모드 네트워크 내에서 및/또는 간에 유사하게 변경된 기능적 연결성에 기반하는 다른 병태와 관련이 있음을 주지하였다.
- [0457] 모집된 코호트 내의 여러 환자가 상당한 개선을 보였으며, 이는 5-MeO-DMT가 이러한 증상을 나타내는 환자를 치료하는 데 적합한 화합물이라는 본 발명자들의 발견을 확인시켜 주는 결과이다.
- [0458] 더욱 특히, 5-MeO-DMT의 투여에 의해 치료될 수 있는 측면은 정신운동 지연이다. 5-MeO-DMT는 환자에게 투여되어 상기 환자에서 정신운동 지연을 감소시키거나 제거할 수 있다.
- [0459] 정신운동 지연과 특히 관련이 있는 MADRS 척도 항목은 "무기력함"으로, 이는 일상 활동을 시작하는 데 어려움 또는 개시 및 수행의 둔화를 나타낸다.

- [0460] 0점은 시작하는 데 임의의 어려움이 거의 없고 느낌이 없음을 의미한다. 환자가 활동을 시작하는 데 어려움이 있는 경우 2점이 부여된다. 4점은 노력을 들여 수행하는 간단한 일상 활동을 시작하는 데 어려움을 의미한다. 환자가 도움 없이는 아무것도 할 수 없는 완전한 무기력함의 경우 6점이 부여된다.
- [0461] 개별화된 투약 요법을 수여받은 연구 그룹에서, 모든 8명의 환자에 걸친 MADRS 항목 "무기력함"에 대한 집계 점수는 기준선에서 27점이었다.
- [0462] 2시간 후에는 17점 또는 63%의 개선에 해당하는 10점으로 감소되었다. 치료 1일 후에는 22점 또는 81%의 개선에 해당하는 5점으로 감소되었다. 치료 7일 후에는 24점 또는 89%의 개선에 해당하는 3점으로 감소되었다.
- [0463] 12 mg 그룹에서, 모든 4명의 환자에 걸친 MADRS 항목 "무기력함"에 대한 집계 점수는 기준선에서 16점이었다. 2시간 후에는 6점 또는 38%의 개선에 해당하는 10점으로 감소되었다. 치료 1일 후에는 16점 또는 100%의 개선에 해당하는 0점으로 감소되었다. 치료 7일 후에는 13점 또는 81%의 개선에 해당하는 3점으로 감소되었다.
- [0464] 따라서 정신운동 지연과 특히 관련이 있는 척도 항목 "무기력함"의 점수가 현저히 개선된다. 본 발명자들은 5-MeO-DMT가 환자, 특히 또한 정신 장애 또는 신경계 장애 또는 수면 장애, 예를 들어 불면증을 겪는 환자에서 정신운동 지연을 치료하기 위해 사용될 수 있다고 결론지었다.
- [0465] 따라서, 본 발명에 따르면, 정신운동 지연을 겪는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 치료하면 정신운동 지연을 감소시키거나 제거한다.
- [0466] **사회적/감정적 위축 또는 분리**
- [0467] 쾌락상실; 감정적 위축 및 정서적 침체와 같은 증상은 사회적/감정적 위축 또는 분리로 여기에서 함께 클러스터링된다. 사회적 관여 감소는 사회적/감정적 위축 또는 분리와 관련된 추가 측면이다.
- [0468] 쾌락상실은 쾌락을 느낄 수 없는 것이다. 환자는 주관적으로 일상 활동에서 쾌락을 느낄 수 있는 능력이 감소하지 않으면 쾌락상실을 겪지 않는 것이다. 쾌락상실은 보통 쾌락을 느낄 수 있는 활동에서 쾌락이 약간 감소하는 경우 경도이거나; 보통 쾌락을 느낄 수 있는 활동에서 쾌락이 상당히 감소하거나 고립된 활동에서 일부 쾌락이 유지되는 경우 중등도이거나; 쾌락을 전혀 느낄 수 없는 경우 중증이다.
- [0469] 쾌락상실은 완성(또는 좋아함) 및 기대(또는 원함) 구성요소를 포함한다. 완성 쾌락은 즐거운 활동에 직접 관여되는 대상체가 경험하는 "그 순간의" 쾌락을 지칭하는 반면, 기대 쾌락은 미래 활동과 관련된 쾌락의 경험을 지칭한다.
- [0470] 정서적 침체는 감각이나 감정의 강도 또는 범위가 감소된 주관적 느낌을 특징으로 한다. 감각이나 감정의 강도 또는 범위가 감소한 것을 느끼지 못하면 대상체는 정서적 침체를 나타내지 않는다. 정서 범위가 약간 좁아지거나 감각 범위 또는 강도가 일시적으로 감소한 경우에는 경도이고; 감각 범위 또는 강도가 상당히 좁아지고 일부 감정은 유지되는; 예를 들어, 울 수 없는 경우에는 중등도이고; 정서 범위가 현저하게 그리고 골고루 좁아지거나 일반적인 감정을 경험할 수 없는 경우에는 중증이다.
- [0471] 감정적 위축 또는 분리는 감정적 수준에서 다른 사람과 연결할 수 없거나 연결하려 하지 않는 것이다. 예를 들어, BPRS는 감정적 위축과 관련된 항목을 함유하며, 이는 인터뷰 상황 동안 대상체가 감정적 관계를 맺는 능력의 결핍을 특징으로 한다. 이 BPRS 항목의 설명에 따르면, 가끔씩 상대방에게 의견을 말하지 못하거나, 가끔씩 집착하는 것으로 보이거나, 어색하게 미소를 짓는 등 감정적 관여의 부족이 없지만, 대부분의 시간 동안 인터뷰어와 자연스럽게 관여하는 경우 감정적 위축이 없다. 현저하게 상대방에게 의견을 말하지 못하거나, 집착하는 것으로 보이거나, 따뜻함이 부족한 것으로 나타나는 등 감정적 관여가 부족하지만, 인터뷰어가 접근하면 반응하는 경우, 경도 형태의 감정적 위축이 있다. 대상체가 반응에 정성들이지 않고, 눈을 마주치지 못하며, 인터뷰어가 들고 있는지 신경 쓰지 않는 듯하거나, 정신병 자료에 집착해 있을 수 있기 때문에 인터뷰에 감정적 접촉이 많이 나타나지 않으면 중등도이다. 인터뷰 대부분에서 감정적 접촉이 나타나지 않으면 중등도로 중증이다. 대상체가 감정적 관여를 적극적으로 피하거나 대상체가 자주 반응하지 않거나 예/아니오로 반응하거나 최소 정서로만 반응하는 경우 중증 형태가 나타난다. 대상체가 감정적 관여를 지속적으로 피하거나 반응하지 않거나 예/아니오로 반응하거나 인터뷰 동안 나갈 수 있거나 아예 반응하지 않는 경우 매우 중증이다.
- [0472] 사회적 관여 감소는 사회적 및 대인관계 관여 또는 상호작용 감소의 주관적 보고를 특징으로 한다. 사회적 및 대인관계 관여 또는 상호작용 감소에 대한 보고가 없는 경우 사회적 관여 감소가 없다. 사회적 또는 대인관계 기능의 저하 없이 일부 사회적 관여가 약간 감소한 경우 경도이고; 사회적 관여가 명확히 감소하고 일부 기능적 후유증을 갖는, 예를 들어 일부 사회적 관여 또는 대화를 회피하는 경우, 중등도이고; 사회적 상호작용이 현저

히 감소하거나 거의 모든 형태의 사회적 접촉을 피하는, 예를 들어 전화를 받거나 친구 또는 가족을 만나는 것을 거부하는 경우, 중증이다.

[0473] 사회적/감정적 위축 또는 분리는 정신 장애 또는 신경계 장애 또는 다른 의학적 병태와 관련될 수 있다.

[0474] 사회적/감정적 위축 또는 분리를 야기하거나 이와 관련된 정신 또는 신경계 장애는 우울증 에피소드를 특징으로 하는 장애, 예를 들어 주요 우울증 장애(MDD), 양극성 I 장애 및 양극성 II 장애와 같은 양극성 장애(BD), 산후 우울증(PPD), 계절성 정서 장애 및 지속성 우울증 장애; 불안 장애, 예를 들어 범불안 장애(GAD) 및 사회 불안 장애(SAD); 강박 및 관련 장애, 예를 들어 강박 장애(OCD) 및 신체 형태이상 장애(BDD); 외상 후 스트레스 장애(PTSD); 통증 장애, 예를 들어 만성 통증 및 섬유근육통; 향정신성 물질 사용으로 인한 정신 및 행동 장애, 예를 들어 물질 사용 장애(SUD); 정신병 장애, 예를 들어 정신분열증; 치매, 예를 들어 알츠하이머 치매(AD); 루이소체 치매(DLB); 혈관성 치매와 전두측두 치매(FTD); 파킨슨병(PD); 섭식 장애; 자폐 스펙트럼 장애(ASD); 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD); 및 인격 장애, 예를 들어 분열형 인격 장애와 경계성 인격 장애(BPD)를 포함한다.

[0475] 사회적/감정적 위축 또는 분리는 수면 장애, 예를 들어 불면증을 겪는 환자에서도 발생할 수 있다.

[0476] 사회적/감정적 위축 또는 분리는 외상성 뇌 손상(TBI)을 포함하는 관련된 정신 또는 신경계 병태를 야기하는 의학 적 건강 문제를 겪는 환자에서도 발생할 수 있다.

[0477] 사회적/감정적 위축 또는 분리 측정

[0478] 사회적/감정적 위축 또는 분리(본원에서 종종 사회적/감정적 위축으로 지칭됨)나 쾌락상실, 감정적 위축 및 정서적 침체와 같은 이의 개별적 측면은 설문지 또는 척도와 같은 상이한 기구에 의해 평가될 수 있다.

[0479] 설문지는 환자 자신, 간병인 또는 설문지를 시행하는 임상과의 관찰에 기반하여 환자의 정신 상태를 평가한다. 환자가 특정 정신 또는 신경계 장애를 겪는지 평가하기 위해 사용되는 설문지는 사회적/감정적 위축 또는 분리와 관련된 항목을 포함할 수 있다.

[0480] 스나이스-해밀턴 쾌락 척도(SHAPS)는 쾌락상실, 즉 쾌락을 느낄 수 없는 상태를 측정하는 14-항목 척도이다. 이 항목은 사회적 상호작용, 식품 및 음료, 감각적 경험, 및 관심/오락 도메인을 포괄한다. 2점 이하는 "정상" 점수를 구성하는 반면, 3점 이상은 "비정상" 점수로 정의된다. 각각의 항목은 강력히 반대, 반대, 동의, 또는 강력히 동의의 4가지 반응이 있다. 두 "반대" 반응은 1점을 받고, 두 "동의" 반응은 0점을 받는다. 따라서 최종 점수는 0-14점 범위이다. SHAPS는 적절한 구성 타당성 및 만족스러운 시험-재시험 신뢰도를 가지고 있다. 높은 내적 일관성도 보고되었다. SHAPS는 우울증에서 쾌락상실을 측정하기 위해 사용되었지만, 다른 환자 그룹에서 쾌락상실을 평가하는 데에도 자주 사용된다.

[0481] 원칙적으로 SHAPS는 14개의 가상적으로 공식화된 항목으로 지난 며칠 동안의 쾌락 톤을 측정한다. 그러나 항목의 가상적 성질로 인해 더 빠른 평가 시점에 적절한 더 짧은 회상 기간이 적용될 수도 있다.

[0482] 대안적으로 또는 부가적으로, 취미, 식품/음료, 사회적 활동 및 감각적 경험의 네 가지 도메인에 걸쳐 관심, 동기, 노력, 완성 쾌락을 측정하는 차원 쾌락상실 평가 척도(DARS)가 쾌락상실 평가에 사용될 수 있다. 이는 현재 상태의 쾌락상실을 평가하는 17개 항목을 포함한다. DARS는 0(전혀 아님)에서 4(매우 많음)까지의 5점 리커트 척도로 평가되며, 값이 높을수록 쾌락상실이 적음을 표시한다. 모든 항목은 0-68점 범위의 총점으로 합산된다. 취미(4개 항목, 합계 점수 0-16), 식품/음료(4개 항목, 합계 점수 0-16), 사회적 활동(4개 항목, 합계 점수 0-16) 및 감각적 경험(5개 항목, 합계 점수 0-20)의 네 가지 쾌락 도메인 각각에 대해 참여자는 자신이 가장 좋아하는 예를 두세 개 제시하도록 요청받는다.

[0483] DSM-5 인격 시험(PID-5) - 성인은 18세 이상 성인을 대상으로 한 220-항목 자가 평가 인격 특성 평가 척도이다. 쾌락상실, 불안, 주의 끌기, 냉정함, 사기성, 우울함, 주의 산만, 기행, 감정적 불안정성, 허세, 적대감, 충동성, 친밀감 회피, 무책임함, 조작성, 지각 조절장애, 고집, 제한된 정서, 엄격한 완벽주의, 위험 감수, 분리 불안, 복종, 의심, 특이한 믿음 및 경험, 그리고 인내를 포함하는 25개 인격 특성 측면을 평가하며, 각각의 특성 측면은 4 내지 14개 항목으로 구성된다.

[0484] 특성 측면 쾌락상실은 항목 1, 23, 26, 30R, 124, 155R, 157, 189를 함유하고(역점수 평가 항목은 문자 "R"로 표시됨), 특성 측면 위축은 항목 10, 20, 75, 82, 136, 146, 147, 161, 182, 186을 함유하고, 특성 측면 친밀성 회피는 항목 89, 97R, 108, 120, 145, 203을 함유한다. 이 세 가지 특성 측면이 조합되어 분리로 지정되는

더 광범위한 특성 도메인을 산출할 수 있다.

- [0485] 측정은 임상의를 방문하기 전에 개인이 완료한다. 각각의 항목은 개인에게 항목이 자신을 전반적으로 얼마나 잘 설명하는지 평가하도록 요구한다.
- [0486] 측정의 각각의 항목은 4점 척도로 평가된다. 항목에 대한 반응 범주는 0=매우 거짓 또는 종종 거짓; 1=때때로 또는 다소 거짓; 2=때때로 또는 다소 참; 3=매우 참 또는 종종 참이다. 항목 7, 30, 35, 58, 87, 90, 96, 97, 98, 131, 142, 155, 164, 177, 210 및 215의 경우, 척도 점수 계산에 들어가기 전에 항목은 역코딩된다.
- [0487] 각 특성 측면 내 항목의 점수가 합산되어 적절한 원측면 점수 상자에 입력되어야 한다. 또한 임상의를 각각의 측면 및 도메인에 대한 평균 점수를 계산하여 사용하도록 요청받는다. 평균 점수는 전체 점수뿐만 아니라 각 도메인의 점수를 4점 척도로 낮추어, 임상이가 관찰된 규범과 관련하여 개인의 인격 기능장애를 사고할 수 있도록 한다. 평균 측면 점수는 원측면 점수를 측면의 항목 수로 나누어 계산된다(예를 들어, "쾌락상실" 측면 내의 모든 항목이 "때때로 또는 다소 참"으로 평가되는 경우, 평균 측면 점수는 $16/8 = 2$ 가 되어, 중등도 쾌락상실을 표시함). 평균 도메인 점수는 특정 도메인에 주로 기여하는 3개 측면 점수를 합산한 다음 평균내어 계산된다. 예를 들어 쾌락상실, 친밀감 회피 및 위축(주로 분리를 색인화하는 척도)에 대한 평균 측면 점수가 모두 2인 경우, 이러한 점수의 합은 6이 되고 평균 도메인 점수는 $6/3 = 2$ 가 된다. 더 높은 평균 점수는 특정 인격 특성 측면 또는 도메인에서 더 큰 기능장애를 표시한다.
- [0488] 한 측면이나 영역에서 높은 점수는 돌봄을 받는 개인에 대한 심각하고 문제가 되는 영역을 표시하며, 추가적인 평가, 치료 및 추적이 필요할 수 있다.
- [0489] **휴식 상태 네트워크와 사회적/감정적 위축 또는 분리**
- [0490] 뇌 과정은 기능적 자기 공명 영상화(fMRI)로 연구될 수 있다. 뇌 활동은 혈류와 관련되며, 상이한 뇌 영역 간 자발적 혈중 산소 수준 의존적(BOLD) 신호 변동의 시간적 상관관계가 측정될 수 있다.
- [0491] 뇌의 기능적 이미지는 몇 분에 걸쳐 획득된다. 뇌에 걸쳐 저주파 BOLD 신호 진동 패턴이 관찰된다. 이 자발적 신호의 분해는 상관관계가 있는 및 상관관계가 없는 변동을 갖는 분포된 영역을 드러낸다.
- [0492] 이런 방식으로, 휴식 상태 fMRI는 임의의 명확한 인지 과제가 없는 경우(즉, 휴식 시) 조율된 활동을 나타내는 공간적으로 독특한 뇌 영역의 집합인 대규모 기능적 네트워크, 소위 휴식 상태 네트워크(RSN)를 특성규명하기 위해 사용될 수 있다. 신호 변이의 일관된 패턴을 가진 뇌 영역의 네트워크를 특성규명하는 관찰된 패턴을 휴식 상태 네트워크(RSN)라고 한다.
- [0493] 주로 과제 fMRI 실험에서 확인된 휴식 상태 네트워크와 활성화 패턴 간 공간적 유사성에 기반하여 상이한 휴식 상태 네트워크가 확인되고 명명되었다.
- [0494] 따라서 휴식 상태 fMRI는 뇌의 내재적 기능적 조직을 평가하기 위해 사용될 수 있다. 휴식 상태 네트워크는 주의, 기억, 인지 제어, 기본 모드, 운동 및 감각 시스템의 측면에 대해 특성규명되었다.
- [0495] RSN은 복잡한 뇌 기능의 다양한 측면을 담당하는 것으로 나타났으며, 이러한 연결성 네트워크는 다양한 질환 상태에서 손상됨이 확인되었다. 특정 형태의 사회적/감정적 위축 또는 분리를 포함하는 이러한 질환 상태는 특정 휴식 상태 네트워크 내에서 및/또는 하나 이상의 추가 휴식 상태 네트워크의 하나 이상의 영역 간에 변경된 기능적 연결성과 관련된다.
- [0496] RSN의 변경은 쾌락상실에도 관여하며, 이는 사회적/감정적 위축 또는 분리의 하나의 핵심 측면이다. 더 구체적으로, 쾌락상실은 시각 네트워크 과연결성 및 시각 네트워크, 등쪽 주의 네트워크(DAN) 및 기본 모드 네트워크(DMN)의 확장과 관련된다. 쾌락상실에는 DMN, 돌출, DAN, 신체운동 및 시각 네트워크 중 네트워크 간 연결성 감소가 관여된다.
- [0497] 또한 성인 정신병의 감정적 분리는 등쪽 DMN의 구조적 이상과 관련된다. 등쪽 DMN은 정신병과 관련된 기능 때문에 그 발생에서 특히 관심을 받고 있다. 구체적으로, 등쪽 DMN 및 그것이 연결하는 영역(내측 전전두엽 피질 및 후대상 피질(PCC))은 정서적, 사회적 및 도덕적 처리를 뒷받침한다. 성인 정신병에서, 등쪽 DMN 내의 미세구조 이상은 장애를 정의하는 정서적 및 대인관계 차이에 연관된다.
- [0498] 따라서 사회적/감정적 위축 또는 분리를 겪는 환자는 건강한 연령-일치 대조군과 비교될 때 RSN 내에서 및/또는 RSN 간에 변경된 기능적 연결성을 나타낸다. 변경은 DMN, 돌출, DAN, 신체운동 및 시각 네트워크 내에서 및/또는 간에 관찰된다.

- [0499] 많은 경우, 사회적/감정적 위축 또는 분리에 관여하는 RSN은 우울증 에피소드를 특징으로 하는 장애와 같은 정신 또는 신경계 장애, 예를 들어 주요 우울증 장애(MDD), 양극성 I 장애 및 양극성 II 장애와 같은 양극성 장애(BD), 산후 우울증(PPD), 계절성 정서 장애 및 지속성 우울증 장애; 불안 장애, 예를 들어 범불안 장애(GAD) 및 사회 불안 장애(SAD); 강박 및 관련 장애, 예를 들어 강박 장애(ODC) 및 신체 형태이상 장애(BDD); 외상 후 스트레스 장애(PTSD); 통증 장애, 예를 들어 만성 통증 및 섬유근육통; 항정신성 물질 사용으로 인한 정신 및 행동 장애, 예를 들어 물질 사용 장애(SUD); 정신병 장애, 예를 들어 정신분열증; 치매, 예를 들어 알츠하이머 치매(AD); 루이소체 치매(DLB); 혈관성 치매 및 전두측두 치매(FTD); 파킨슨병(PD); 섭식 장애; 자폐 스펙트럼 장애(ASD); 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD); 및 인격 장애, 예를 들어 분열형 인격 장애 및 경계성 인격 장애(BPD)에 의해 영향을 받는다.
- [0500] 사회적/감정적 위축 또는 분리에 관여하는 휴식 상태 네트워크는 또한 외상성 뇌 손상(TBI)과 같은 특정 의학적 건강 병태의 결과인 정신 또는 신경계 병태에 의해 영향을 받는다.
- [0501] 사회적/감정적 위축 또는 분리에 관여하는 휴식 상태 네트워크는 수면 장애, 예를 들어 불면증에 의해 영향을 받는다. 사실, 사회적/감정적 위축 또는 분리 및 수면 장애는 상관관계가 있다.
- [0502] **사회적/감정적 위축 또는 분리 및 정신 또는 신경계 장애의 치료**
- [0503] 본 발명에 따르면, 정신 장애 또는 신경계 장애를 겪는 환자에서 발생하는 사회적/감정적 위축 또는 분리가 치료될 수 있다. 또한, 수면 장애, 예를 들어 불면증을 겪는 환자에서 발생하는 사회적/감정적 위축 또는 분리가 치료될 수 있다.
- [0504] 상기 상세히 기재된 바와 같은 또 다른 병태와 관련된 사회적/감정적 위축 또는 분리를 겪는 환자에서, 본 발명에 따라 사회적/감정적 위축 또는 분리를 치료하면 사회적/감정적 위축 또는 분리와 관련된 병태의 개선을 야기한다.
- [0505] 본 발명에 따른 치료는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 투여에 의한 것이다.
- [0506] 환자에게 투여되는 5-MeO-DMT는 휴식 상태 네트워크 내에서 및/또는 간에 확립된 기능적 연결성 패턴을 손상시킨다. 이러한 손상은 네트워크가 재연결됨에 따라 병리적인 연결 불량 연결의 재설정을 야기한다. 새롭고 건강한 기능적 연결이 지속적인 효과와 함께 확립된다.
- [0507] 따라서 본 발명에 따르면, 본원에 기재된 바와 같은 치료법에 의해 이러한 네트워크에 영향을 미치는 것은 사회적/감정적 위축 또는 분리 및 치료되는 환자가 정신 장애 또는 신경계 장애를 겪는 경우, 또한 해당 장애; 치료되는 환자가 수면 장애, 예를 들어 불면증을 겪는 경우, 또한 수면 장애, 예를 들어 불면증의 개선을 야기할 것이다.
- [0508] 사회적/감정적 위축 또는 분리를 겪는 환자에서 5-MeO-DMT의 임상 적용을 더욱 뒷받침하기 위해, 본 발명자들은 정신 장애로 인해 치료되는 환자에서 5-MeO-DMT 사용과 관련된 임상 데이터를 평가하였고 다른 장애를 갖는 환자에서도 전형적으로 관찰되는 사회적/감정적 위축 또는 분리의 특정 개선을 주지했다.
- [0509] 이 데이터는 치료 저항성 우울증(TRD, 또한 아래의 실시예 섹션 참고)으로 진단된 환자의 치료에서 5-MeO-DMT의 사용을 조사하는 최근 완료된 임상 시험으로부터 나온 것이다. TRD는 특정 병태지만, 본 발명자들은 아래에서 상세히 논의된 바와 같이, 시험에서 이루어진 특정 임상 관찰이 사회적/감정적 위축 또는 분리와 관련되는 다른 병태에 대한 치료를 고안하기 위해 관련이 있는 것으로 결정했다.
- [0510] 임상 시험에서 5-MeO-DMT는 흡입을 통해 투여되었다(아래 실시예 섹션에서 더 상세히 기재됨). 환자는 상이한 그룹으로 배정되었다. 본 발명의 맥락에서, 단일 12 mg 용량을 수여받은 그룹 및 환자 보고 환자 경험의 강도에 따라, 1일 내에 여러 증량 용량(6 mg, 12 mg 및 18 mg)을 허용하는, 하루-내 개별화된 투약 요법(IDR)을 거친 그룹이 관심 대상이다.
- [0511] 수집된 데이터는 몽고메리-오스버그 우울증 평가 척도(MADRS) 및 간략 정신과 평가 척도(BPRS)를 포함하는 몇몇 척도에 대한 치료된 환자의 평가를 포함한다. 시험의 초점은 전반적 MADRS 점수의 개선을 통해 치료 유효성을 실증하는 것이었지만, 본 발명자들은 다양한 평가 척도에 포함되는 항목에 초점을 맞추었고 사회적/감정적 위축 또는 분리와 관련된 항목과 같은 특정 하위점수 항목은 사회적/감정적 위축 또는 분리가 기본 모드 네트워크, 돌출, 등쪽 주의, 신체운동 및 시각 네트워크 내에서 및/또는 간에 유사하게 변경된 기능적 연결성에 기반하는 다른 병태와 관련이 있음을 주지하였다.

- [0512] 모집된 코호트 내의 여러 환자가 상당한 개선을 보였으며, 이는 5-MeO-DMT가 이러한 증상을 나타내는 환자를 치료하는 데 적합한 화합물이라는 본 발명자들의 발견을 확인시켜 주는 결과이다.
- [0513] 특히, 5-MeO-DMT의 투여에 의해 치료될 수 있는 측면은 사회적/감정적 위축 또는 분리, 특히 쾌락상실, 감정적 위축 및/또는 정서적 침체이다. 추가로 치료되는 측면은 사회적 관여 감소이다. 5-MeO-DMT는 환자에게 투여되어 상기 환자에서 사회적/감정적 위축 또는 분리, 특히 쾌락상실, 감정적 위축 및/또는 정서적 침체를 감소시키거나 제거할 수 있다. 또한, 사회적 관여 감소가 개선된다, 즉 감소되거나 제거된다.
- [0514] 사회적/감정적 위축 또는 분리와 특히 관련이 있는 MADRS 척도 항목 "**감각 불능**"은 주변 또는 일반적으로 즐거움을 주는 활동에 대한 관심이 감소된 주관적 경험을 나타낸다. 상황이나 사람에게 적절한 감정으로 반응하는 능력이 감소된다.
- [0515] 0점은 주변 및 다른 사람에 대한 정상적인 관심을 표시하고, 2점은 일반적인 관심을 즐길 수 있는 능력 감소를 표시한다. 주변에 대한 관심을 잃고 친구 및 지인에 대한 감각을 잃은 경우 4점이 부여된다. 6점은 감정적으로 마비되고, 분노, 슬픔 또는 즐거움을 느낄 수 없으며, 가까운 친척 및 친구에 대한 감각을 완전히 또는 심지어 고통스럽게 느끼지 못하는 경험을 반영한다.
- [0516] 개별화된 투약 요법을 수여받은 연구 그룹에서 모든 8명의 환자에 걸친 MADRS 항목 "**감각 불능**"에 대한 집계 점수는 기준선에서 36점이었다. 2시간 후에는 24점 또는 67%의 개선에 해당하는 12점으로 감소되었다. 치료 1일 후에는 34점 또는 94%의 개선에 해당하는 2점으로 감소되었다. 치료 7일 후에는 30점 또는 83%의 개선에 해당하는 6점으로 감소되었다.
- [0517] 12 mg 그룹에서 모든 4명의 환자에 걸친 MADRS 항목 "**감각 불능**"에 대한 집계 점수는 기준선에서 16점이었다. 2시간 후에는 7점 또는 44%의 개선에 해당하는 9점으로 감소되었다. 치료 1일 후에는 15점 또는 94%의 개선에 해당하는 1점으로 감소되었다. 치료 7일 후에는 15점 또는 94%의 개선에 해당하는 1점으로 감소되었다.
- [0518] 사회적/감정적 위축 또는 분리와 특히 관련이 있는 BPRS 척도 항목은 "**감정적 위축**" 및 "**둔화된 정서**"이다.
- [0519] BPRS 항목 "**감정적 위축**"은 인터뷰 상황 동안 환자가 감정적으로 관계를 맺는 능력의 결핍과 관련된다. 가능한 점수는 다음과 같다:
- [0520] 1 - 감정적 위축 없음.
- [0521] 2 - 매우 경도. 가끔씩 상대방에게 의견을 말하지 못하거나, 가끔씩 집착하는 것으로 보이거나, 어색하게 미소를 짓는 것으로 나타나는 등 감정적 관여가 부족하지만, 대부분의 시간 동안 인터뷰어와 자연스럽게 관여함.
- [0522] 3 - 경도. 눈에 띄게 상대방에게 의견을 말하지 못하거나, 집착하는 것으로 보이거나, 따뜻함이 부족한 것으로 나타나는 등 감정적 관여가 부족하지만, 인터뷰어가 접근하면 반응함.
- [0523] 4 - 중등도. 대상체가 반응에 정성들이지 않고, 눈을 마주치지 못하며, 인터뷰어가 들고 있는지 신경 쓰지 않는 듯하거나, 정신병 자료에 집착해 있을 수 있기 때문에 인터뷰에 감정적 접촉이 많이 나타나지 않음.
- [0524] 5 - 중등도로 중증. "4"와 동일하지만 인터뷰 대부분에서 감정적 접촉이 나타나지 않음.
- [0525] 6 - 중증. 감정적 관여를 적극적으로 피함. 자주 반응하지 않거나 예/아니오로 반응함(단순히 학대 망상 때문이 아님). 최소 정서로만 반응함.
- [0526] 7 - 매우 중증. 감정적 관여를 지속적으로 피함. 반응하지 않거나 예/아니오로 반응함(단순히 학대 망상 때문이 아님). 인터뷰 동안 나갈 수 있거나 아예 반응하지 않음.
- [0527] BPRS 항목 "**감정적 위축**"에 대한 집계 점수는 기준선에서 13점이었다. 3시간 후에는 5점 또는 38%의 개선에 해당하는 8점으로 감소되었다. 치료 1일 후에는 5점 또는 38%의 개선에 해당하는 8점으로 감소되었다. 치료 7일 후에는 5점 또는 38%의 개선에 해당하는 8점으로 감소되었다.
- [0528] 12 mg 그룹에서 BPRS 항목 "**감정적 위축**"에 대한 집계 점수는 기준선에서 13점이었다. 3시간 후에는 2점 또는 15%의 개선에 해당하는 11점으로 감소되었다. 치료 1일 후에는 5점 또는 38%의 개선에 해당하는 8점으로 감소되었다. 치료 7일 후에는 7점 또는 54%의 개선에 해당하는 6점으로 감소되었다.
- [0529] BPRS 항목 "**둔화된 정서**"는 얼굴, 목소리, 및 몸짓의 감정적 표현 범위 제한뿐만 아니라 괴로운 주제를 논의할 때에도 현저한 무관심이나 무표정과 관련된다. 가능한 점수는 다음과 같다:

- [0530] 1 - 둔화된 정서 없음.
- [0531] 2 - 매우 경도. 감정 범위가 약간 억제되거나 쌀쌀하지만 정상적인 범위 내에 있는 적절한 얼굴 표정과 음성 톤을 보임.
- [0532] 3 - 경도. 감정 범위가 전반적으로 감소, 억제되거나 쌀쌀하며, 자발적이고 적절한 감정적 반응이 많지 않음. 음성 톤이 약간 단조로움.
- [0533] 4 - 중등도. 감정 범위가 눈에 띄게 감소되고, 환자가 감정을 나타내거나 미소 짓지 않거나, 가끔씩만 괴로운 주제에 반응함. 음성 톤이 단조롭거나 자발적인 움직임이 눈에 띄게 감소함. 감정이나 몸짓을 보여준 후 보통 침체된 정서로 돌아감.
- [0534] 5 - 중등도로 중증. 감정 범위가 매우 감소되고, 환자가 감정을 나타내거나 미소 짓지 않거나, 고통스러운 주제에 최소로만 반응하고, 몸짓이 거의 없고, 얼굴 표정이 자주 바뀌지 않음. 음성 톤이 대부분의 시간 동안 단조로움.
- [0535] 6 - 중증. 감정 범위나 표현이 매우 적음. 대부분의 시간 동안 발화 및 몸짓이 기계적임. 얼굴 표정이 변하지 않음. 대부분의 시간 동안 음성 톤이 단조로움.
- [0536] 7 - 매우 중증. 감정 범위나 표현력이 거의 없고, 움직임이 뻣뻣함. 음성 톤이 항상 단조로움.
- [0537] BPRS 항목 "둔화된 정서"에 대한 집계 점수는 기준선에서 15점이었다. 3시간 후에는 4점 또는 27%의 개선에 해당하는 11점으로 감소되었다. 치료 1일 후에는 7점 또는 47%의 개선에 해당하는 8점으로 감소되었다. 치료 7일 후에는 7점 또는 47%의 개선에 해당하는 8점으로 감소되었다.
- [0538] 12 mg 그룹에서 BPRS 항목 "둔화된 정서"에 대한 집계 점수는 기준선에서 11점이었다. 3시간 후에는 3점 또는 27%의 개선에 해당하는 8점으로 감소되었다. 치료 1일 후에는 5점 또는 45%의 개선에 해당하는 6점으로 감소되었다. 치료 7일 후에는 6점 또는 55%의 개선에 해당하는 5점으로 감소되었다.
- [0539] 따라서 사회적/감정적 위축 또는 분리와 특히 관련이 있는 척도 항목, 즉 "감각 불능"(MADRS), "감정적 위축"(BPRS) 및 "둔화된 정서"(BPRS)의 점수가 현저히 개선된다. 본 발명자들은 5-MeO-DMT가 환자, 특히 정신 장애 또는 신경계 장애 또는 수면 장애(예를 들어, 불면증)를 겪는 환자의 사회적/감정적 위축 또는 분리를 치료하기 위해 사용될 수 있다고 결론지었다.
- [0540] 따라서 본 발명에 따르면, 사회적/감정적 위축 또는 분리를 겪는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이용하여 치료하면 사회적/감정적 위축 또는 분리를 감소시키거나 제거한다.
- [0541] **부정적 사고**
- [0542] 비판, 무가치감, 무력감과 희망없음, 그리고 병적이고 과도하거나 부적절한 죄책감과 같은 증상은 여기에서 부정적 사고로 함께 클러스터링된다.
- [0543] 무력감 및 절망감(단순히 무력감과 절망감으로도 지칭됨)은 미래에 대한 주관적 비판 또는 우울한 느낌, 대처 불능, 또는 통제력 상실감을 특징으로 한다. 환자가 이러한 감각을 갖지 않는 경우 무력감과 절망감이 없다. 무력감과 절망감은 평소처럼 대처할 수 없다는 또는 비판적인 가끔씩의 가벼운 감각이 있는 경우 경도이고; 환자가 종종 대처할 수 없다고 느끼거나 때때로 해소되는 상당한 무력감 또는 절망감을 갖는 경우 중등도이고; 또는 현저하고 지속적인 비판, 무력감 또는 절망감이 있는 경우 중증이다.
- [0544] 무가치감(단순히 무가치감으로도 지칭됨)은 자신의 가치나 자존감이 감소했다는 주관적 감각이나 사고를 특징으로 한다. 환자가 이러한 감각을 갖지 않는 경우, 무가치감이 없다. 이는 경도, 즉 자존감이 약간 감소한 경우; 중등도, 즉 일부 무가치하다는 사고 및 자존감 감소 시; 또는 중증, 즉 현저하고 광범위하거나 지속적인 무가치감, 예를 들어, 다른 사람들이 자신 없이 더 잘 산다고 생각하고 긍정적인 속성을 이해할 수 없는 경우일 수 있다.
- [0545] 죄책 감각(단순히 죄책감으로도 지칭됨)은 실제 또는 상상한 과거 실수에 대한 자책, 실패 또는 후회에 대한 주관적 느낌을 특징으로 한다. 환자가 이러한 감각을 갖지 않는 경우 죄책감이 없다. 자존감이 약간 감소하거나 자가 비판이 증가한 경우에는 경도이고; 실패, 자가 비판, 대처 불능 또는 과거 실패와 다른 사람에게 미치는 영향에 대한 반추에 대해 상당히 사고하고; 과도하다고 인식할 수 있는 경우 중등도이고; 또는 현저하고 광범위하거나 지속적인 죄책감, 예를 들어 처벌을 받을 만하다는 감각의 경우 또는 과도하다고 명확하게 인식하지 못

하는 경우 중증이다.

- [0546] 부정적 사고는 정신 장애 또는 신경계 장애 또는 일부 다른 의학적 병태와 연관될 수 있다.
- [0547] 부정적 사고를 야기하거나 이와 관련된 정신 또는 신경계 장애는 우울증 에피소드를 특징으로 하는 장애, 예를 들어 주요 우울증 장애(MDD), 양극성 I 장애 및 양극성 II 장애와 같은 양극성 장애(BD), 산후 우울증(PPD), 계절성 정서 장애 및 지속성 우울증 장애; 불안 장애, 예를 들어 범불안 장애(GAD) 및 사회 불안 장애(SAD); 강박 및 관련 장애, 예를 들어 강박 장애(OCD) 및 신체 형태이상 장애(BDD); 외상 후 스트레스 장애(PTSD); 통증 장애, 예를 들어 만성 통증; 향정신성 물질 사용으로 인한 정신 및 행동 장애, 예를 들어 물질 사용 장애(SUD); 정신병 장애, 예를 들어 정신분열증; 치매, 예를 들어 알츠하이머 치매(AD); 섭식 장애; 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD); 인격 장애, 예를 들어 분열형 인격 장애 및 경계성 인격 장애(BPD)를 포함한다.
- [0548] 부정적 사고는 수면 장애, 예를 들어 불면증을 겪는 환자에서도 발생할 수 있다.
- [0549] 부정적 사고는 외상성 뇌 손상(TBI)을 포함하는 관련된 정신 또는 신경계 질환을 야기하는 의학적 건강 병태를 겪는 환자에서도 발생할 수 있다.
- [0550] **부정적 사고 측정**
- [0551] 무가치감, 무력감과 절망감, 및 죄책감과 같은 부정적 사고 또는 이의 개별 측면은 설문지 또는 척도와 같은 상이한 기구에 의해 평가될 수 있다.
- [0552] 설문지는 환자 자신, 간병인 또는 설문지를 시행하는 임상주의 관찰에 기반하여 환자의 정신 상태를 평가한다. 환자가 특정 정신 또는 신경계 장애를 겪는지 평가하기 위해 사용되는 설문지는 부정적 사고와 관련된 항목을 포함할 수 있다.
- [0553] 부정적 사고의 관련이 있는 측면을 평가하는 기구는 예를 들어 수치심 및 죄책감 상태 척도(SSGS), 긍정적 및 부정적 영향 일정 - 확장형(PANAS-X) 또는 희망 상태 척도(SHS)를 포함한다.
- [0554] 수치심 및 죄책감 상태 척도(SSGS)는 순간적(상태적) 수치심 및 죄책감 경험의 자가 평가 척도이다. 이는 수치심 및 죄책감 하위척도의 두 가지 하위척도를 포함한다. 수치심 하위척도는 항목 1, 3, 5, 7, 9를 포함한다. 죄책감 하위척도는 항목 2, 4, 6, 8, 10을 포함한다. 모든 항목은 긍정적인 방향으로 점수평가되며 5점 리커트 척도로 평가된다. 이는 환자가 지금 어떻게 느끼고 있는지 설명할 수도 있고 설명하지 않을 수도 있는 일부 진술을 함유한다. 점수가 높을수록 수치심이나 죄책감이 더 강렬함을 표시한다.
- [0555] 긍정적 및 부정적 영향 일정 - 확장형(PANAS-X)은 PANAS의 60-항목 확장 버전이다. PANAS-X는 11개의 특정 영향: 두려움, 슬픔, 죄책감, 적대감, 수줍음, 피로, 놀라움, 유쾌함, 자신감, 주의력, 및 평온함을 측정한다. 따라서 PANAS-X는 두 가지 상이한 수준에서 기분 측정을 제공한다. 기본적인 부정적 감정 척도는 두려움, 적대감, 죄책감, 및 슬픔인 반면, 죄책감 척도는 6가지 항목: 죄책감, 부끄러움, 비난받을 만함, 자신에게 화가 남, 자가 혐오감, 자신에게 불만족스러움을 포괄한다. 각각의 답변은 1= 매우 약간 또는 전혀 아님, 2= 약간, 3= 적당히, 4= 상당히, 5= 매우로 점수평가되어야 한다. 그러나 더 심각한 시간 제약에 직면한 조사자는 자신의 연구와 가장 관련이 높은 척도만 선택하여 평가할 수 있다.
- [0556] 죄책감이 더 강렬할수록 죄책감 척도에서 더 높은 점수로 반영된다.
- [0557] PANAS-X는 간단하고 시행하기 쉽다. 대부분의 대상체는 전체 60개 항목 일정을 10분 이하에 완료한다. 이 척도는 상이한 감각 및 감정을 설명하는 여러 단어와 구문으로 구성되어 있다. 환자가 지난 몇 주 동안 이런 식으로 느낀 정도가 표시되어야 하지만, PANAS-X 척도의 특성 점수는 "현재", "오늘", 및 "지난 며칠" 동안을 포함하여 시간이 지남에 따라 안정적인 것으로 확인되어, 적절한 더 짧은 회상 기간이 적용될 수 있음을 표시한다.
- [0558] 희망 상태 척도(SHS)는 반응자가 자신의 "지금" 상태에 대해 스스로 설명하는 3개의 에이전시 및 3개의 경로 항목이 있다. 에이전시 하위척도 점수는 원하는 목표에 도달하기 위해 경로를 사용할 수 있는 인식된 능력과 관련된 항목 2, 4, 및 6을 합산하여 유도되며; 경로 하위척도 점수는 목표를 달성하기 위한 가능한 방법을 확인하는데 사용되는 사고와 관련된 항목 1, 3, 및 5를 더하여 유도된다. 희망 상태 척도의 총점은 3개의 에이전시 및 3개의 경로 항목을 합산하여 유도된다. 점수는 6에서 48까지의 범위일 수 있으며, 더 큰 희망은 이 척도에서 더 높은 점수로 반영된다.
- [0559] 부정적 사고 또는 이의 측면은 HAM-D, MADRS, BPRS 또는 BDRS와 같은 다른 척도에서도 반영되며, 이의 관련이 있는 항목은 부정적 사고 또는 이의 측면의 평가에 공통적으로 적용될 수 있다.

[0560] 휴식 상태 네트워크 및 부정적 사고

[0561] 뇌 과정은 기능적 자기 공명 영상화(fMRI)로 연구될 수 있다. 뇌 활동은 혈류와 관련되며, 상이한 뇌 영역 간 자발적 혈중 산소 수준 의존적(BOLD) 신호 변동의 시간적 상관관계가 측정될 수 있다.

[0562] 뇌의 기능적 이미지는 몇 분에 걸쳐 획득된다. 뇌에 걸쳐 저주파 BOLD 신호 진동 패턴이 관찰된다. 이 자발적 신호의 분해는 상관관계가 있는 및 상관관계가 없는 변동을 갖는 분포된 영역을 드러낸다.

[0563] 이런 방식으로, 휴식 상태 fMRI는 임의의 명확한 인지 과제가 없는 경우(즉, 휴식 시) 조율된 활동을 나타내는 공간적으로 독특한 뇌 영역의 집합인 대규모 기능적 네트워크, 소위 휴식 상태 네트워크(RSN)를 특성규명하기 위해 사용될 수 있다. 신호 변이의 일관된 패턴을 가진 뇌 영역의 네트워크를 특성규명하는 관찰된 패턴을 휴식 상태 네트워크(RSN)라고 한다.

[0564] 주로 과제 fMRI 실험에서 확인된 휴식 상태 네트워크와 활성화 패턴 사이의 공간적 유사성에 기반하여 상이한 휴식 상태 네트워크가 확인되고 명명되었다.

[0565] 따라서 휴식 상태 fMRI는 뇌의 내재적 기능적 조직을 평가하기 위해 사용될 수 있다. 휴식 상태 네트워크는 주의, 기억, 인지 제어, 기본 모드, 운동 및 감각 시스템의 측면에 대해 특성규명되었다.

[0566] RSN은 복잡한 뇌 기능의 다양한 측면을 담당하는 것으로 나타났으며, 이러한 연결성 네트워크는 다양한 질환 상태에서 손상되는 것으로 확인되었다. 특정 형태의 부정적 사고를 포함하는 이러한 질환 상태는 특정 휴식 상태 네트워크 내에서 및/또는 하나 이상의 추가 휴식 상태 네트워크의 하나 이상의 영역 간에 변경된 기능적 연결성과 관련된다.

[0567] 주요 우울증 장애(MDD)는 대체로 높은 수준의 부정적 감정 및 낮은 수준의 긍정적 감정을 특징으로 하는 장애이다. 더 구체적으로, 희망과 같은 긍정적 감정의 낮은 수준은 높은 절망 수준, 및 높은 죄책감과 같은 부정적 감정 수준을 의미한다. MDD는 rs-fMRI 분야에서 연구의 초점이 되어 MDD가 광범위한 네트워크 기능장애를 특징으로 하는 장애임을 표시하였다. 이 기능장애는 주로 네트워크 및 감정 조절과 관련된 영역에서 확인되었다. 이는 기본 모드 네트워크(DMN), 돌출 네트워크, 정서 네트워크, 및 전전두엽 피질을 포함한다. 따라서 부정적 사고의 상이한 측면은 비정상적인 휴식 상태 네트워크와 관련될 수 있다.

[0568] 휴식 상태 네트워크의 연결성 기능장애가 또한 좌측 실행 제어 네트워크 및 전방 돌출 네트워크와 배쪽 기본 모드 네트워크의 변경된 연결성을 포함하는 반복적인 부정적 사고(RNT)를 갖는 환자에 대해 보고되었다.

[0569] 따라서 부정적 사고를 겪는 환자는 건강한 연령-일치 대조군과 비교될 때 휴식 상태 네트워크 내에서 및/또는 간에 변경된 기능적 연결성을 나타낸다. 변경은 적어도 기본 모드 네트워크, 실행 제어 네트워크, 돌출 네트워크, 정서 네트워크 및 전전두엽 피질 내에서 및/또는 간에 관찰된다.

[0570] 많은 경우, 부정적 사고에 관여하는 RSN은 우울증 에피소드를 특징으로 하는 장애와 같은 정신 또는 신경계 장애, 예를 들어 주요 우울증 장애(MDD), 양극성 I 장애 및 양극성 II 장애와 같은 양극성 장애(BD), 산후 우울증(PPD), 계절성 정서 장애 및 지속성 우울증 장애; 불안 장애, 예를 들어 범불안 장애(GAD) 및 사회 불안 장애(SAD); 강박 및 관련 장애, 예를 들어 강박 장애(OCD) 및 신체 형태이상 장애(BDD); 외상 후 스트레스 장애(PTSD); 통증 장애, 예를 들어 만성 통증; 항정신성 물질 사용으로 인한 정신 및 행동 장애, 예를 들어 물질 사용 장애(SUD); 정신병 장애, 예를 들어 정신분열증; 치매, 예를 들어 알츠하이머 치매(AD); 섭식 장애; 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD); 인격 장애, 예를 들어 분열형 인격 장애 및 경계성 인격 장애(BPD)에 의해 영향을 받는다.

[0571] 부정적 사고에 관여하는 휴식 상태 네트워크는 또한 외상성 뇌 손상(TBI)과 같은 특정 의학적 건강 병태의 결과인 정신 또는 신경계 병태에 의해 영향을 받는다.

[0572] 부정적 사고에 관여하는 휴식 상태 네트워크는 또한 수면 장애, 예를 들어 불면증에 의해 영향을 받는다. 사실, 부정적 사고 및 수면 장애는 상관관계가 있다.

[0573] 부정적 사고 및 정신 또는 신경계 장애의 치료

[0574] 본 발명에 따르면, 정신 장애 또는 신경계 장애를 겪는 환자에서 발생하는 부정적 사고가 치료될 수 있다. 또한, 수면 장애, 예를 들어 불면증을 겪는 환자에서 발생하는 부정적 사고가 치료될 수 있다.

[0575] 상기 상세히 기재된 바와 같은 또 다른 질환과 관련된 부정적 사고를 겪는 환자에서, 본 발명에 따른 부정적 사

고의 치료는 부정적 사고와 관련된 병태의 개선을 야기한다.

- [0576] 본 발명에 따른 치료는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 투여에 의한 것이다.
- [0577] 환자에게 투여되는 5-MeO-DMT는 휴식 상태 네트워크 내에서 및/또는 간에 확립된 기능적 연결성 패턴을 손상시킨다. 이러한 손상은 네트워크가 재연결됨에 따라 병리적인 연결 불량 연결의 재설정을 야기한다. 새롭고 건강한 기능적 연결이 지속적인 효과와 함께 확립된다.
- [0578] 따라서, 본 발명에 따르면, 본원에 기재된 바와 같은 치료법에 의해 이러한 네트워크에 영향을 미치는 것은 부정적 사고 및 치료되는 환자가 정신 장애 또는 신경계 질환을 겪는 경우, 또한 해당 질환; 치료되는 환자가 수면 장애, 예를 들어 불면증을 겪는 경우, 또한 수면 장애, 예를 들어 불면증의 개선을 야기할 것이다.
- [0579] 부정적 사고를 겪는 환자에서 5-MeO-DMT의 임상 적용을 더욱 뒷받침하기 위해, 본 발명자들은 정신 질환으로 인해 치료되는 환자에서 5-MeO-DMT 사용과 관련된 임상 데이터를 평가하였고 다른 장애를 갖는 환자에서도 전형적으로 관찰되는 부정적 사고의 특정 개선을 주지했다.
- [0580] 이 데이터는 치료 저항성 우울증(TRD; 또한 아래 실시예 섹션 참고)으로 진단된 환자의 치료에서 5-MeO-DMT의 사용을 조사하는 최근 완료된 임상 시험으로부터 나온 것이다. TRD는 특정 병태지만, 본 발명자들은 아래에서 상세히 논의된 바와 같이, 시험에서 이루어진 특정 임상 관찰이 부정적 사고와 관련된 다른 병태에 대한 치료를 고안하기 위해 관련이 있는 것으로 결정했다.
- [0581] 임상 시험에서, 5-MeO-DMT는 흡입을 통해 투여되었다(아래 실시예 섹션에서 더 상세히 기재됨). 환자는 상이한 그룹으로 배정되었다. 본 발명의 맥락에서, 단일 12 mg 용량을 수여받은 그룹 및 환자 보고 환자 경험의 강도에 따라, 1일 내에 여러 증량 용량(6 mg, 12 mg 및 18 mg)을 허용하는, 하루-내 개별화된 투약 요법(IDR)을 거친 그룹이 관심 대상이다.
- [0582] 수집된 데이터는 몽고메리-오스버그 우울증 평가 척도(MADRS) 및 간략 정신과 평가 척도(BPRS)를 포함하는 몇몇 척도에 대한 치료된 환자의 평가를 포함한다. 시험의 초점은 전반적 MADRS 점수의 개선을 통해 치료 유효성을 실증하는 것이었지만, 본 발명자들은 다양한 평가 척도에 포함되는 항목에 초점을 맞추었고 부정적 사고와 관련된 되는 항목과 같은 특정 하위점수 항목은 부정적 사고가 기본 모드 네트워크, 실행 제어 네트워크, 돌출 네트워크, 정서 네트워크 및 전전두엽 피질 내에서 및/또는 간에 유사하게 변경된 기능적 연결성에 기반하는 다른 병태와 관련이 있음을 주지하였다.
- [0583] 모집된 코호트 내의 여러 환자가 상당한 개선을 보였으며, 이는 5-MeO-DMT가 이러한 증상을 나타내는 환자를 치료하는 데 적합한 화합물이라는 본 발명자들의 발견을 확인시켜 주는 결과이다.
- [0584] 특히, 5-MeO-DMT의 투여에 의해 치료될 수 있는 측면은 부정적 사고, 특히 무가치감, 무력감과 절망감, 및/또는 죄책감이다. 5-MeO-DMT는 환자에게 투여되어 상기 환자에서 부정적 사고, 특히 무가치감, 무력감과 절망감, 및/또는 죄책감을 감소시키거나 제거할 수 있다.
- [0585] 부정적 사고와 특히 관련이 있는 MADRS 척도 항목은 "비관적 사고"로, 죄책감, 열등감, 자책, 죄악, 후회 및 과멸에 대한 사고를 나타낸다.
- [0586] 비관적 사고가 없는 경우 0점이 부여된다. 실패, 자책 또는 자기 비하에 대한 생각이 변동하는 경우 2점이다. 점수는 지속적인 자기 비난 또는 확실하지만 여전히 합리적인 죄책감 또는 죄에 대한 생각뿐만 아니라 환자가 미래에 대해 점점 더 비관적인 것을 의미한다. 과멸, 후회 또는 구원받을 수 없는 죄의 망상과 터무니없고 흔들리지 않는 자기 비난의 경우 6점이 부여된다.
- [0587] 개별화된 투약 요법을 수여받은 연구 그룹에서 모든 8명의 환자에 걸친 MADRS 항목 "비관적 사고"에 대한 집계 점수는 기준선에서 28점이었다.
- [0588] 2시간 후에는 21점 또는 75%의 개선에 해당하는 7점으로 감소되었다. 치료 1일 후에는 24점 또는 86%의 개선에 해당하는 4점으로 감소되었다. 치료 7일 후에는 25점 또는 89%의 개선에 해당하는 3점으로 감소되었다.
- [0589] 12 mg 그룹에서 모든 4명의 환자에 걸친 MADRS 항목 "비관적 사고"에 대한 집계 점수는 기준선에서 16점이었다. 2시간 후, 8점 또는 50%의 개선에 해당하는 8점으로 감소되었다. 치료 1일 후에는 9점 또는 56%의 개선에 해당하는 7점으로 감소되었다.
- [0590] 치료 7일 후에는 8점 또는 50%의 개선에 해당하는 8점으로 감소되었다.

- [0591] 부정적 사고와 특히 관련이 있는 BPRS 항목은 "죄책감"이다. 이 항목은 과거 행동에 대한 과도한 우려 또는 후회와 관련된다. 가능한 점수는 다음과 같다:
- [0592] 1 - 죄책감이 없음.
- [0593] 2 - 매우 경도. 누군가 또는 무언가에 실패한 것에 대해 우려하지만 집착하지는 않음. 사고를 다른 문제로 쉽게 옮길 수 있음.
- [0594] 3 - 경도. 누군가 또는 무언가에 실패한 것에 대해 우려하고 일부 집착함. 다른 사람들에게 죄책감을 표하는 경향이 있음.
- [0595] 4 - 중등도. 죄책감, 잘못된 것, 무언가를 하거나 하지 못함으로써 다른 사람을 다치게 한 것에 대한 과도한 집착이 있지만, 주의를 쉽게 다른 것으로 돌릴 수 있음.
- [0596] 5 - 중등도로 중증. 누군가 또는 무언가에 실패한 죄책감에 집착하고 주의를 다른 것으로 돌릴 수 있지만, 엄청난 노력이 필요함. 망상이 아님.
- [0597] 6 - 중증; 망상적 죄책감 또는 상황에 비해 매우 비합리적인 자책감. 중등도 집착이 존재함.
- [0598] 7 - 매우 중증. 상황에 비해 지나치게 망상적인 죄책감 또는 비합리적인 자책. 대상체는 죄책감에 매우 집착하며, 다른 사람에게 폭로하거나 망상에 따라 행동할 가능성이 높음.
- [0599] 개별화된 투약 요법을 수여받은 연구 그룹에서 모든 8명의 환자에 걸친 BPRS 항목 "죄책감"에 대한 집계 점수는 기준선에서 34점이었다.
- [0600] 3시간 후에는 20점 또는 59%의 개선에 해당하는 14점으로 감소되었다. 치료 1일 후에는 23점 또는 68%의 개선에 해당하는 11점으로 감소되었다. 치료 7일 후에는 24점 또는 71%의 개선에 해당하는 10점으로 감소되었다.
- [0601] 12 mg 그룹에서 모든 4명의 환자에 걸친 BPRS 항목 "죄책감"에 대한 집계 점수는 기준선에서 18점이었다.
- [0602] 3시간 후에는 9점 또는 50%의 개선에 해당하는 9점으로 감소되었다. 치료 1일 후에는 13점 또는 72%의 개선에 해당하는 5점으로 감소되었다. 치료 7일 후에는 13점 또는 72%의 개선에 해당하는 5점으로 감소되었다.
- [0603] 따라서 부정적 사고와 특히 관련이 있는 MADRS 척도 항목 "비관적 사고"의 점수는 BPRS 항목 "죄책감"의 점수와 마찬가지로 현저히 개선된다. 본 발명자들은 5-MeO-DMT가 환자, 특히 정신 장애 또는 신경계 장애 또는 수면 장애, 예를 들어 불면증을 겪는 환자에서 부정적 사고를 치료하기 위해 사용될 수 있다고 결론지었다.
- [0604] 따라서 본 발명에 따르면, 부정적 사고를 겪는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 치료하면 부정적 사고를 감소시키거나 제거한다.
- [0605] **모성 기능**
- [0606] 상기 외에도, 본 발명자들은 본원에 정의된 바와 같은 정신 또는 신경계 장애, 특히 수면 장애, 인지 기능장애, 불안, 정신운동 지연, 사회적/감정적 위축 및 부정적 사고로부터 선택된 하나 이상의 증상이 관여되는 장애가 모성 기능을 손상시킨다고 생각한다. 사실, 나열된 각각의 증상은 자체로 모성 기능을 손상시킬 가능성이 있다 (따라서 독립적으로 치료할 가치가 있음).
- [0607] 특히 출산 후 첫해는 엄마와 아이 둘 모두에게 중요한 윈도우를 표시한다. 대부분의 경우 엄마는 주보호자이며 따라서 유아 돌봄 과제와 관련된 대부분의 업무를 담당한다.
- [0608] 모성 기능은 유아(들)와의 상호작용과 관련된 모성 역량 측면뿐만 아니라 모성 자기 돌봄 측면을 포함한다.
- [0609] 모성의 감정적 측면을 포함하는 모성 기능은 또한 아이의 발달에 중요하다. 사실, 출생 후 1년 동안 모자 상호작용의 질은 유아 발달에 영향을 미친다. 높은 수준의 모성 기능은 긍정적인 유아 발달 결과와 상관관계가 있을 가능성이 높다. 마찬가지로, 산후 기간의 기능 장애는 최적 유아 발달을 방해할 수 있다.
- [0610] 바킨 모성 기능 지수(BIMF)는 출산 후 1년의 기능을 측정하기 위해 설계되었다. BIMF는 20-항목 자가 보고 기능 측정이다. 각각의 항목에는 0 내지 6점이 부여되어 최대 총점은 120점이다. 점수가 높을수록 모성 기능이 더 우수하게 평가된다.
- [0611] BIMF는 산후 기간 동안 엄마의 주요 기능적 영역: 자기 돌봄, 유아 돌봄, 모자 상호작용, 엄마의 심리적 안녕, 사회적 지원, 관리 및 적응을 확인한다.

- [0612] BIMF 95점 이하는 본원에서 모성 기능이 약간 손상된 것으로 생각되며, 80점 이하는 본원에서 모성 기능이 손상된 것으로 생각되고, 65점 이하는 본원에서 모성 기능이 심각하게 손상된 것으로 생각된다. 특히, 본 발명은 치료 전 80점 이하인 환자 및 65점 이하인 환자에서 모성 기능을 개선할 수 있도록 한다.
- [0613] 이미 상기 표시된 바와 같이, 본 발명은 정신 또는 신경계 장애를 겪는 환자를 치료할 수 있게 한다. 치료는 우울증의 중증도를 평가하는 점수의 감소를 야기할 뿐만 아니라, 아래에서 상세히 논의된 바와 같이 모성 기능도 개선한다.
- [0614] 정신 또는 신경계 장애를 겪는 환자에서 5-MeO-DMT의 임상 적용을 더욱 뒷받침하기 위해, 본 발명자들은 정신 질환으로 인해 치료되는 환자에서 5-MeO-DMT 사용과 관련된 임상 데이터를 평가하였고 정신 또는 신경계 장애를 갖는 환자에서도 전형적으로 관찰되는 질환 측면의 특정 개선을 주지했다. 본 발명자들은 특히 본 발명자들이 이러한 개선이 모성 기능과도 관련이 있는 것으로 결정한 다양한 증상 및 증상 조합의 개선을 주지하였다.
- [0615] 이 데이터는 치료 저항성 우울증(TRD, 또한 아래의 실시예 섹션 참고)으로 진단된 환자의 치료에서 5-MeO-DMT의 사용을 조사하는 최근 완료된 임상 시험으로부터 나온 것이다. 결과는 산후 우울증을 겪는 환자에서의 최근 시험에서 확인되었다(아래의 실시예 섹션 참고).
- [0616] TRD 임상 시험에서, 5-MeO-DMT는 흡입을 통해 투여되었다(아래 실시예 섹션에서 더 상세히 기재됨). 환자는 상이한 그룹으로 배정되었다. 본 발명의 맥락에서, 단일 12 mg 용량을 수여받은 그룹 및 환자 보고 환자 경험의 강도에 따라, 1일 내에 여러 증량 용량(6 mg, 12 mg 및 18 mg)을 허용하는, 하루-내 개별화된 투약 요법(IDR)을 거친 그룹이 관심 대상이다.
- [0617] 수집된 데이터는 몽고메리-오스버그 우울증 평가 척도(MADRS) 및 간략 정신과 평가 척도(BPRS)를 포함하는 몇몇 척도에 대한 치료된 환자의 평가를 포함한다. 시험의 초점은 전반적 MADRS 점수의 개선을 통해 치료 유효성을 실증하는 것이었지만, 본 발명자들은 다양한 평가 척도에 포함되는 항목에 초점을 맞추었고 몇몇 하위점수 항목이 정신 또는 신경계 장애 환자에게 특히 관련이 있으며 모성 기능과 관련됨을 주지하였다.
- [0618] 모집된 코호트 내의 여러 환자가 이러한 하위점수 항목 중 하나 이상에서 상당한 개선을 보였으며, 이는 5-MeO-DMT가 정신 또는 신경계 장애 환자를 치료하고 이들 환자에서 모성 기능을 개선하는 데 적합한 화합물이라는 본 발명자들의 발견을 확인시켜 주는 결과이다.
- [0619] 각 척도의 특정 하위점수 항목이 아래에서 더 상세히 확인된다. 본 발명자들은 이러한 증상 중 하나 이상을 치료하는 데 유효성이 5-MeO-DMT를 사용하여 치료된 정신 또는 신경계 장애 환자의 전반적 결과에 상당한 개선을 초래할 것이라고 결론지었다.
- [0620] 따라서, 본 발명에 따른 치료는 질환의 특정 측면을 감소시키거나 제거(또는 개선하거나 제거)한다.
- [0621] 측면이 MADRS 척도로 평가되는 경우, 치료 후 적어도 1점만큼 개선(감소)이 있거나 환자가 완전 관해 상태인(제거) 경우, 즉 해당 측면은 0점으로 평가된다.
- [0622] 측면이 BPRS 척도로 평가되는 경우, 치료 후 적어도 1점만큼 개선(감소)이 있거나 환자가 완전 관해 상태(제거)인 경우, 즉 해당 측면은 1점으로 평가된다.
- [0623] 임상 반응은 또한 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소로 반영될 수 있다. 본 발명에 따르면, CGI-S 점수의 감소는 CGI-S가 적어도 1점만큼 감소됨을 의미한다. 바람직하게는, CGI-S가 적어도 2점만큼 감소 및/또는 0점으로 감소된다. CGI-S가 적어도 3점만큼 및/또는 0점으로 감소되는 것이 특히 바람직하다.
- [0624] 본 발명자들은 또한 특정 MADRS 항목에서 관찰된 개선 사항이 모성 기능 측면에서 개선으로 반영될 것으로 생각한다.
- [0625] 특히 관련이 있는 MADRS 항목이 아래에서 더 상세히 논의된다.
- [0626] MADRS 항목 "**내면의 긴장**"은 잘 정의되지 않는 불편함, 예민함, 내면의 혼란, 공황, 공포 또는 괴로움으로 고조되는 정신적 긴장을 나타낸다. 이는 강도, 빈도, 지속기간 및 필요한 안심의 정도에 따라 평가된다.
- [0627] 환자가 차분하고 잠깐의 내면의 긴장만 있는 경우 0점이 부여된다. 가끔씩 예민하고 잘 정의되지 않는 불편함이 있는 경우 2점이 부여된다. 환자가 일부 어려움을 겪으면서만 극복할 수 있는 지속적인 내면의 긴장이나 간헐적인 공황이 있는 경우 4점이다. 끊임없는 공포나 괴로움과 압도적인 공황이 있는 경우 6점이다.
- [0628] 본 발명자들은 MADRS 항목 "**내면의 긴장**" 점수의 증가가 모성 기능의 두 측면(유아(들)와의 상호작용과 관련된

모성 역량뿐만 아니라 모성 자기 돌봄) 모두에 부정적 영향을 미치는 것으로 결정하였다. MADRS 항목 "내면의 긴장" 점수의 증가는 BIMF에 의해 평가되는 모자 상호작용뿐만 아니라 엄마의 심리적 안녕을 손상시킨다.

- [0629] 반대로, 이 MADRS 항목에 관한 개선은 모성 기능, 특히 BIMF 기능적 도메인인 모자 상호작용 및/또는 엄마의 심리적 안녕의 개선을 야기한다.
- [0630] TRD 환자가 관여되는 상기 표시된 시험에서, 개별화된 투약 요법을 수여받은 연구 그룹에서 모든 8명의 환자에 대한 MADRS 항목 "내면의 긴장"에 대한 집계 점수는 기준선에서 26점이었다. 2시간 후에는 15점 또는 58%의 개선에 해당하는 11점으로 감소되었다. 치료 1일 후에는 20점 또는 77%의 개선에 해당하는 6점으로 감소되었다. 치료 7일 후에는 14점 또는 54%의 개선에 해당하는 12점으로 감소되었다.
- [0631] 12 mg 그룹에서 모든 4명의 환자에 걸쳐 MADRS 항목 "내면의 긴장"에 대한 집계 점수는 기준선에서 13점이었다. 2시간 후에는 11점 또는 85%의 개선에 해당하는 2점으로 감소되었다. 치료 1일 후에는 10점 또는 77%의 개선에 해당하는 3점으로 감소되었다. 치료 7일 후에는 8점 또는 62%의 개선에 해당하는 5점으로 감소되었다.
- [0632] 본 발명자들은 5-MeO-DMT가 내면의 긴장을 감소시키거나 제거하기 위해 정신 또는 신경계 장애 환자를 치료하는데 사용될 수 있다고 결론지었다.
- [0633] 내면의 긴장의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 적어도 MADRS 항목 내면의 긴장 점수의 개선에 의해 반영된다.
- [0634] 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는 내면의 긴장의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다.
- [0635] 추가적으로 또는 대안적으로, 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째에 발생한다.
- [0636] 임상 전반적 인상 - 개선(CGI-I) 점수 또는 환자 전반적 인상 - 개선(PGI-I) 점수에서 적어도 점수 "매우 개선됨"에 의해 반영되는 내면의 긴장의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 약 2시간 이내에 발생한다.
- [0637] CGI-S 점수의 감소 또는 CGI-I 점수 또는 PGI-I 점수에서 적어도 점수 "매우 개선됨"에 의해 반영되는 내면의 긴장의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0638] 본 발명자들은 또한 정신 또는 신경계 장애 환자를 치료하여 달성되는 내면의 긴장의 감소 또는 제거가 MADRS 총점의 감소뿐만 아니라 BIMF 점수의 증가에 의해 반영되는 모성 기능의 개선을 야기한다고 결론지었다. 이러한 개선은 빠르게, 즉 약 2시간 내에 달성될 것이고, BIMF 점수의 증가는 또한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰될 것이다.
- [0639] 내면의 긴장은 정신 또는 신경계 장애의 다른 측면에도 영향을 미치므로, 본 발명자들은 MADRS의 "내면의 긴장" 항목에서 관찰된 개선이 모성 기능의 전반적 개선에 추가로 기여할 것으로 결론지었다.
- [0640] MADRS 항목 "무기력함"은 일상 활동을 시작하는 데 어려움이 있거나 활동을 개시하고 수행하는 속도가 느린 것을 나타낸다.
- [0641] 0점은 시작하는 데 어려움이 거의 없고 느낌이 없음을 의미한다. 환자가 활동을 시작하는 데 어려움이 있는 경우 2점이 부여된다. 4점은 노력을 들여 수행되는 간단한 일상 활동을 시작하는 데 어려움이 있음을 의미한다. 환자가 도움 없이는 아무것도 할 수 없는 완전한 무기력함의 경우 6점이 부여된다.
- [0642] 본 발명자들은 MADRS 항목 "무기력함" 점수의 증가가 모성 기능의 두 측면(유아(들)와의 상호작용과 관련된 모성 역량뿐만 아니라 모성 자기 돌봄) 모두에 부정적 영향을 미치는 것으로 결정하였다. MADRS 항목 "무기력함" 점수의 증가는 유아 돌봄, 자기 돌봄, 심리적 안녕, 관리 및 적응을 손상시킨다.
- [0643] 반대로, 이 MADRS 항목에 관한 개선은 모성 기능, 특히 BIMF 기능적 도메인 유아 돌봄, 자기 돌봄, 심리적 안녕, 관리 및/또는 적응의 개선을 야기한다.
- [0644] 개별화된 투약 요법을 수여받은 연구 그룹에서, 모든 8명의 환자에 걸친 MADRS 항목 "무기력함"에 대한 집계 점

수는 기준선에서 27점이었다. 2시간 후에는 17점 또는 63%의 개선에 해당하는 10점으로 감소되었다. 치료 1일 후에는 22점 또는 81%의 개선에 해당하는 5점으로 감소되었다. 치료 7일 후에는 24점 또는 89%의 개선에 해당하는 3점으로 감소되었다.

- [0645] 12 mg 그룹에서, 모든 4명의 환자에 걸친 MADRS 항목 "무기력함"에 대한 집계 점수는 기준선에서 16점이었다. 2시간 후에는 6점 또는 38%의 개선에 해당하는 10점으로 감소되었다. 치료 1일 후에는 16점 또는 100%의 개선에 해당하는 0점으로 감소되었다. 치료 7일 후에는 13점 또는 81%의 개선에 해당하는 3점으로 감소되었다.
- [0646] 본 발명자들은 5-MeO-DMT가 무기력함을 감소시키거나 제거하기 위해 정신 또는 신경계 장애 환자를 치료하는 데 사용될 수 있다고 결론지었다.
- [0647] 무기력함의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 적어도 MADRS 항목 무기력함 점수의 개선에 의해 반영된다.
- [0648] 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는 무기력함의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다.
- [0649] 추가적으로 또는 대안적으로, 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째에 발생한다.
- [0650] 임상 전반적 인상 - 개선(CGI-I) 점수 또는 환자 전반적 인상 - 개선(PGI-I) 점수에서 적어도 점수 "매우 개선됨"에 의해 반영되는 무기력함의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 약 2시간 이내에 발생한다.
- [0651] CGI-S 점수의 감소 또는 CGI-I 점수 또는 PGI-I 점수에서 적어도 점수 "매우 개선됨"에 의해 반영되는 무기력함의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0652] 본 발명자들은 또한 정신 또는 신경계 장애 환자를 치료하여 달성되는 무기력함의 감소 또는 제거가 MADRS 총점의 감소뿐만 아니라 BIMF 점수의 증가에 의해 반영되는 모성 기능의 개선을 야기한다고 결론지었다. 이러한 개선은 빠르게, 즉 약 2시간 내에 달성될 것이고, BIMF 점수의 증가는 또한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 예를 들어 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰될 것이다. 무기력함은 정신 또는 신경계 장애의 다른 측면에도 영향을 미치므로, 본 발명자들은 MADRS의 "무기력함" 항목에서 관찰된 개선이 모성 기능의 전반적 개선에 추가로 기여할 것으로 결론지었다.
- [0653] MADRS 항목 "감각 불능"은 주변 환경이나 일반적으로 즐거움을 주는 활동에 대한 관심이 감소한 주관적 경험을 나타낸다. 상황이나 사람에게 적절한 감정으로 반응하는 능력이 감소된다.
- [0654] 0점은 주변 환경과 다른 사람에 대한 정상적인 관심을, 2점은 일반적인 관심을 즐길 수 있는 능력이 감소한 것을 표시한다. 4점은 주변 환경에 대한 관심을 잃고 친구와 지인에 대한 감정을 잃은 경우에 부여된다. 6점은 감정적으로 마비되고 분노, 슬픔 또는 즐거움을 느낄 수 없으며 가까운 친척과 친구에 대한 감정을 완전히 또는 고통스럽게 느끼지 못하는 경험을 반영한다.
- [0655] 본 발명자들은 MADRS 항목 "감각 불능" 점수의 증가가 모성 기능의 두 측면(유아(들)와의 상호작용과 관련된 모성 역량뿐만 아니라 모성 자기 돌봄) 모두에 부정적 영향을 미치는 것으로 결정하였다. MADRS 항목 "감각 불능" 점수의 증가는 모자 상호작용과 심리적 안녕을 손상시킨다.
- [0656] 반대로, 이 MADRS 항목에 관한 개선은 모성 기능, 특히 BIMF 기능적 도메인 모자 상호작용 및/또는 심리적 안녕의 개선을 야기한다.
- [0657] 개별화된 투약 요법을 수여받은 연구 그룹에서 모든 8명의 환자에 걸친 MADRS 항목 "감각 불능"에 대한 집계 점수는 기준선에서 36점이었다. 2시간 후에는 24점 또는 67%의 개선에 해당하는 12점으로 감소되었다. 치료 1일 후에는 34점 또는 94%의 개선에 해당하는 2점으로 감소되었다. 치료 7일 후에는 30점 또는 83%의 개선에 해당하는 6점으로 감소되었다.
- [0658] 12 mg 그룹에서 모든 4명의 환자에 걸친 MADRS 항목 "감각 불능"에 대한 집계 점수는 기준선에서 16점이었다. 2시간 후에는 7점 또는 44%의 개선에 해당하는 9점으로 감소되었다. 치료 1일 후에는 15점 또는 94%의 개선에 해당하는 1점으로 감소되었다. 치료 7일 후에는 15점 또는 94%의 개선에 해당하는 1점으로 감소되었다.

- [0659] 본 발명자들은 5-MeO-DMT가 감각 상실을 감소시키거나 제거하기 위해 정신 또는 신경계 장애 환자를 치료하는 데 사용될 수 있다고 결론지었다.
- [0660] 감각 불능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차 및/또는 28일차에 적어도 MADRS 항목 감각 불능 점수의 개선에 의해 반영된다.
- [0661] 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는 감각 불능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다.
- [0662] 추가적으로 또는 대안적으로, 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째에 발생한다.
- [0663] 임상 전반적 인상 - 개선(CGI-I) 점수 또는 환자 전반적 인상 - 개선(PGI-I) 점수에서 적어도 점수 "매우 개선됨"에 의해 반영되는 감각 불능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 약 2시간 이내에 발생한다.
- [0664] CGI-S 점수의 감소 또는 CGI-I 점수 또는 PGI-I 점수에서 적어도 점수 "매우 개선됨"에 의해 반영되는 감각 불능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0665] 본 발명자들은 또한 정신 또는 신경계 장애 환자를 치료하여 감각 불능을 감소시키거나 제거하면 MADRS 총점의 감소뿐만 아니라 BIMF 점수의 증가에 의해 반영되는 모성 기능의 개선을 야기한다고 결론지었다. 이러한 개선은 빠르게, 즉 약 2시간 내에 달성될 것이고, BIMF 점수 증가도 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰될 것이다. 감각 불능은 정신 또는 신경계 장애의 다른 측면에도 영향을 미치므로, 본 발명자들은 MADRS의 "감각 불능" 항목에서 관찰된 개선이 모성 기능의 전반적 개선에 추가로 기여할 것으로 결론지었다.
- [0666] MADRS 항목 "**집중하기 어려움**"은 사고를 모으는 데 어려움이 있고 집중력이 부족하여 무력해지는 것을 나타낸다.
- [0667] 환자가 집중하기 어려움이 없으면 0점이다. 가끔 사고를 모으는 데 어려움이 있는 경우 2점이다. 집중하고 사고를 유지하는 데 어려움이 있어 독서나 대화 능력이 감소되는 경우 4점이 부여된다. 환자가 큰 어려움 없이 독서나 대화가 불가능한 경우 6점이다.
- [0668] 본 발명자들은 MADRS 항목 "집중하기 어려움" 점수의 증가가 모성 기능의 두 측면(유아(들)와의 상호작용과 관련된 모성 역량뿐만 아니라 모성 자기 돌봄) 모두에 부정적 영향을 미치는 것으로 결정하였다. MADRS 항목 "집중하기 어려움" 점수의 증가는 유아 돌봄뿐만 아니라 관리를 손상시킨다.
- [0669] 반대로, 이 MADRS 항목에 관한 개선은 모성 기능, 특히 BIMF 기능적 도메인 유아 돌봄 및/또는 관리의 개선을 야기한다.
- [0670] 개별화된 투약 요법을 수여받은 연구 그룹에서 모든 8명의 환자에 대한 MADRS 항목 "집중하기 어려움"에 대한 집계 점수는 기준선에서 30점이었다. 2시간 후에는 19점 또는 63%의 개선에 해당하는 11점으로 감소되었다. 치료 1일 후에는 29점 또는 97%의 개선에 해당하는 1점으로 감소되었다. 치료 7일 후에는 21점 또는 70%의 개선에 해당하는 9점으로 감소되었다.
- [0671] 12 mg 그룹에서 모든 4명의 환자에 걸친 MADRS 항목 "집중하기 어려움"에 대한 집계 점수는 기준선에서 16점이었다. 2시간 후에는 9점 또는 56%의 개선에 해당하는 7점으로 감소되었다. 치료 1일 후에는 14점 또는 88%의 개선에 해당하는 2점으로 감소되었다. 치료 7일 후에는 13점 또는 81%의 개선에 해당하는 3점으로 감소되었다.
- [0672] 본 발명자들은 5-MeO-DMT가 집중하기 어려움을 감소시키거나 제거하기 위해 정신 또는 신경계 장애 환자를 치료하는 데 사용될 수 있다고 결론지었다.
- [0673] 집중하기 어려움의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 적어도 MADRS 항목 집중하기 어려움 점수의 개선에 의해 반영된다.
- [0674] 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는 집중하기 어려움의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이

의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다.

- [0675] 추가적으로 또는 대안적으로, 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째에 발생한다.
- [0676] 임상 전반적 인상 - 개선(CGI-I) 점수 또는 환자 전반적 인상 - 개선(PGI-I) 점수에서 적어도 점수 "매우 개선됨"에 의해 반영되는 집중하기 어려움의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 약 2시간 이내에 발생한다.
- [0677] CGI-S 점수의 감소 또는 CGI-I 점수 또는 PGI-I 점수에서 적어도 점수 "매우 개선됨"에 의해 반영되는 집중하기 어려움의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더욱 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0678] 본 발명자들은 또한 정신 또는 신경계 장애 환자를 치료하여 집중하기 어려움을 감소시키거나 제거하면 MADRS 총점의 감소뿐만 아니라 BIMF 점수의 증가에 의해 반영되는 모성 기능의 개선을 야기한다고 결론지었다. 이러한 개선은 빠르게, 즉 약 2시간 내에 달성될 것이고, BIMF 점수 증가는 또한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰될 것이다.
- [0679] 집중하기 어려움은 정신 또는 신경계 장애의 다른 측면에도 영향을 미치므로, 본 발명자들은 MADRS의 "집중하기 어려움" 항목에서 관찰된 개선이 모성 기능의 전반적 개선에 추가로 기여할 것으로 결론지었다.
- [0680] MADRS 항목 "**비관적 사고**"는 죄책감, 열등감, 자책, 죄 많음, 후회 및 파멸에 대한 사고를 나타낸다.
- [0681] 비관적 사고가 없는 경우 0점이 부여된다. 실패, 자책 또는 자기 비하에 대한 생각이 변동하는 경우 2점이다. 점수는 지속적인 자기 비난 또는 확실하지만 여전히 합리적인 죄책감 또는 죄에 대한 생각뿐만 아니라 환자가 미래에 대해 점점 더 비관적인 것을 의미한다. 파멸, 후회 또는 구원받을 수 없는 죄의 망상과 터무니없고 흔들리지 않는 자기 비난의 경우 6점이 부여된다.
- [0682] 본 발명자들은 MADRS 항목 "비관적 사고" 점수의 증가가 모성 기능의 두 측면(유아(들)와의 상호작용과 관련된 모성 역량뿐만 아니라 모성 자기 돌봄) 모두에 부정적 영향을 미치는 것으로 결정하였다. MADRS 항목 "비관적 사고" 점수의 증가는 심리적 안녕, 사회적 지원 및 관리를 손상시킨다.
- [0683] 반대로, 이 MADRS 항목에 관한 개선은 모성 기능, 특히 BIMF 기능적 도메인 심리적 안녕, 사회적 지원 및/또는 관리의 개선을 야기한다.
- [0684] 개별화된 투약 요법을 수여받은 연구 그룹에서 모든 8명의 환자에 걸친 MADRS 항목 "비관적 사고"에 대한 집계 점수는 기준선에서 28점이었다. 2시간 후에는 21점 또는 75%의 개선에 해당하는 7점으로 감소되었다. 치료 1일 후에는 24점 또는 86%의 개선에 해당하는 4점으로 감소되었다. 치료 7일 후에는 25점 또는 89%의 개선에 해당하는 3점으로 감소되었다.
- [0685] 12 mg 그룹에서 모든 4명의 환자에 걸친 MADRS 항목 "비관적 사고"에 대한 집계 점수는 기준선에서 16점이었다. 2시간 후, 8점 또는 50%의 개선에 해당하는 8점으로 감소되었다. 치료 1일 후에는 9점 또는 56%의 개선에 해당하는 7점으로 감소되었다. 치료 7일 후에는 8점 또는 50%의 개선에 해당하는 8점으로 감소되었다.
- [0686] 본 발명자들은 5-MeO-DMT가 비관적 사고를 감소시키거나 제거하기 위해 정신 또는 신경계 장애 환자를 치료하는 데 사용될 수 있다고 결론지었다.
- [0687] 비관적 사고의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 적어도 MADRS 항목 비관적 사고 점수의 개선에 의해 반영된다.
- [0688] 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는 비관적 사고의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다.
- [0689] 추가적으로 또는 대안적으로, 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째에 발생한다.
- [0690] 임상 전반적 인상 - 개선(CGI-I) 점수 또는 환자 전반적 인상 - 개선(PGI-I) 점수에서 적어도 점수 "매우 개선됨"에 의해 반영되는 비관적 사고의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 약 2시간 이내에 발생한다.

- [0691] CGI-S 점수의 감소 또는 CGI-I 점수 또는 PGI-I 점수에서 적어도 점수 "매우 개선됨"에 의해 반영되는 비관적 사고의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0692] 본 발명자들은 또한 정신 또는 신경계 장애 환자를 치료하여 비관적 사고를 감소시키거나 제거하면 MADRS 총점의 감소뿐만 아니라 BIMF 점수의 증가에 의해 반영되는 모성 기능의 개선을 야기한다고 결론지었다. 이러한 개선은 빠르게, 즉 약 2시간 내에 달성될 것이고, BIMF 점수 증가는 또한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰될 것이다.
- [0693] 비관적 사고는 정신 또는 신경계 장애의 다른 측면에도 영향을 미치므로, 본 발명자들은 MADRS의 "비관적 사고" 항목에서 관찰된 개선이 모성 기능의 전반적 개선에 추가로 기여할 것으로 결론지었다.
- [0694] MADRS 항목 "수면 감소"는 건강할 때 대상체 자신의 정상적인 패턴과 비교하여 수면 지속기간 또는 깊이의 감소 경험을 나타낸다.
- [0695] 대상체가 평소처럼 잠을 잘 때는 0점이 부여된다. 2점은 잠드는 데 약간의 어려움 또는 약간 감소되거나 가볍거나 불규칙한 수면을 반영한다. 4점은 수면이 적어도 2시간만큼 감소되거나 깨졌다는 것을 의미한다. 6점은 2시간 또는 3시간 미만의 수면을 의미한다.
- [0696] 본 발명자들은 MADRS 항목 "수면 감소" 점수의 증가가 모성 기능의 두 측면(유아(들)와의 상호작용과 관련된 모성 역량뿐만 아니라 모성 자기 돌봄) 모두에 부정적 영향을 미치는 것으로 결정하였다. MADRS 항목 "수면 감소" 점수의 증가는 자기 돌봄, 심리적 안녕 및 관리를 손상시킨다.
- [0697] 반대로, 이 MADRS 항목에 관한 개선은 모성 기능, 특히 BIMF 기능적 도메인 자기 돌봄, 심리적 안녕 및/또는 관리의 개선을 야기한다.
- [0698] 개별화된 투약 요법을 수여받은 연구 그룹에서 모든 8명의 환자에 걸쳐 MADRS 항목 "수면 감소"에 대한 집계 점수는 기준선에서 25점이었다. 수면에 대한 치료의 영향을 평가하는 가장 빠른 시점인 치료 1일 후에는 13점 또는 52%의 개선에 해당하는 12점으로 감소되었다. 치료 7일 후에는 16점 또는 64%의 개선에 해당하는 9점으로 감소되었다.
- [0699] 12 mg 그룹에서 모든 4명의 환자에 걸쳐 MADRS 항목 "수면 감소"에 대한 집계 점수는 기준선에서 12점이었다. 치료 1일 후에는 2점 또는 17%의 개선에 해당하는 10점으로 감소되었다. 치료 7일 후에는 6점 또는 50%의 개선에 해당하는 6점으로 감소되었다.
- [0700] 본 발명자들은 5-MeO-DMT가 수면 감소를 감소시키거나 제거하기 위해 정신 또는 신경계 장애 환자를 치료하는데 사용될 수 있다고 결론지었다.
- [0701] 수면 감소의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차 및/또는 28일차에 적어도 MADRS 항목 수면 감소 점수의 개선에 의해 반영된다.
- [0702] 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는 수면 감소의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 24시간 이내에 발생한다.
- [0703] 임상 전반적 인상 - 개선(CGI-I) 점수 또는 환자 전반적 인상 - 개선(PGI-I) 점수에서 적어도 점수 "매우 개선됨"에 의해 반영되는 수면 감소의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 약 24시간 이내에 발생한다.
- [0704] CGI-S 점수의 감소 또는 CGI-I 점수 또는 PGI-I 점수에서 적어도 점수 "매우 개선됨"에 의해 반영되는 수면 감소의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더욱 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0705] 본 발명자들은 또한 정신 또는 신경계 장애 환자를 치료하여 수면 감소를 감소시키거나 제거하면 MADRS 총점의 감소뿐만 아니라 BIMF 점수의 증가에 의해 반영되는 모성 기능의 개선을 야기한다고 결론지었다. 이러한 개선은 빠르게, 즉 약 24시간 내에 달성될 것이고, BIMF 점수 증가는 또한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰될 것이다.
- [0706] 수면 감소는 정신 또는 신경계 장애의 다른 측면에도 영향을 미치므로, 본 발명자들은 MADRS의 "수면 감소" 항

목에서 관찰된 개선이 모성 기능의 전반적 개선에 추가로 기여할 것으로 결론지었다.

- [0707] 5-MeO-DMT의 투여에 의해 치료될 수 있는 정신 또는 신경계 장애의 또 다른 측면은 **자살 생각**이다. 5-MeO-DMT는 정신 또는 신경계 장애 환자에게 투여되어 상기 환자에서 자살 생각을 감소시키거나 제거할 수 있다.
- [0708] 5-MeO-DMT 투여가 관여되는 상기 언급된 임상 연구에서 특히 MADRS 항목 "자살 사고"가 평가되었다.
- [0709] "자살 사고"는 삶이 살 가치가 없다는 느낌, 자연사가 환영받을 것이라는 느낌, 자살 사고를 갖는 것 및/또는 자살을 준비하는 것을 나타낸다. 자살 시도 자체가 이 MADRS 항목의 평가에 영향을 미쳐서는 안 된다.
- [0710] 0점은 환자가 삶을 즐긴다는 것을 의미한다. 정신 또는 신경계 장애 환자가 삶에 지쳐 있고/있거나 덧없는 자살 사고만 갖는 경우 2점이 부여된다. 4점은 환자가 죽는 것이 더 낫다고 느끼고, 자살 사고가 흔하며, 자살이 가능한 해결책으로 생각되지만 환자가 구체적인 계획이나 의도가 없는 경우를 의미한다. 환자가 자살에 대한 명확한 계획을 가지고 있고/있거나 적극적으로 준비하고 있는 경우 6점이 부여된다.
- [0711] 이 MADRS 척도 항목은 자살 생각과 특히 관련이 있다.
- [0712] 본 발명자들은 MADRS 항목 "자살 사고" 점수의 증가가 모성 기능의 두 측면(유아(들)와의 상호작용과 관련된 모성 역량뿐만 아니라 모성 자기 돌봄) 모두에 부정적 영향을 미치는 것으로 결정하였다. MADRS 항목 "자살 사고" 점수의 증가는 자기 돌봄, 심리적 안녕 및 관리를 손상시킨다.
- [0713] 반대로, 이 MADRS 항목에 관한 개선은 모성 기능, 특히 BIMF 기능적 도메인 자기 돌봄, 심리적 안녕 및/또는 관리의 개선을 야기한다.
- [0714] 개별화된 투약 요법을 수여받은 연구 그룹에서 모든 8명의 환자에 걸친 MADRS 항목 "자살 사고"에 대한 집계 점수는 기준선에서 11점이었다. 2시간 후에는 8점 또는 73%의 개선에 해당하는 3점으로 감소되었다. 치료 1일 후에는 10점 또는 91%의 개선에 해당하는 1점으로 감소되었다. 치료 7일 후에는 8점 또는 73%의 개선에 해당하는 3점으로 감소되었다.
- [0715] 12 mg 그룹에서 모든 4명의 환자에 걸친 MADRS 항목 "자살 사고"에 대한 집계 점수는 기준선에서 8점이었다. 2시간 후에는 5점 또는 63%의 개선에 해당하는 3점으로 감소되었다. 치료 1일 후에는 3점 또는 38%의 개선에 해당하는 5점으로 감소되었다. 치료 7일 후에는 1점 또는 13%의 개선에 해당하는 7점으로 감소되었다.
- [0716] 따라서 자살 생각과 특히 관련이 있는 척도 항목 "자살 사고"의 점수는 적어도 개별화된 투약 요법 환자에서 현저하게 개선된다. 본 발명자들은 5-MeO-DMT가 정신 또는 신경계 장애 환자의 자살 생각을 치료하기 위해 사용될 수 있다고 결론지었다.
- [0717] 따라서, 본 발명에 따르면, 자살 생각을 겪는 정신 또는 신경계 장애 환자의 치료는 자살 생각을 감소시키거나 제거한다.
- [0718] 자살 생각의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 1일차, 예를 들어 약 24시간째, 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 적어도 MADRS 항목 자살 사고 점수의 개선에 의해 반영된다.
- [0719] 환자가 자살 생각을 겪는 경우 자살 생각의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된다.
- [0720] 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는 자살 생각의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다.
- [0721] 대안적으로 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째에 발생한다.
- [0722] 임상 전반적 인상 - 개선(CGI-I) 점수 또는 환자 전반적 인상 - 개선(PGI-I) 점수에서 적어도 점수 "매우 개선됨"에 의해 평가되는 자살 생각의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 약 2시간 이내에 발생한다.
- [0723] CGI-S 점수의 감소 또는 CGI-I 점수 또는 PGI-I 점수에서 적어도 점수 "매우 개선됨"에 의해 평가되는 자살 생각의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지;

특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

- [0724] 본 발명자들은 또한 정신 또는 신경계 장애 환자를 치료하여 자살 사고를 감소시키거나 제거하면 MADRS 총점의 감소뿐만 아니라 BIMF 점수의 증가에 의해 반영되는 모성 기능의 개선을 야기한다고 결론지었다. 이러한 개선은 빠르게, 즉 약 2시간 내에 달성될 것이고, BIMF 점수의 증가는 또한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰될 것이다.
- [0725] 자살 사고는 정신 또는 신경계 장애의 다른 측면에도 영향을 미치므로, 본 발명자들은 MADRS의 "자살 사고" 항목에서 관찰된 개선이 모성 기능의 전반적 개선에 추가로 기여할 것으로 결론지었다.
- [0726] BPRS 항목 "**감정적 위축**"은 인터뷰 상황 동안 환자가 감정적으로 관계를 맺는 능력의 결핍과 관련된다. 가능한 점수는 다음과 같다:
- [0727] 1 - 감정적 위축 없음.
- [0728] 2 - 매우 경도. 가끔씩 상대방에게 의견을 말하지 못하거나, 가끔씩 집착하는 것으로 보이거나, 어색하게 미소를 짓는 것으로 나타나는 등 감정적 관여가 부족하지만, 대부분의 시간 동안 인터뷰어와 자연스럽게 관여함.
- [0729] 3 - 경도. 눈에 띄게 상대방에게 의견을 말하지 못하거나, 집착하는 것으로 보이거나, 따뜻함이 부족한 것으로 나타나는 등 감정적 관여가 부족하지만, 인터뷰어가 접근하면 반응함.
- [0730] 4 - 중등도. 대상체가 반응에 정성들이지 않고, 눈을 마주치지 못하며, 인터뷰어가 들고 있는지 신경 쓰지 않는 듯하거나, 정신병 자료에 집착해 있을 수 있기 때문에 인터뷰에 감정적 접촉이 많이 나타나지 않음.
- [0731] 5 - 중등도로 중증. "4"와 동일하지만 인터뷰 대부분에서 감정적 접촉이 나타나지 않음.
- [0732] 6 - 중증. 감정적 관여를 적극적으로 피함. 자주 반응하지 않거나 예/아니오로 반응함(단순히 확대 망상 때문이 아님). 최소 정서로만 반응함.
- [0733] 7 - 매우 중증. 감정적 관여를 지속적으로 피함. 반응하지 않거나 예/아니오로 반응함(단순히 확대 망상 때문이 아님). 인터뷰 동안 나갈 수 있거나 아예 반응하지 않음.
- [0734] 본 발명자들은 BPRS 항목 "감정적 위축" 점수의 증가가 모성 기능의 두 측면(유아(들)와의 상호작용과 관련된 모성 역량뿐만 아니라 모성 자기 돌봄) 모두에 부정적 영향을 미치는 것으로 결정하였다. BPRS 항목 "감정적 위축" 점수의 증가는 심리적 안녕, 모자 상호작용 및 사회적 지원을 손상시킨다.
- [0735] 반대로, 이 BPRS 항목에 관한 개선은 모성 기능, 특히 BIMF 기능적 도메인 심리적 안녕, 모자 상호작용 및/또는 사회적 지원의 개선을 야기한다.
- [0736] 개별화된 투약 요법을 수여받은 연구 그룹에서 BPRS 항목 "감정적 위축"에 대한 집계 점수는 기준선에서 13점이었다. 3시간 후에는 5점 또는 38%의 개선에 해당하는 8점으로 감소되었다. 치료 1일 후에는 5점 또는 38%의 개선에 해당하는 8점으로 감소되었다. 치료 7일 후에는 5점 또는 38%의 개선에 해당하는 8점으로 감소되었다.
- [0737] 12 mg 그룹에서 BPRS 항목 "감정적 위축"에 대한 집계 점수는 기준선에서 13점이었다. 3시간 후에는 2점 또는 15%의 개선에 해당하는 11점으로 감소되었다. 치료 1일 후에는 5점 또는 38%의 개선에 해당하는 8점으로 감소되었다. 치료 7일 후에는 7점 또는 54%의 개선에 해당하는 6점으로 감소되었다.
- [0738] 본 발명자들은 5-MeO-DMT가 감정적 위축을 감소시키거나 제거하기 위해 정신 또는 신경계 장애 환자를 치료하는데 사용될 수 있다고 결론지었다.
- [0739] 감정적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 적어도 BPRS 항목 감정적 증상 점수의 개선에 의해 반영된다.
- [0740] 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는 감정적 위축의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다.
- [0741] 추가적으로 또는 대안적으로, 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째에 발생한다.
- [0742] 임상 전반적 인상 - 개선(CGI-I) 점수 또는 환자 전반적 인상 - 개선(PGI-I) 점수에서 적어도 점수 "매우 개선됨"에 의해 반영되는 감정적 위축의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후

바람직하게는 약 2시간 이내에 발생한다.

- [0743] CGI-S 점수의 감소 또는 CGI-I 점수 또는 PGI-I 점수에서 적어도 점수 "매우 개선됨"에 의해 반영되는 감정적 위축의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0744] 본 발명자들은 또한 정신 또는 신경계 장애 환자를 치료하여 감정적 위축을 감소시키거나 제거하면 BPRS 총점의 감소뿐만 아니라 BIMF 점수의 증가에 의해 반영되는 모성 기능의 개선을 야기한다고 결론지었다. 이러한 개선은 빠르게, 즉 약 2시간 내에 달성될 것이고, BIMF 점수 증가는 또한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰될 것이다.
- [0745] 감정적 위축은 정신 또는 신경계 장애의 다른 측면에도 영향을 미치므로, 본 발명자들은 BPRS의 "감정적 위축" 항목에서 관찰된 개선이 모성 기능의 전반적 개선에 추가로 기여할 것으로 결론지었다.
- [0746] BPRS 항목 "**둔화된 정서**"는 얼굴, 목소리, 및 몸짓의 감정적 표현 범위 제한뿐만 아니라 괴로운 주제를 논의할 때에도 현저한 무관심이나 무표정과 관련된다. 가능한 점수는 다음과 같다:
- [0747] 1 - 둔화된 정서 없음.
- [0748] 2 - 매우 경도. 감정 범위가 약간 억제되거나 쌀쌀하지만 정상적인 범위 내에 있는 적절한 얼굴 표정과 음성 톤을 보임.
- [0749] 3 - 경도. 감정 범위가 전반적으로 감소, 억제되거나 쌀쌀하며, 자발적이고 적절한 감정적 반응이 많지 않음. 음성 톤이 약간 단조로움.
- [0750] 4 - 중등도. 감정 범위가 눈에 띄게 감소되고, 환자가 감정을 나타내거나 미소 짓지 않거나, 가끔씩만 괴로운 주제에 반응함. 음성 톤이 단조롭거나 자발적인 움직임이 눈에 띄게 감소함. 감정이나 몸짓을 보여준 후 보통 침체된 정서로 돌아감.
- [0751] 5 - 중등도로 중증. 감정 범위가 매우 감소되고, 환자가 감정을 나타내거나 미소 짓지 않거나, 고통스러운 주제에 최소로만 반응하고, 몸짓이 거의 없고, 얼굴 표정이 자주 바뀌지 않음. 음성 톤이 대부분의 시간 동안 단조로움.
- [0752] 6 - 중증. 감정 범위나 표현이 매우 적음. 대부분의 시간 동안 발화와 몸짓이 기계적임. 얼굴 표정이 변하지 않음. 대부분의 시간 동안 음성 톤이 단조로움.
- [0753] 7 - 매우 중증. 감정 범위나 표현력이 거의 없고, 움직임이 뻣뻣함. 음성 톤이 항상 단조로움.
- [0754] 본 발명자들은 BPRS 항목 "둔화된 정서" 점수의 증가가 모성 기능의 두 측면(유아(들)와의 상호작용과 관련된 모성 역량뿐만 아니라 모성 자기 돌봄) 모두에 부정적 영향을 미치는 것으로 결정하였다. BPRS 항목 "둔화된 정서" 점수의 증가는 심리적 안녕과 모자 상호작용을 손상시킨다.
- [0755] 반대로, 이 BPRS 항목에 관한 개선은 모성 기능, 특히 BIMF 기능적 도메인 심리적 안녕 및/또는 모자 상호작용의 개선을 야기한다.
- [0756] BPRS 항목 "둔화된 정서"에 대한 집계 점수는 기준선에서 15점이었다. 3시간 후에는 4점 또는 27%의 개선에 해당하는 11점으로 감소되었다. 치료 1일 후에는 7점 또는 47%의 개선에 해당하는 8점으로 감소되었다. 치료 7일 후에는 7점 또는 47%의 개선에 해당하는 8점으로 감소되었다.
- [0757] 12 mg 그룹에서 BPRS 항목 "둔화된 정서"에 대한 집계 점수는 기준선에서 11점이었다. 3시간 후에는 3점 또는 27%의 개선에 해당하는 8점으로 감소되었다. 치료 1일 후에는 5점 또는 45%의 개선에 해당하는 6점으로 감소되었다. 치료 7일 후에는 6점 또는 55%의 개선에 해당하는 5점으로 감소되었다.
- [0758] 본 발명자들은 5-MeO-DMT가 둔화된 정서를 감소시키거나 제거하기 위해 정신 또는 신경계 장애 환자를 치료하는데 사용될 수 있다고 결론지었다.
- [0759] 둔화된 정서의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 적어도 BPRS 항목 둔화된 정서 점수의 개선에 의해 반영된다.
- [0760] 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는 둔화된 정서의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약

학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다.

- [0761] 추가적으로 또는 대안적으로, 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째에 발생한다.
- [0762] 임상 전반적 인상 - 개선(CGI-I) 점수 또는 환자 전반적 인상 - 개선(PGI-I) 점수에서 적어도 점수 "매우 개선됨"에 의해 반영되는 둔화된 정서의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 약 2시간 이내에 발생한다.
- [0763] CGI-S 점수의 감소 또는 CGI-I 점수 또는 PGI-I 점수에서 적어도 점수 "매우 개선됨"에 의해 반영되는 둔화된 정서의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0764] 본 발명자들은 또한 정신 또는 신경계 장애 환자를 치료하여 둔화된 정서를 감소시키거나 제거하면 BPRS 총점의 감소뿐만 아니라 BIMF 점수의 증가에 의해 반영되는 모성 기능의 개선을 야기한다고 결론지었다. 이러한 개선은 빠르게, 즉 약 2시간 내에 달성될 것이고, BIMF 점수 증가는 또한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰될 것이다.
- [0765] 둔화된 정서는 정신 또는 신경계 장애의 다른 측면에도 영향을 미치므로, 본 발명자들은 BPRS의 "둔화된 정서" 항목에서 관찰된 개선이 모성 기능의 전반적 개선에 추가로 기여할 것으로 결론지었다.
- [0766] BPRS 항목 "**죄책감**"은 과거 행동에 대한 과도한 우려 또는 후회와 관련된다. 가능한 점수는 다음과 같다:
- [0767] 1 - 죄책감이 없음.
- [0768] 2 - 매우 경도. 누군가 또는 무언가에 실패한 것에 대해 우려하지만 집착하지는 않음. 사고를 다른 문제로 쉽게 옮길 수 있음.
- [0769] 3 - 경도. 누군가 또는 무언가에 실패한 것에 대해 우려하고 일부 집착함. 다른 사람들에게 죄책감을 표하는 경향이 있음.
- [0770] 4 - 중등도. 죄책감, 잘못된 것, 무언가를 하거나 하지 못함으로써 다른 사람을 다치게 한 것에 대한 과도한 집착이 있지만, 주의를 쉽게 다른 것으로 돌릴 수 있음.
- [0771] 5 - 중등도로 중증. 누군가 또는 무언가에 실패한 죄책감에 집착하고 주의를 다른 것으로 돌릴 수 있지만, 엄청난 노력이 필요함. 망상이 아님.
- [0772] 6 - 중증. 상황에 비해 망상적인 죄책감 또는 매우 비합리적인 자책감. 중등도 집착이 존재함.
- [0773] 7 - 매우 중증. 상황에 비해 지나치게 망상적인 죄책감 또는 비합리적인 자책. 대상체는 죄책감에 매우 집착하며, 다른 사람에게 폭로하거나 망상에 따라 행동할 가능성이 높음.
- [0774] 본 발명자들은 BPRS 항목 "죄책감" 점수의 증가가 모성 기능의 두 측면(유아(들)와의 상호작용과 관련된 모성 역량뿐만 아니라 모성 자기 돌봄) 모두에 부정적 영향을 미치는 것으로 결정하였다. BPRS 항목 "죄책감" 점수의 증가는 자기 돌봄, 모자 상호작용, 심리적 안녕 및 관리를 손상시킨다.
- [0775] 반대로, 이 BPRS 항목에 관한 개선은 모성 기능, 특히 BIMF 기능적 도메인 자기 돌봄, 모자 상호작용, 심리적 안녕 및/또는 관리의 개선을 야기한다.
- [0776] 개별화된 투약 요법을 수여받은 연구 그룹에서 모든 8명의 환자에 걸친 BPRS 항목 "죄책감"에 대한 집계 점수는 기준선에서 34점이었다. 3시간 후에는 20점 또는 59%의 개선에 해당하는 14점으로 감소되었다. 치료 1일 후에는 23점 또는 68%의 개선에 해당하는 11점으로 감소되었다. 치료 7일 후에는 24점 또는 71%의 개선에 해당하는 10점으로 감소되었다.
- [0777] 12 mg 그룹에서 모든 4명의 환자에 걸친 BPRS 항목 "죄책감"에 대한 집계 점수는 기준선에서 18점이었다. 3시간 후에는 9점 또는 50%의 개선에 해당하는 9점으로 감소되었다. 치료 1일 후에는 13점 또는 72%의 개선에 해당하는 5점으로 감소되었다. 치료 7일 후에는 13점 또는 72%의 개선에 해당하는 5점으로 감소되었다.
- [0778] 본 발명자들은 5-MeO-DMT가 죄책감을 감소시키거나 제거하기 위해 정신 또는 신경계 장애 환자를 치료하는 데 사용될 수 있다고 결론지었다.
- [0779] 죄책감의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 1일

차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 적어도 BPRS 항목 죄책감 점수의 개선에 의해 반영된다.

- [0780] 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는 죄책감의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다.
- [0781] 추가적으로 또는 대안적으로, 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째에 발생한다.
- [0782] 임상 전반적 인상 - 개선(CGI-I) 점수 또는 환자 전반적 인상 - 개선(PGI-I) 점수에서 적어도 점수 "매우 개선됨"에 의해 반영되는 죄책감의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 약 2시간 이내에 발생한다.
- [0783] CGI-S 점수의 감소 또는 CGI-I 점수나 PGI-I 점수에서 적어도 점수 "매우 개선됨"에 의해 반영되는 죄책감의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0784] 본 발명자들은 또한 정신 또는 신경계 장애 환자를 치료하여 죄책감을 감소시키거나 제거하면 BPRS 총점의 감소뿐만 아니라 BIMF 점수의 증가에 의해 반영되는 모성 기능의 개선을 야기한다고 결론지었다. 이러한 개선은 빠르게, 즉 약 2시간 내에 달성될 것이고, BIMF 점수 증가는 또한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰될 것이다.
- [0785] 죄책감은 정신 또는 신경계 장애의 다른 측면에도 영향을 미치므로, 본 발명자들은 BPRS의 "죄책감" 항목에서 관찰된 개선이 모성 기능의 전반적 개선에 추가로 기여할 것으로 결론지었다.
- [0786] BPRS 항목 "**불안**"은 보고된 염려, 긴장, 두려움, 공황 또는 걱정과 관련된다. 가능한 점수는 다음과 같다:
- [0787] 1 - 불안 없음.
- [0788] 2 - 매우 경도. 대부분의 정상인에게 평소보다 더 많이 발생하는 걱정이나 드문 걱정으로 인해 일부 불편함을 보고함.
- [0789] 3 - 경도. 자주 걱정하지만 주의를 쉽게 다른 것으로 돌릴 수 있음.
- [0790] 4 - 중등도. 대부분의 시간 동안 걱정하고 주의를 쉽게 다른 것으로 돌릴 수 없지만 기능 저하가 없거나 자율신경계에 동반되어 가끔 불안하지만 기능 저하가 없음.
- [0791] 5 - 중등도로 중증. 자주, 하지만 매일은 아닌, 자율신경계에 동반되는 불안 기간이 있거나 또는 일부 기능 영역이 불안이나 걱정으로 인해 손상됨.
- [0792] 6 - 중증. 자율신경계에 동반되는 불안이 매일 있지만 하루 종일 지속되지 않거나 많은 기능 영역이 불안이나 끊임없는 걱정으로 인해 손상됨.
- [0793] 7 - 매우 중증. 자율신경계에 동반되는 불안이 하루 종일 지속되거나 대부분의 기능 영역이 불안이나 끊임없는 걱정으로 인해 손상됨.
- [0794] 본 발명자들은 BPRS 항목 "불안" 점수의 증가가 모성 기능의 두 측면(유아(들)와의 상호작용과 관련된 모성 역량뿐만 아니라 모성 자기 돌봄) 모두에 부정적 영향을 미치는 것으로 결정하였다. BPRS 항목 "불안" 점수의 증가는 심리적 안녕, 사회적 지원 및 관리를 손상시킨다.
- [0795] 반대로, 이 BPRS 항목에 관한 개선은 모성 기능, 특히 BIMF 기능적 도메인 심리적 안녕, 사회적 지원 및/또는 관리의 개선을 야기한다.
- [0796] 개별화된 투약 요법을 수여받은 연구 그룹에서 모든 8명의 환자에 걸친 BPRS 항목 "불안"에 대한 집계 점수는 기준선에서 37점이었다. 3시간 후에는 18점 또는 49%의 개선에 해당하는 19점으로 감소되었다. 치료 1일 후에는 21점 또는 57%의 개선에 해당하는 16점으로 감소되었다. 치료 7일 후에는 20점 또는 54%의 개선에 해당하는 17점으로 감소되었다.
- [0797] 12 mg 그룹에서 모든 4명의 환자에 걸친 BPRS 항목 "불안"에 대한 집계 점수는 기준선에서 25점이었다. 3시간 후에는 14점 또는 56%의 개선에 해당하는 11점으로 감소되었다. 치료 1일 후에는 19점 또는 76%의 개선에 해당하는 6점으로 감소되었다. 치료 7일 후에는 19점 또는 76%의 개선에 해당하는 6점으로 감소되었다.

- [0798] 본 발명자들은 5-MeO-DMT가 불안을 감소시키거나 제거하기 위해 정신 또는 신경계 장애 환자를 치료하는 데 사용될 수 있다고 결론지었다.
- [0799] 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 적어도 BPRS 항목 불안 점수의 개선에 의해 반영된다.
- [0800] 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는 불안의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다.
- [0801] 추가적으로 또는 대안적으로, 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째에 발생한다.
- [0802] 임상 전반적 인상 - 개선(CGI-I) 점수 또는 환자 전반적 인상 - 개선(PGI-I) 점수에서 적어도 점수 "매우 개선됨"에 의해 반영되는 불안의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 약 2시간 이내에 발생한다.
- [0803] CGI-S 점수의 감소 또는 CGI-I 점수 또는 PGI-I 점수에서 적어도 점수 "매우 개선됨"에 의해 반영되는 불안의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0804] 본 발명자들은 또한 정신 또는 신경계 장애 환자를 치료하여 불안을 감소시키거나 제거하면 BPRS 총점의 감소뿐만 아니라 BIMF 점수의 증가에 의해 반영되는 모성 기능의 개선을 야기한다고 결론지었다. 이러한 개선은 빠르게, 즉 약 2시간 내에 달성될 것이고, BIMF 점수 증가는 또한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰될 것이다.
- [0805] 불안은 정신 또는 신경계 장애의 다른 측면에도 영향을 미치므로, 본 발명자들은 BPRS의 "불안" 항목에서 관찰된 개선이 모성 기능의 전반적 개선에 추가로 기여할 것으로 결론지었다.
- [0806] BPRS 항목 "긴장"은 긴장, "신경질" 및 동요의 관찰 가능한 신체적 및 운동 표현과 관련된다. 가능한 점수는 다음과 같다:
- [0807] 1 - 긴장 없음.
- [0808] 2 - 매우 경도. 대부분보다 더 까다롭지만 정상적인 범위 내에 있음. 일시적인 긴장 징후, 예를 들어 손톱 뜯기, 발 흔들기, 두피 여러 번 긁기, 또는 손가락 두드리기가 적게 있음.
- [0809] 3 - 경도. "2"와 동일하지만 긴장의 징후가 더 빈번하거나 과장됨.
- [0810] 4 - 중등도. 운동 긴장의 징후가 많고 빈번하며, 때때로 하나 이상의 징후, 예를 들어, 손을 비비면서 발을 흔드는 경우가 동시에 발생함. 긴장의 징후가 전혀 없는 때도 있음.
- [0811] 5 - 중등도로 중증. 운동 긴장의 징후가 많고 빈번하며, 하나 이상의 징후가 종종 동시에 발생함. 긴장의 징후가 전혀 없는 때도 드물게 있음.
- [0812] 6 - 중증. "5"와 동일하지만 긴장의 징후가 계속됨.
- [0813] 7 - 매우 중증. 긴장의 여러 가지 운동 표현, 예를 들어, 계속적인 걸음걸이와 손 비틀기가 계속적으로 존재함.
- [0814] 본 발명자들은 BPRS 항목 "긴장" 점수의 증가가 모성 기능의 두 측면(유아(들)와의 상호작용과 관련된 모성 역량뿐만 아니라 모성 자기 돌봄) 모두에 부정적 영향을 미치는 것으로 결정하였다. BPRS 항목 "긴장" 점수의 증가는 모자 상호작용과 심리적 안녕을 손상시킨다.
- [0815] 반대로, 이 BPRS 항목에 관한 개선은 모성 기능, 특히 BIMF 기능적 도메인 모자 상호작용 및/또는 심리적 안녕의 개선을 야기한다.
- [0816] 개별화된 투약 요법을 수여받은 연구 그룹에서 모든 8명의 환자에 걸친 BPRS 항목 "긴장"에 대한 집계 점수는 기준선에서 16점이었다. 3시간 후에는 5점 또는 31%의 개선에 해당하는 11점으로 감소되었다. 치료 1일 후에는 5점 또는 31%의 개선에 해당하는 11점으로 감소되었다. 치료 7일 후에는 6점 또는 38%의 개선에 해당하는 10점으로 감소되었다.
- [0817] 12 mg 그룹에서 모든 4명의 환자에 걸친 BPRS 항목 "긴장"에 대한 집계 점수는 기준선에서 14점이었다. 3시간

후에는 5점 또는 36%의 개선에 해당하는 9점으로 감소되었다. 치료 1일 후에는 8점 또는 57%의 개선에 해당하는 6점으로 감소되었다. 치료 7일 후에는 8점 또는 57%의 개선에 해당하는 6점으로 감소되었다.

- [0818] 본 발명자들은 5-MeO-DMT가 긴장을 감소시키거나 제거하기 위해 정신 또는 신경계 장애 환자를 치료하는 데 사용될 수 있다고 결론지었다.
- [0819] 긴장의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 적어도 BPRS 항목 긴장 점수의 개선에 의해 반영된다.
- [0820] 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는 긴장의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다.
- [0821] 추가적으로 또는 대안적으로, 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째에 발생한다.
- [0822] 임상 전반적 인상 - 개선(CGI-I) 점수 또는 환자 전반적 인상 - 개선(PGI-I) 점수에서 적어도 점수 "매우 개선됨"에 의해 반영되는 긴장의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 약 2시간 이내에 발생한다.
- [0823] CGI-S 점수의 감소 또는 CGI-I 점수 또는 PGI-I 점수에서 적어도 점수 "매우 개선됨"에 의해 반영되는 긴장의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0824] 본 발명자들은 또한 정신 또는 신경계 장애 환자를 치료하여 긴장을 감소시키거나 제거하면 BPRS 총점의 감소뿐만 아니라 BIMF 점수의 증가에 의해 반영되는 모성 기능의 개선을 야기한다고 결론지었다. 이러한 개선은 빠르게, 즉 약 2시간 내에 달성될 것이고, BIMF 점수 증가는 또한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰될 것이다.
- [0825] 긴장은 정신 또는 신경계 장애의 다른 측면에도 영향을 미치므로, 본 발명자들은 BPRS의 "긴장" 항목에서 관찰된 개선이 모성 기능의 전반적 개선에 추가로 기여할 것으로 결론지었다.
- [0826] 정신 또는 신경계 장애의 하나 이상의 측면의 개선은 또한 전반적 개선을 야기할 것이다. 바람직하게는 치료는 관해를 야기한다.
- [0827] 우울증 증상의 관해는 MADRS 점수 10 이하에 의해 반영될 수 있으며, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생하고; 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차 및/또는 28일차에 발생한다.
- [0828] 추가로 대안적으로 또는 부가적으로, 우울증 증상의 관해는 HAM-D 점수 7 이하에 의해 반영될 수 있으며, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생하고; 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차 및/또는 28일차에 발생한다.
- [0829] 상기 언급한 바에 따르면 정신 또는 신경계 장애 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 치료하면 MADRS 점수, 특히 상기 상세히 설명된 하위점수의 감소뿐만 아니라 BIMF 척도 도메인에서의 개선을 야기한다. MADRS 점수의 감소뿐만 아니라 모성 기능의 개선은 아래 실시예 섹션에서 논의된 바와 같은 임상 데이터에 의해 확인된다.
- [0830] 모성 기능의 개선은 자기 돌봄의 기능적 도메인에서의 개선을 포함한다. 예를 들어, MADRS 항목 무기력함 및/또는 수면 감소의 개선은 자기 돌봄을 반영하는 BIMF 척도 점수의 증가를 야기한다. 자기 돌봄을 반영하는 BIMF 척도 항목의 누적 점수의 개선은 바람직하게는 적어도 10%, 더 바람직하게는 적어도 20%이다.
- [0831] 모성 기능의 개선은 유아 돌봄의 기능적 도메인에서의 개선을 포함한다. 예를 들어, MADRS 항목 무기력함 및/또는 집중하기 어려움의 개선은 유아 돌봄을 반영하는 BIMF 척도 점수의 증가를 야기한다. 자기 돌봄을 반영하는 BIMF 척도 항목의 누적 점수의 개선은 바람직하게는 적어도 15%, 더 바람직하게는 적어도 25%이다.
- [0832] 모성 기능의 개선은 모자 상호작용의 기능적 도메인에서의 개선을 포함한다. 예를 들어, MADRS 항목 감각 불능 및 내면의 긴장의 개선은 모자 상호작용을 반영하는 BIMF 척도 점수의 증가를 야기한다. 모자 상호작용을 반영하는 BIMF 척도 항목의 누적 점수의 개선은 바람직하게는 적어도 5%, 더 바람직하게는 적어도 15%이다.

- [0833] 모성 기능의 개선은 심리적 안녕의 기능적 도메인에서의 개선을 포함한다. 예를 들어, MADRS 항목 무기력함, 비관적 사고, 감각 불능, 내면의 긴장 및/또는 수면 감소의 개선은 심리적 안녕을 반영하는 BIMF 척도 점수의 증가를 야기한다. 심리적 안녕을 반영하는 BIMF 척도 항목의 누적 점수의 개선은 바람직하게는 적어도 25%, 더 바람직하게는 적어도 35%이다.
- [0834] 모성 기능의 개선은 사회적 지원의 기능적 도메인에서의 개선을 포함한다. 예를 들어, MADRS 항목 비관적 사고의 개선은 사회적 지원을 반영하는 BIMF 척도 점수의 증가를 야기한다. 사회적 지원을 반영하는 BIMF 척도 항목의 누적 점수의 개선은 바람직하게는 적어도 10%, 더 바람직하게는 적어도 20%이다.
- [0835] 모성 기능의 개선은 관리의 기능적 도메인에서의 개선을 포함한다. 예를 들어, MADRS 항목 무기력함, 비관적 사고 및/또는 집중하기 어려움의 개선은 관리를 반영하는 BIMF 척도 점수의 증가를 야기한다. 관리를 반영하는 BIMF 척도 항목의 누적 점수의 개선은 바람직하게는 적어도 20%, 더 바람직하게는 적어도 30%이다.
- [0836] 모성 기능의 개선은 적응의 기능적 도메인에서의 개선을 포함한다. 예를 들어, MADRS 항목 무기력함의 개선은 적응을 반영하는 BIMF 척도 점수의 증가를 야기한다. 적응을 반영하는 BIMF 척도 항목의 누적 점수의 개선은 바람직하게는 적어도 5%, 더 바람직하게는 적어도 15%이다.
- [0837] 모성 기능의 개선은 자기 돌봄, 유아 돌봄, 모자 상호작용, 모성의 심리적 안녕, 사회적 지원, 관리 및 적응으로부터 선택되는 바진 모성 기능 지수(BIMF)에 따른 하나 이상, 특히 2개 이상의 기능적 도메인과 관련된다.
- [0838] BIMF 총점은 10% 이상, 바람직하게는 20% 이상 개선된다.
- [0839] **수유**
- [0840] 상기 표시된 바와 같이, 많은 약물에 있어서, 수유 환자는 수유를 중단할지, 아니면 치료법을 중단/금지할지 결정해야 하는 상황에 직면할 수 있다.
- [0841] 치료를 수여받기 위해 수유를 중단하기로 결정할 경우, 이러한 결정은 모성 기능에 부정적 영향을 미치며, 특히 기능적 도메인 모자 상호작용 및 심리적 안녕을 손상시킬 것이다.
- [0842] 본 발명은 또한 수유를 실질적으로 중단하지 않고 수유부의 정신 또는 신경계 장애를 치료해야 할 필요성에 대처한다.
- [0843] 본 발명에 따르면, 치료 직후 수유가 재개될 수 있다.
- [0844] 본 발명자들은 수유하는 아기를 어떠한 관련이 있는 위험에도 노출시키지 않고 5-MeO-DMT 또는 약학적으로 허용 가능한 염의 투여 후 어느 시점부터 수유가 가능한지 결정하기 위한 노력으로 5-MeO-DMT의 약동학 특성 및 대사를 조사하였다.
- [0845] 흡입된 5-MeO-DMT의 흡수 및 분포는 빠르며, 투약 동안 및 직후에 최대 농도 및 약리적 효과가 관찰된다.
- [0846] 혈장 단백질 결합은 낮다(13-23%).
- [0847] 흡입 후 5-MeO-DMT의 약동학 특성의 분석은 혈장 농도의 매우 빠른 감소를 나타낸다. 투여 후 10분에 이미 농도가 C_{max}의 10% 이하로 떨어지고; 2시간 후에는 C_{max}의 1% 이하이며, 3시간 후에는 혈장에서 5-MeO-DMT가 더 이상 검출되지 않는다. 이는 시험된 전체 용량 범위(6 mg, 12 mg, 18 mg)에 걸쳐 적용된다. 1 내지 4시간의 시간 프레임 내에서 반복 투여 시 축적이 관찰되지 않는다. 본원에 개시된 상향적정은 추적 및 이에 따라 예를 들어 투여 10분, 2시간 또는 3시간 후 더 높은 혈장 농도를 야기하지 않는다.
- [0848] 인간에서 발생할 수 있는 5-MeO-DMT의 대사산물이 확인되어 이러한 대사산물의 잠재적 관련성을 평가했다. 인간 간세포의 시험관내 대사 확인 연구에서, 5-MeO-DMT 유리 염기를 10 μ M로 최대 120분 동안 인큐베이션했다. 확인된 화합물 및 이의 상대 비율을 아래 표 1에 나타낸다:

표 1

화합물	상대 비율
부포테닌(5-OH-DMT)	5 %
5-MeO-DMT	7 %
5-MeO-DMT-N-옥시드	1 %
5-메톡시인돌-3-에탄올(5-메톡시트리פט롤)	25 %
5-메톡시인돌아세트산(5-MIAA)	61 %

[0849]

[0850]

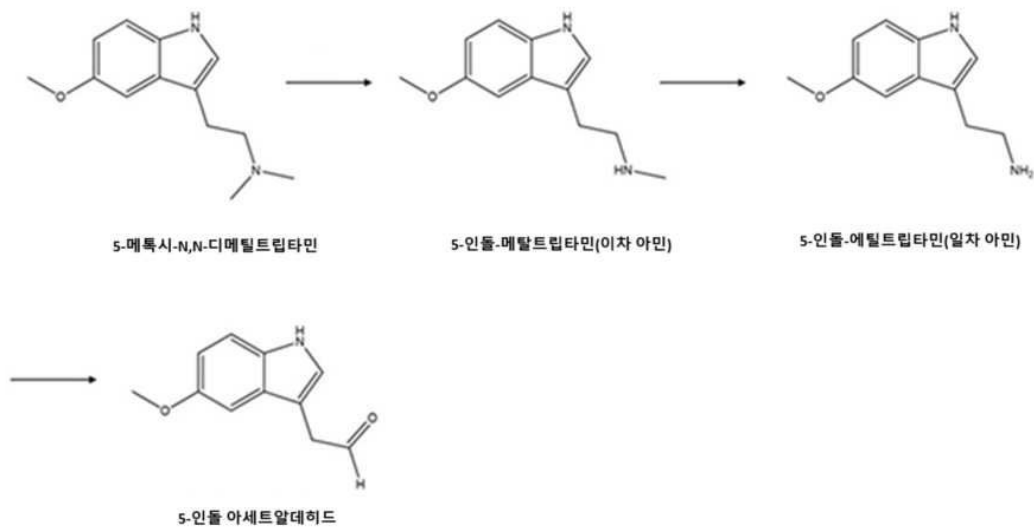
이후의 검정에서는 5-메톡시트리프트롤의 존재를 반복적으로 검출하지 못했지만 주요 대사산물의 5-MIAA의 존재를 재현성 있게 표시함이 주지되었다. 따라서 5-메톡시트리프트롤은 생체내 임의의 중요한 역할을 할 가능성이 높지 않다.

[0851]

상기 표에 나열된 대사산물은 세 가지 상이한 경로를 통해 형성된다.

[0852]

가장 중요한 두 가지 대사산물 5-메톡시인돌 아세트산 및 5-메톡시인돌-3-에탄올은 산화적 탈아민화를 통해 형성된다. 여기에는 N-메틸기의 효소적 제거 및 산화가 관여되어 아세트알데히드가 형성된다:



[0853]

[0854]

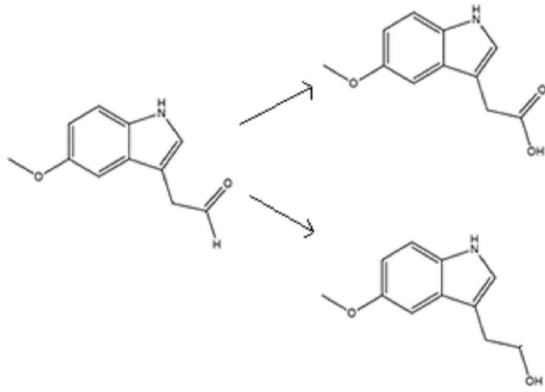
표시된 반응은 모노아민 산화효소 A(MAO-A)에 의해 촉매된다.

[0855]

이차 아민, 일차 아민 및 알데히드는 확인되지 않았는데, 이는 이들이 어느 시점에도 상당한 농도로 존재하지 않음을 표시한다.

[0856]

알데히드 중간체 대사산물은 인간 간의 간세포에서 두 가지 별도의 생체변형을 거친다. 이는 5-메톡시인돌 아세트산으로 산화되거나 5-메톡시인돌-3-에탄올로 환원된다.



[0857]

[0858]

두 가지 생성된 대사산물은 모두 내인성 물질이며 인체에서, 예를 들어 멜라토닌 및 세로토닌의 합성 및 대사 동안 형성된다(예를 들어, Biochemistry of the Pineal. Chapter 3. in Melatonin and the Mammalian Pineal Gland. Arendt J (Ed.) Chapman & Hall, 1995; Slominski R and Slominski AT. Synthesis and Metabolism of Melatonin in the Skin and Retinal Pigment Epithelium. Chapter 3. in Melatonin in the Promotion of Health. Watson RR (Ed.) CRC Press 2012 참고).

[0859]

5-MeO-DMT 대사의 주된 경로는 내인성 대사 경로의 일부인 대사산물로 빠르게 이어지므로, 본 발명자들은 5-MeO-DMT의 산화적 탈아민화에 수유에 관한 제한을 부여할 필요가 있는 대사산물이 관여되지 않는 것으로 결정했다.

[0860]

또한, 실시예 섹션에 상세히 기재된 바와 같이, 5-메톡시트립토파와 인간 간세포의 인큐베이션은 24시간 내에 화합물이 완전히 사라지는, 높은 대사 회전율을 표시한다. 1 μ M 시험 농도에서, 5-메톡시트립토파에 대한 시험 관내 내재적 제거율은 16.2 μ l/분/백만 개 세포(반감기 142분)였다.

[0861]

따라서 5-메톡시트립토파의 혈장 농도는 형성되는 정도에 따라 신속히 감소하여 내인성 수준에 도달할 것이다.

[0862]

5-MIAA는 약산으로, 혈장에서 이온화된 형태로 존재할 것이며, 이는 화합물이 모유로 들어갈 가능성을 감소시킨다.

[0863]

5-MIAA와 인간 간세포의 인큐베이션은 72시간 후 잔여 5-MIAA 농도가 75-82%로, 낮은 대사 회전율을 표시한다. 5-MIAA는 5-MeO-DMT의 최종 대사산물로 생각된다.

[0864]

5-MIAA는 약 50%(평균 비결합 분율(Fu); 실시예 섹션 참고)의 비교적 낮은 혈장 결합을 나타낸다. 이는 순환계에 남아 신장 제거를 거친다. 표준 사구체 여과율이 90-120 ml/분인 경우, 이는 5-MIAA의 모든 흔적이 대략 1-2 시간 내에(환자의 체격에 따르며 임신 동안 발생하는 혈액량의 증가를 고려함) 순환계로부터 소변 배출로 제거됨을 의미한다.

[0865]

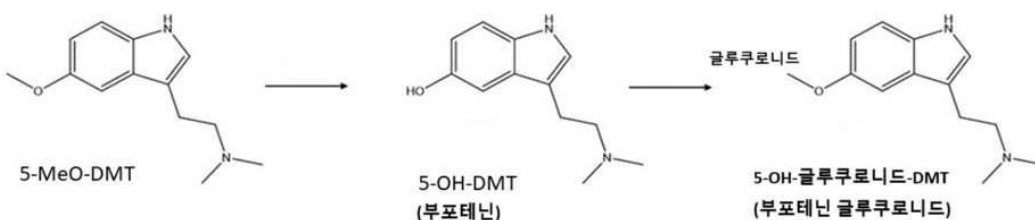
그 결과, 5-MIAA의 혈장 농도가 또한 빠르게 감소할 것이다.

[0866]

5-MeO-DMT의 빠른 제거(<1시간)와 결부하면, 이는 투여된 치료법 및 모든 관련이 있는 대사산물이 대략 2시간 내에 순환계로부터 제거된다는 견해를 뒷받침한다.

[0867]

확인된 추가 대사산물 부포테닌은 CYP2D6에 의해 촉매되는 O-탈메틸화의 결과이다. 이어서 대사된 형성물은 UGT에 의해 촉매되는, 글루쿠로니드화를 거친다.



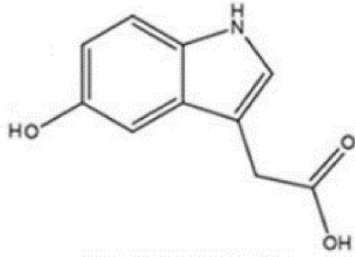
[0868]

[0869]

약동학 연구의 일환으로, 부포테닌은 인간 혈청에서 거의 검출되지 않는 것으로 결정되었다. 5-MeO-DMT 투여 15

분 후에는 어떠한 경우에도 검출되지 않는다.

[0870] 부포테닌 글루쿠로니드는 수용체에 결합할 수 없고 어떠한 효과도 발휘하지 못한다. 게다가 그 농도가 너무 낮아 간세포 검정에서 검출되지 않았다. 부포테닌 글루쿠로니드는 5-하이드록시인돌 아세트산으로 추가 전환된다:

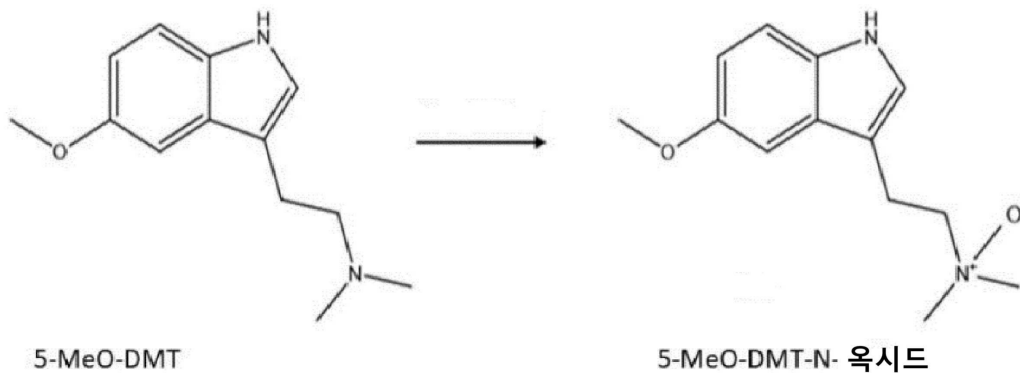


[0871]

[0872] 5-하이드록시인돌 아세트산은 내인성 물질로, 예를 들어 멜라토닌 및 세로토닌의 대사에서 발생한다(상기 참조).

[0873] 5-MeO-DMT의 O-탈메틸화 경로는 혈장으로부터 신속하게 제거되는 주요 대사산물 부포테닌을 생성하고, 추가 대사로 매우 낮은 농도로만 존재하는 화합물 및 궁극적으로 내인성 대사 경로의 일부이기도 한 대사산물을 생성하므로, 본 발명자들은 5-MeO-DMT의 O-탈메틸화에 수용에 관한 제한을 부여할 필요가 있는 대사산물이 관여되지 않는 것으로 결정했다.

[0874] 세 번째 대사 경로에는 N-산화가 관여된다.



[0875]

[0876] 형성된 대사산물의 컴퓨터내 모델링에서, 5-MeO-DMT-N-옥시드는 모체 분자의 시험관내 유전독성 평가에서의 음성과 일치하게 비유전독성으로 간주되었다. 화합물은 수용성이며 래트에서의 관찰에 의해 확인된 바와 같이 빠른 배출을 거친다(Sitaram, B.R., Lockett, L., Blackman, G. L., McLeod, W. R., 1987. Urinary excretion of 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine, N,N-dimethyltryptamine and their N-oxides in the rat. Biochemical Pharmacology 36: 2235-2231). N-산화가 관여되는 5-MeO-DMT 대사 경로는 미미한 역할만 하며, 빠르게 배출되는 겉보기 독성이 없는 낮은 비율의 대사산물을 생성하므로, 본 발명자들은 5-MeO-DMT의 N-산화에 수용에 관해 제한을 부여할 대사산물이 관여되지 않는 것으로 결정하였다.

[0877] 상기에 기반하여, 본 발명자들은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로의 치료 직후 수용이 재개될 수 있는 것으로 결정했다.

[0878] 따라서 환자가 수용부인 경우 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 48시간까지 수용을 중단하도록 권고된다. 특히, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 24시간까지 수용을 중단하도록 권고된다.

[0879] 바람직하게는, 수용은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 6시간 동안만, 더 바람직하게는 3시간 동안만, 가장 바람직하게는 2시간 동안만 중단되어야 한다.

[0880] 이러한 짧은 중단 및 치료 직후 수용을 재개할 수 있는 가능성은 치료 성공 및 특히 모성 기능과 안녕, 그리고 유아(들)의 발달에 기여한다.

- [0881] 정신 또는 신경계 질환 치료
- [0882] 우울증 에피소드를 특징으로 하는 장애
- [0883] 우울증 에피소드를 특징으로 하는 몇몇 장애가 있다.
- [0884] 우울증 에피소드는 기분이 우울하고/하거나 대부분의 활동에서 즐거움을 상실하는 기간이다.
- [0885] 예를 들어, DSM-V에 따르면, 주요 우울증 에피소드는 동일한 2주 기간 동안 존재하는 5개 이상의 증상을 특징으로 하고 이전 기능으로부터의 변화를 나타내며; 증상 중 적어도 하나는 (1) 우울한 기분 또는 (2) 흥미 또는 즐거움의 상실이다.
- [0886] 우울증 에피소드를 특징으로 하는 장애를 겪는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 겪을 수 있다.
- [0887] 우울증 에피소드를 특징으로 하는 장애에는 수면 장애, 인지 기능장애, 불안, 정신운동 지연, 사회적/감정적 위축 및 부정적 사고 중 하나 이상이 관여된다.
- [0888] 중증도 및 치료 성공은, 예를 들어 몽고메리-오스버그 우울증 평가 척도(MADRS) 또는 해밀턴 우울증 평가 척도(HAM-D)에 의해 평가될 수 있다.
- [0889] 우울증 에피소드를 특징으로 하는 장애를 겪는 환자에서, 처리, 조절, 감정; 기억, 반추와 관련된 인지 과정; 집중력 저하 및 생리적 각성에 연루되는 몇몇 뇌 영역 내에서 및/또는 간에 변경된 기능적 연결성이 관찰된다.
- [0890] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 우울증 에피소드를 특징으로 하는 장애를 겪는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 치료하면 우울증 에피소드를 특징으로 하는 장애의 개선을 야기한다.
- [0891] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 우울증 에피소드를 특징으로 하는 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0892] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 환자에서 우울증 에피소드를 특징으로 하는 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 우울증 에피소드를 특징으로 하는 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0893] MADRS 점수의 감소에 의해 반영되는 우울증 에피소드를 특징으로 하는 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0894] MADRS 점수의 감소에 의해 반영되는 환자에서 우울증 에피소드를 특징으로 하는 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. MADRS 점수의 감소에 의해 반영되는 우울증 에피소드를 특징으로 하는 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0895] HAM-D 점수의 감소에 의해 반영되는 우울증 에피소드를 특징으로 하는 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0896] HAM-D 점수의 감소에 의해 반영되는 환자에서 우울증 에피소드를 특징으로 하는 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. HAM-D 점수의 감소에 의해 반영되는 우울증 에피소드를 특징으로 하는 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0897] 우울증 에피소드를 특징으로 하는 장애를 겪는 환자에서 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 적어도 BIMF 총점의 개선에 의해 반영된다.
- [0898] BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 우울증 에피소드를 특징으로 하는 장애를 겪는 환자에서 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 6일 이내에 발생한다. BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

- [0899] **주요 우울증 장애(MDD)**는 지속적인 슬픔 및 흥미 상실을 유발하는 기분 장애이다. 이는 사람이 느끼고, 사고하고, 행동하는 방식에 영향을 미치며 다양한 감정적 및 신체적 문제를 야기할 수 있다.
- [0900] 환자는 몽고메리-오스버그 우울증 평가 척도(MADRS) 점수 20점 이상 또는 해밀턴 우울증 평가 척도(HAM-D) 점수 17점 이상에 의해 표시되는 중등도 또는 중증 MDD를 겪을 수 있다. 또한 환자는 몽고메리-오스버그 우울증 평가 척도(MADRS) 점수 35점 이상 또는 해밀턴 우울증 평가 척도(HAM-D) 점수 25점에 의해 표시되는 중증 주요 우울증 장애를 겪을 수 있는 것으로 생각된다.
- [0901] MDD를 겪는 환자는 치료 저항성 형태의 장애(TRD)를 겪을 수 있다.
- [0902] MDD에는 수면 장애, 인지 기능장애, 불안, 정신운동 지연, 사회적/감정적 위축 및 부정적 사고 중 하나 이상이 관여된다.
- [0903] 중증도 및 치료 성공은, 예를 들어 몽고메리-오스버그 우울증 평가 척도(MADRS) 또는 해밀턴 우울증 평가 척도(HAM-D)에 의해 평가될 수 있다.
- [0904] MDD를 겪는 환자에서 DMN, 돌출 네트워크, 실행 제어 네트워크 및 변연계를 포함하는 여러 휴식 상태 네트워크 내에서 및/또는 간에 연결성 및 조절 기능장애가 관찰된다. 기능적 연결성은 건강한 대조군에서 관찰된 것과 상당히 상이하다.
- [0905] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 MDD를 겪는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 치료하면 MDD의 개선을 야기한다.
- [0906] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 MDD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0907] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 환자에서 MDD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 MDD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0908] MADRS 점수의 감소에 의해 반영되는 MDD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0909] MADRS 점수의 감소에 의해 반영되는 환자에서 MDD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. MADRS 점수의 감소에 의해 반영되는 MDD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0910] HAM-D 점수의 감소에 의해 반영되는 MDD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0911] HAM-D 점수의 감소에 의해 반영되는 환자에서 MDD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. HAM-D 점수의 감소에 의해 반영되는 MDD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0912] MDD를 겪는 환자에서 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 적어도 BIMF 총점의 개선에 의해 반영된다.
- [0913] BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 MDD를 겪는 환자에서 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 6일 이내에 발생한다. BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0914] **지속성 우울증 장애**
- [0915] 기분저하증으로도 지칭되는 지속성 우울증 장애는 만성 형태의 우울증이다. 이는 우울증이 적어도 2년의 기간에 걸쳐 대부분의 날 동안 하루 대부분 동안 존재하는 경우 진단된다. 임의의 무증상 기간은 2개월 미만이다.

- [0916] 우울한 경우, 하기 중 2개 이상이 존재해야 한다: 1. 절망감; 2. 낮은 에너지 또는 피로; 3. 자존감이 낮음; 4. 수면이 감소하거나(불면증) 증가함(과수면증); 5. 식욕이 없거나 과식함; 6. 결정을 내리는 데 어려움이 있거나 집중력이 떨어짐.
- [0917] 지속성 우울증 장애를 겪는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 겪을 수 있다.
- [0918] 지속성 우울증 장애에는 수면 장애, 인지 기능장애, 불안, 정신운동 지연, 사회적/감정적 위축 및 부정적 사고 중 하나 이상이 관여된다.
- [0919] 중증도 및 치료 성공은, 예를 들어 몽고메리-오스버그 우울증 평가 척도(MADRS) 또는 해밀턴 우울증 평가 척도(HAM-D)에 의해 평가될 수 있다.
- [0920] 지속성 우울증 장애를 겪는 환자에서 처리, 조절, 감정적 기억; 반추와 관련된 인지 과정; 집중력 저하 및 생리적 각성에 연루된 몇몇 뇌 영역 내에서 및/또는 간에 변경된 기능적 연결성이 관찰된다. 연결성 기능장애는 DMN, 돌출 네트워크, 실행 제어 네트워크 및 변연계 네트워크 내에서 및/또는 간에 관찰된다. 기능적 연결성은 건강한 대조군에서 관찰된 것과 상당히 상이하다.
- [0921] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 지속성 우울증 장애를 겪는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 치료하면 지속성 우울증 장애의 개선을 야기한다.
- [0922] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 지속성 우울증 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0923] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 환자에서 지속성 우울증 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 지속성 우울증 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0924] MADRS 점수의 감소에 의해 반영되는 지속성 우울증 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0925] MADRS 점수의 감소에 의해 반영되는 환자에서 지속성 우울증 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. MADRS 점수의 감소에 의해 반영되는 지속성 우울증 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0926] HAM-D 점수의 감소에 의해 반영되는 지속성 우울증 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0927] HAM-D 점수의 감소에 의해 반영되는 환자에서 지속성 우울증 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. HAM-D 점수의 감소에 의해 반영되는 지속성 우울증 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0928] 지속성 우울증 장애를 겪는 환자에서 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 적어도 BIMF 총점의 개선에 의해 반영된다.
- [0929] BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 지속성 우울증 장애를 겪는 환자에서 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 6일 이내에 발생한다. BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0930] **계절성 정서 장애**
- [0931] 계절성 정서 장애는 계절적 패턴을 가진 기분 장애로, 증상은 종종 가을에 시작되어 봄에 완화된다. 많은 사람들이 슬픔, 절망감, 활동에 대한 관심 상실, 피로, 및 사회적 위축을 경험한다.
- [0932] 계절성 정서 장애를 겪는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 겪을 수 있다.
- [0933] 계절성 정서 장애에는 수면 장애, 인지 기능장애, 불안, 정신운동 지연, 사회적/감정적 위축 및 부정적 사고 중

하나 이상이 관여된다.

- [0934] 중증도 및 치료 성공은, 예를 들어 몽고메리-오스버그 우울증 평가 척도(MADRS) 또는 해밀턴 우울증 평가 척도(HAM-D)에 의해 평가될 수 있다.
- [0935] 계절성 정서 장애를 겪는 환자에서 처리, 조절, 감정적 기억; 반추와 관련된 인지 과정; 집중력 저하 및 생리적 각성에 연루된 몇몇 뇌 영역 내에서 및/또는 간에 변경된 기능적 연결성이 관찰된다. 연결성 기능장애는 DMN, 돌출 네트워크, 실행 제어 네트워크 및 변연계 네트워크 내에서 및/또는 간에 관찰된다. 기능적 연결성은 건강한 대조군에서 관찰된 것과 상당히 상이하다.
- [0936] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 계절성 정서 장애를 겪는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 치료하면 계절성 정서 장애의 개선을 야기한다.
- [0937] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 계절성 정서 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0938] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 환자에서 계절성 정서 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 계절성 정서 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0939] MADRS 점수의 감소에 의해 반영되는 계절성 정서 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0940] MADRS 점수의 감소에 의해 반영되는 환자에서 계절성 정서 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. MADRS 점수의 감소에 의해 반영되는 계절성 정서 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0941] HAM-D 점수의 감소에 의해 반영되는 계절성 정서 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0942] HAM-D 점수의 감소에 의해 반영되는 환자에서 계절성 정서 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. HAM-D 점수의 감소에 의해 반영되는 계절성 정서 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0943] 계절성 정서 장애를 겪는 환자에서 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 적어도 BIMF 총점의 개선에 의해 반영된다.
- [0944] BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 계절성 정서 장애를 겪는 환자에서 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 6일 이내에 발생한다. BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0945] **양극성 장애**
- [0946] 양극성 장애(BD)는 감정적 저조(주요 우울증 에피소드) 및 고조(조증 또는 경조증 에피소드)를 포함하는 심한 기분 변화를 특징으로 하는 정신 건강 병태이다. BD는 인종적 기원 또는 사회경제적 상태와 관계없이 전 세계 인구의 1% 초과에 영향을 미치는 재발성 만성 장애이다.
- [0947] BD를 겪는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 겪을 수 있다.
- [0948] BD는 우울증 에피소드를 갖든 갖지 않든, 적어도 한 번의 조증 에피소드가 있는 경우 양극성 I 장애로 분류된다. 적어도 한 번의 경조증 에피소드(그러나 완전한 조증 에피소드는 없음) 및 한 번의 주요 우울증 에피소드가 있는 경우 양극성 II 장애로 분류된다. 이러한 증상이 약물 또는 의학적 문제로 인한 경우, 양극성 장애로 진단되지 않는다.
- [0949] 양극성 장애(BD)를 겪는 환자는 양극성 II 장애로 진단되건 양극성 I 장애로 진단되건, 특히 현재 주요 우울증 에피소드를 겪는다.

- [0950] 현재 주요 우울증 에피소드의 중증도는 몽고메리-오스버그 우울증 평가 척도(MADRS)를 사용하여 평가될 수 있다. 환자는 총점이 19점 이상, 예컨대 24점 이상, 특히 37점 이상일 수 있다.
- [0951] 대안적으로 또는 부가적으로, 환자는 양극성 우울증 평가 척도(BDRS) 총점이 19점, 예컨대 24점 이상, 특히 37점 이상일 수 있다.
- [0952] BD에는 수면 장애, 인지 기능장애, 불안, 정신운동 지연, 사회적/감정적 위축 및 부정적 사고 중 하나 이상이 관여된다.
- [0953] 중증도 및 치료 성공은 예를 들어, 몽고메리-오스버그 우울증 평가 척도(MADRS), 해밀턴 우울증 평가 척도(HAM-D) 또는 양극성 우울증 평가 척도(BDRS)에 의해 평가될 수 있다.
- [0954] BDRS는 양극성 우울증에서 우울증 증상의 중증도를 측정하도록 설계된다. BDRS는 훈련된 평가자에 의해 임상 사용에 대해 검증되었다. 임상 인터뷰에 기반하여, BDRS 항목은 현재 및 지난 며칠 동안 환자가 표현한 우울증 및/또는 혼합 증상의 중증도를 평가한다. 현재와 지난 며칠 동안의 증상 간 불일치가 있는 경우, 평가는 현재 증상을 반영해야 한다. 척도는 20개 질문을 함유하며 가능한 최대 점수는 60점이다. 점수가 높을수록 중증도가 더 크다는 것을 표시한다.
- [0955] 질문은 우울한 기분; 수면 장애; 식욕 부진; 사회적 관여 감소; 에너지와 활동 감소; 동기 감소; 집중력과 기억력 저하; 불안; 쾌락상실; 정서적 침체; 무가치감; 무력감과 절망감; 자살 생각; 죄책감; 정신병 증상; 과민성; 불안정성; 운동 의욕 증가; 발화 증가; 동요를 다룬다.
- [0956] 이들 각 측면이 평가되어 0, 1, 2 또는 3점이 부여된다.
- [0957] BD를 겪는 환자는 휴식 상태 네트워크의 특징적인 비정상적인 내재적 조직 및 상호연결성을 나타낸다. 건강한 대조군과 비교하여, 휴식 상태 기능적 자기 공명 영상화 연구는 기본 모드 네트워크, 돌출 네트워크, 중추 실행 네트워크 내에서 및/또는 간에 특정 영역의 기능적 연결성 변화를 실증하였다. 특히 기본 모드 네트워크 내에서 기능적 연결성 변화가 또한 수면 장애를 겪는 환자에서 관찰되었다.
- [0958] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 BD를 겪는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 치료하면 BD의 개선을 야기한다.
- [0959] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 BD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0960] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 환자에서 BD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 BD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0961] MADRS 점수의 감소에 의해 반영되는 BD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0962] MADRS 점수의 감소에 의해 반영되는 환자에서 BD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. MADRS 점수의 감소에 의해 반영되는 BD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0963] HAM-D 점수의 감소에 의해 반영되는 BD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0964] HAM-D 점수의 감소에 의해 반영되는 환자에서 BD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. HAM-D 점수의 감소에 의해 반영되는 BD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0965] BDRS 점수의 감소에 의해 반영되는 BD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0966] BDRS 점수의 감소에 의해 반영되는 환자에서 BD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마

지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. BDRS 점수의 감소에 의해 반영되는 BD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0967] BD를 겪는 환자에서 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 적어도 BIMF 총점의 개선에 의해 반영된다.

[0968] BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 BD를 겪는 환자에서 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 6일 이내에 발생한다. BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0969] **불안 장애**

[0970] **불안 장애**는 정신 건강 병태의 한 유형이다. 증상은 긴장, 공황 및 두려움뿐만 아니라 발한 및 빠른 심장 박동을 포함한다. 불안에는 예상되는 사건이나 위협적으로 인식되는 상황에 대한 준비와 관련된 복잡한 인지적, 정서적, 생리적 및 행동 반응 시스템이 관여된다.

[0971] 불안 장애에는 또한 수면 장애, 인지 기능장애, 사회적/감정적 위축 및 부정적 사고 중 하나 이상이 관여된다.

[0972] 불안 장애를 겪는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 겪을 수 있다.

[0973] 불안 장애의 중증도는 백 불안 인벤토리(BAI)를 사용하여 평가될 수 있다. 이는 또한 해밀턴 불안 평가 척도(HAM-A); HAM-A의 정신과 불안 하위척도(항목 1-6 및 14의 합계); HAM-A의 불안한 기분 항목(항목 1); 간략 정신과 평가 척도(BPRS) 항목 "불안"을 사용하여 평가될 수 있다.

[0974] 불안 장애는 자살 생각과도 관련된다.

[0975] 자살 생각은 컬럼비아 자살 중증도 평가 척도(C-SSRS)를 사용하여 평가될 수 있다.

[0976] 불안 장애는 기능적 자기 공명 영상화에 의해 연구된다. 일반적으로 모든 불안 장애는 기본 모드 네트워크(DMN)에서 이상을 나타낸다. 이러한 장애에 의해 영향을 받는 추가 네트워크는 돌출 네트워크(SN) 및 감각운동 네트워크(SMN)이다. DMN에 비해 각각의 이러한 네트워크, 예를 들어, SMN 및 SN 내에서 및/또는 간에 휴식 상태 균형은 상이한 불안 장애에서 비정상일 수 있다.

[0977] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 불안 장애를 겪는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 치료하면 불안을 감소시키거나 제거한다.

[0978] 불안 장애를 겪는 환자에서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.

[0979] 불안 장애를 겪는 환자에서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0980] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 불안 장애를 겪는 환자에서 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에, 치료 전 해당 점수와 비교하여 HAM-A 점수의 적어도 50% 감소에 의해 반영된다.

[0981] 치료 전 해당 점수와 비교하여 HAM-A 점수의 적어도 50% 감소에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 불안 장애를 겪는 환자에서 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. HAM-A 점수의 적어도 50% 감소에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 불안 장애를 겪는 환자에서 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0982] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 이러한 불안 장애를 겪는 환자에서 불안의 관해는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마

지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 HAM-A 점수 7점 이하에 의해 반영된다.

- [0983] HAM-A 점수 7 이하에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 이러한 불안 장애를 겪는 환자에서 불안의 관해는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. HAM-A 점수 7 이하에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 이러한 불안 장애를 겪는 환자에서 불안의 관해는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0984] HAM-A의 정신과 불안 하위척도 점수(항목 1-6 및 14의 합계)의 감소에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 불안 장애를 겪는 환자에서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0985] HAM-A의 정신과 불안 하위척도 점수(항목 1-6 및 14의 합계)의 감소에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 불안 장애를 겪는 환자에서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. HAM-A의 정신과 불안 하위척도 점수(항목 1-6 및 14의 합계)의 감소에 의해 반영되는 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0986] HAM-A의 불안한 기분 항목(항목 1) 점수의 감소에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 불안 장애를 겪는 환자에서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0987] HAM-A의 불안한 기분 항목(항목 1) 점수의 감소에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 불안 장애를 겪는 환자에서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. HAM-A의 불안한 기분 항목(항목 1) 점수의 감소에 의해 반영되는 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0988] BPRS 항목 "불안" 점수의 감소에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 불안 장애를 겪는 환자에서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0989] BPRS 항목 "불안" 점수의 감소에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 불안 장애를 겪는 환자에서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. BPRS 항목 "불안" 점수의 감소에 의해 반영되는 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0990] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 불안 장애를 겪는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 치료하면 자살 생각을 감소시키거나 제거한다.
- [0991] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 불안 장애를 겪는 환자에서 자살 생각의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [0992] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 불안 장애를 겪는 환자에서 자살 생각의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 자살 생각의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0993] 상기 내용은 일반적으로 아래에서 상세히 논의되는 특정 질환뿐만 아니라 의학적 병태가 심한 두려움, 불안 또는 공황을 유발할 때 발생하는 의학적 병태로 인한 불안 장애; 환자가 불안 장애의 모든 기준을 충족하지는 않지만 대부분의 기준을 충족하는 경우 진단될 수 있는 다른 특정된 불안 장애; 및 환자가 불안이나 공황을 경험

하지만 또 다른 불안 장애를 완전히 진단할 수 있는 정보가 부족한 경우 종종 진단되는 불특정 불안 장애를 포함하는 불안 장애에 적용된다.

- [0994] 불안 장애를 겪는 환자에서 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 적어도 BIMF 총점의 개선에 의해 반영된다.
- [0995] BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 불안 장애를 겪는 환자에서 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 6일 이내에 발생한다. BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [0996] **분리 불안 장애**는 집이나 환자가 강한 감정적 애착을 갖는 사람과의 분리에 대한 과도한 불안을 특징으로 한다.
- [0997] 분리 상황은 환자에게 상당한 고통을 유발하며, 분리로 인해 학교나 직장에 가는 데 어려움이 있을 수 있다. 분리 불안 장애를 겪는 환자는 또한 가족 구성원과 같이 삶에서 중요한 사람들에게 일어나는 환영받지 못하는 사건에 대해 과도한 불안을 가질 수 있다.
- [0998] 분리 불안 장애에는 또한 수면 장애, 인지 기능장애, 사회적/감정적 위축 및 부정적 사고 중 하나 이상이 관여된다.
- [0999] 분리 불안 장애를 겪는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 겪을 수 있다.
- [1000] 분리 불안 장애의 중증도는 백 불안 인벤토리(BAI)를 사용하여 평가될 수 있다. 이는 또한 해밀턴 불안 평가 척도(HAM-A); HAM-A의 정신과 불안 하위척도(항목 1-6 및 14의 합계); HAM-A의 불안한 기분 항목(항목 1); 간략 정신과 평가 척도(BPRS) 항목 "불안"을 사용하여 평가될 수 있다.
- [1001] 분리 불안 장애는 자살 생각과도 관련된다.
- [1002] 자살 생각은 컬럼비아 자살 중증도 평가 척도(C-SSRS)를 사용하여 평가될 수 있다.
- [1003] 분리 불안 장애 장애는 기능적 자기 공명 영상화에 의해 연구된다. 일반적으로 모든 불안 장애는 기본 모드 네트워크(DMN)에서 이상을 나타낸다. 이러한 장애에 의해 영향을 받는 추가 네트워크는 돌출 네트워크(SN) 및 감각운동 네트워크(SMN)이다. DMN 대비 각각의 이러한 네트워크, 예를 들어 SMN 및 SN 내에서 및/또는 간에 휴식 상태 균형은 상이한 불안 장애에서 비정상일 수 있다.
- [1004] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 분리 불안 장애를 겪는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 치료하면 불안을 감소시키거나 제거한다.
- [1005] 분리 불안 장애를 겪는 환자에서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1006] 분리 불안 장애를 겪는 환자에서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1007] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 분리 불안 장애를 겪는 환자에서 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 치료 전 해당 점수와 비교하여 HAM-A 점수의 적어도 50% 감소에 의해 반영된다.
- [1008] 치료 전 해당 점수와 비교하여 HAM-A 점수의 적어도 50% 감소에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 분리 불안 장애를 겪는 환자에서 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. HAM-A 점수의 적어도 50% 감소에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 분리 불안 장애를 겪는 환자에서 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1009] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 이러한 분리 불안 장애를 겪는 환자에서 불안의 관해는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염

의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 HAM-A 점수 7점 이하에 의해 반영된다.

- [1010] HAM-A 점수 7점 이하에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 이러한 분리 불안 장애를 겪는 환자에서 불안의 관해는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. HAM-A 점수 7점 이하에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 이러한 분리 불안 장애를 겪는 환자에서 불안의 관해는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1011] HAM-A의 정신과 불안 하위척도 점수(항목 1-6 및 14의 합계)의 감소에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 분리 불안 장애를 겪는 환자에서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1012] HAM-A의 정신과 불안 하위척도 점수(항목 1-6 및 14의 합계)의 감소에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 분리 불안 장애를 겪는 환자에서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. HAM-A의 정신과 불안 하위척도 점수(항목 1-6 및 14의 합계)의 감소에 의해 반영되는 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1013] HAM-A의 불안한 기분 항목(항목 1) 점수의 감소에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 분리 불안 장애를 겪는 환자에서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1014] HAM-A의 불안한 기분 항목(항목 1) 점수의 감소에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 분리 불안 장애를 겪는 환자에서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. HAM-A의 불안한 기분 항목(항목 1) 점수의 감소에 의해 반영되는 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1015] BPRS 항목 "불안" 점수의 감소에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 분리 불안 장애를 겪는 환자에서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1016] BPRS 항목 "불안" 점수의 감소에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 분리 불안 장애를 겪는 환자에서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. BPRS 항목 "불안" 점수의 감소에 의해 반영되는 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1017] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 분리 불안 장애를 겪는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 치료하면 자살 생각을 감소시키거나 제거한다.
- [1018] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 분리 불안 장애를 겪는 환자에서 자살 생각의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1019] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 분리 불안 장애를 겪는 환자에서 자살 생각의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 자살 생각의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1020] 분리 장애를 겪는 환자에서 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 적어도 BIMF 총점의 개선에 의해 반영된다.

- [1021] BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 분리 장애를 겪는 환자에서 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 6일 이내에 발생한다. BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1022] **광장공포증**은 공황, 갇힌 기분, 무력감 또는 당혹감을 유발할 수 있는 상황이나 장소에 대한 두려움이다.
- [1023] 광장공포증을 겪는 환자는 집을 나가는 데 어려움이 있을 수 있다. 집을 나간다는 사고는 회피하는 지점까지의 상당한 불안을 유발할 수 있다. 군중, 여행, 엘리베이터, 영화관, 쇼핑몰 등의 두려움은 상당한 문제를 유발할 수 있다.
- [1024] 광장공포증을 갖는 환자는 또한 재발성 공황 발작을 가질 수 있다.
- [1025] 광장공포증에는 또한 수면 장애, 인지 기능장애, 사회적/감정적 위축 및 부정적 사고 중 하나 이상이 관여된다.
- [1026] 광장공포증을 겪는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 겪을 수 있다.
- [1027] 광장공포증의 중증도는 벡 불안 인벤토리(BAI)를 사용하여 평가될 수 있다. 이는 또한 해밀턴 불안 평가 척도(HAM-A), HAM-A의 정신과 불안 하위척도(항목 1-6 및 14의 합계); HAM-A의 불안한 기분 항목(항목 1); 간략 정신과 평가 척도(BPRS) 항목 "불안"을 사용하여 평가될 수 있다.
- [1028] 광장공포증은 자살 생각과도 관련된다.
- [1029] 자살 생각은 컬럼비아 자살 중증도 평가 척도(C-SSRS)를 사용하여 평가될 수 있다.
- [1030] 광장공포증을 겪는 사람에서의 기능적 자기 공명 영상화는 불안에 관여하는 휴식 상태 네트워크 내에서 및/또는 간에 기능적 연결성의 변경을 드러낸다.
- [1031] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 광장공포증을 겪는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 치료하면 불안을 감소시키거나 제거한다.
- [1032] 광장공포증을 겪는 환자에서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1033] 광장공포증을 겪는 환자에서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1034] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 광장공포증을 겪는 환자에서 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차 및/또는 28일차에 치료 전 점수와 비교하여 HAM-A 점수의 적어도 50% 감소에 의해 반영된다.
- [1035] 치료 전 해당 점수와 비교하여 HAM-A 점수의 적어도 50% 감소에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 광장공포증을 겪는 환자에서 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. HAM-A 점수의 적어도 50% 감소에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 광장공포증을 겪는 환자에서 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1036] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 이러한 광장공포증을 겪는 환자에서 불안의 관해는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 HAM-A 점수 7점 이하에 의해 반영된다.
- [1037] HAM-A 점수 7점 이하에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 이러한 광장공포증을 겪는 환자에서 불안의 관해는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. HAM-A 점수 7점 이하에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 이러한 광장공포증을 겪는 환자에서 불안의 관해는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도

6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

- [1038] HAM-A의 정신과 불안 하위척도 점수(항목 1-6 및 14의 합계)의 감소에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 공포증을 겪는 환자에서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1039] HAM-A의 정신과 불안 하위척도 점수(항목 1-6 및 14의 합계)의 감소에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 광장공포증을 겪는 환자에서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. HAM-A의 정신과 불안 하위척도 점수(항목 1-6 및 14의 합계)의 감소에 의해 반영되는 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1040] HAM-A의 불안한 기분 항목(항목 1) 점수의 감소에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 공포증을 겪는 환자에서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1041] HAM-A의 불안한 기분 항목(항목 1) 점수의 감소에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 광장공포증을 겪는 환자에서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. HAM-A의 불안한 기분 항목(항목 1) 점수의 감소에 의해 반영되는 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1042] BPRS 항목 "불안" 점수의 감소에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 광장공포증을 겪는 환자에서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1043] BPRS 항목 "불안" 점수의 감소에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 광장공포증을 겪는 환자에서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. BPRS 항목 "불안" 점수의 감소에 의해 반영되는 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1044] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 광장공포증을 겪는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 치료하면 자살 생각을 감소시키거나 제거한다.
- [1045] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 광장공포증을 겪는 환자에서 자살 생각의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1046] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 광장공포증을 겪는 환자에서 자살 생각의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 자살 생각의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1047] 광장공포증을 겪는 환자에서 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 적어도 BIMF 총점의 개선에 의해 반영된다.
- [1048] BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 광장공포증을 겪는 환자에서 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 6일 이내에 발생한다. BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1049] **범불안 장애(GAD)**는 지속적이고 과도하며, 다양한 상황과 문제에 대한 걱정의 통제하기 어려움을 특징으로 한다. GAD를 겪는 환자는 재앙을 예상할 수 있으며 돈, 건강, 가족, 일 또는 다른 문제에 대해 지나치게 우려할

수 있다.

- [1050] GAD는 개인이 인식된 위협에 비해 일상적인 문제에 대해 지속적인 걱정을 경험할 때 진단된다. GAD를 갖는 환자는 일반적으로 몇 달 내지 몇 년 동안 지속될 수 있는 과도한 두려움을 경험한다.
- [1051] GAD는 사회적, 직업적 또는 다른 중요한 기능 영역을 방해한다.
- [1052] GAD에는 또한 수면 장애, 인지 기능장애, 사회적/감정적 위축 및 부정적 사고 중 하나 이상이 관여된다.
- [1053] GAD를 겪는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 겪을 수 있다.
- [1054] GAD의 증증도는 백 불안 인벤토리(BAI)를 사용하여 평가될 수 있다. 이는 또한 해밀턴 불안 평가 척도(HAM-A); HAM-A의 정신과 불안 하위척도(항목 1-6 및 14의 합계); HAM-A의 불안한 기분 항목(항목 1); 간략 정신과 평가 척도(BPRS) 항목 "불안"을 사용하여 평가될 수 있다.
- [1055] GAD는 자살 생각과도 관련된다.
- [1056] 자살 생각은 컬럼비아 자살 증증도 평가 척도(C-SSRS)를 사용하여 평가될 수 있다.
- [1057] GAD 환자는 특히 기본 모드 네트워크 내에서 변경된 기능적 연결성을 나타낸다.
- [1058] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 GAD를 겪는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 치료하면 불안을 감소시키거나 제거한다.
- [1059] GAD를 겪는 환자에서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1060] GAD를 겪는 환자에서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1061] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 GAD를 겪는 환자에서 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 치료 전 해당 점수와 비교하여 HAM-A 점수의 적어도 50% 감소에 의해 반영된다.
- [1062] 치료 전 해당 점수와 비교하여 HAM-A 점수의 적어도 50% 감소에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 GAD를 겪는 환자에서 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. HAM-A 점수의 적어도 50% 감소에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 GAD를 겪는 환자에서 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1063] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 이러한 GAD를 겪는 환자에서 불안의 관해는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 HAM-A 점수 7점 이하에 의해 반영된다.
- [1064] HAM-A 점수 7점 이하에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 이러한 GAD를 겪는 환자에서 불안의 관해는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. HAM-A 점수 7점 이하에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 이러한 GAD를 겪는 환자에서 불안의 관해는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1065] HAM-A의 정신과 불안 하위척도 점수(항목 1-6 및 14의 합계)의 감소에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 GAD를 겪는 환자에서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1066] HAM-A의 정신과 불안 하위척도 점수(항목 1-6 및 14의 합계)의 감소에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 GAD를 겪는 환자에서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의

마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. HAM-A의 정신과 불안 하위척도 점수(항목 1-6 및 14의 합계)의 감소에 의해 반영되는 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

- [1067] HAM-A의 불안한 기분 항목(항목 1) 점수의 감소에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 GAD를 겪는 환자에서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1068] HAM-A의 불안한 기분 항목(항목 1) 점수의 감소에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 GAD를 겪는 환자에서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. HAM-A의 불안한 기분 항목(항목 1) 점수의 감소에 의해 반영되는 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1069] BPRS 항목 "불안" 점수의 감소에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 GAD를 겪는 환자에서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1070] BPRS 항목 "불안" 점수의 감소에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 GAD를 겪는 환자에서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. BPRS 항목 "불안" 점수의 감소에 의해 반영되는 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1071] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 GAD를 겪는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 치료하면 자살 생각을 감소시키거나 제거한다.
- [1072] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 GAD를 겪는 환자에서 자살 생각의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1073] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 GAD를 겪는 환자에서 자살 생각의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 자살 생각의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1074] GAD를 겪는 환자에서 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 적어도 BIMF 총점의 개선에 의해 반영된다.
- [1075] BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 GAD를 겪는 환자에서 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 6일 이내에 발생한다. BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1076] 사회 공포증으로도 불리는 **범불안 장애(SAD)**는 가장 흔한 유형의 불안 중 하나이다.
- [1077] SAD는 사회적 또는 성과 상황에서 판단되거나, 부정적으로 평가되거나, 거부되는 것에 대한 강렬한 불안이나 두려움을 특징으로 한다. 이는 종종 사회적 상황을 피하게 만들고 학교, 직장 또는 관계에서 장애를 유발할 수 있다.
- [1078] SAD에는 또한 수면 장애, 인지 기능장애, 사회적/감정적 위축 및 부정적 사고 중 하나 이상이 관여된다.
- [1079] SAD를 겪는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 겪을 수 있다.
- [1080] SAD의 중증도는 벡 불안 인벤토리(BAI)를 사용하여 평가될 수 있다. 이는 또한 해밀턴 불안 평가 척도(HAM-A); HAM-A의 정신과 불안 하위척도(항목 1-6 및 14의 합계); HAM-A의 불안한 기분 항목(항목 1); 간략 정신과 평가 척도(BPRS) 항목 "불안"을 사용하여 평가될 수 있다.

- [1081] SAD는 자살 생각과도 관련된다.
- [1082] 자살 생각은 컬럼비아 자살 중증도 평가 척도(C-SSRS)를 사용하여 평가될 수 있다.
- [1083] SAD 환자에서, 기본 모드 네트워크 및 돌출 네트워크와 같은 휴식 상태 네트워크 내에서 및/또는 간에 변경된 기능적 연결성이 관찰된다.
- [1084] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 SAD를 겪는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 치료하면 불안을 감소시키거나 제거한다.
- [1085] SAD를 겪는 환자에서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1086] SAD를 겪는 환자에서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1087] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 SAD를 겪는 환자에서 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 치료 전 해당 점수와 비교하여 HAM-A 점수의 적어도 50% 감소에 의해 반영된다.
- [1088] 치료 전 해당 점수와 비교하여 HAM-A 점수의 적어도 50% 감소에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 SAD를 겪는 환자에서 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. HAM-A 점수의 적어도 50% 감소에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 SAD를 겪는 환자에서 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1089] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 이러한 SAD를 겪는 환자에서 불안의 관해는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 HAM-A 점수가 7점 이하에 의해 반영된다.
- [1090] HAM-A 점수 7점 이하에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 이러한 SAD를 겪는 환자에서 불안의 관해는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. HAM-A 점수 7점 이하에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 이러한 SAD를 겪는 환자에서 불안의 관해는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1091] HAM-A의 정신과 불안 하위척도 점수(항목 1-6 및 14의 합계)의 감소에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 SAD를 겪는 환자에서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1092] HAM-A의 정신과 불안 하위척도 점수(항목 1-6 및 14의 합계)의 감소에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 SAD를 겪는 환자에서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. HAM-A의 정신과 불안 하위척도 점수(항목 1-6 및 14의 합계)의 감소에 의해 반영되는 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1093] HAM-A의 불안한 기분 항목(항목 1) 점수의 감소에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 SAD를 겪는 환자에서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1094] HAM-A의 불안한 기분 항목(항목 1) 점수의 감소에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 SAD를 겪

는 환자에서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. HAM-A의 불안한 기분 항목(항목 1) 점수의 감소에 의해 반영되는 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

- [1095] BPRS 항목 "불안" 점수의 감소에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 SAD를 겪는 환자에서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1096] BPRS 항목 "불안" 점수의 감소에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 SAD를 겪는 환자에서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. BPRS 항목 "불안" 점수의 감소에 의해 반영되는 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1097] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 SAD를 겪는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 치료하면 자살 생각을 감소시키거나 제거한다.
- [1098] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 SAD를 겪는 환자에서 자살 생각의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1099] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 SAD를 겪는 환자에서 자살 생각의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 자살 생각의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1100] SAD를 겪는 환자에서 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 적어도 BIMF 총점의 개선에 의해 반영된다.
- [1101] BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 SAD를 겪는 환자에서 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 6일 이내에 발생한다. BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1102] 불안은 **공황 장애**의 핵심 특징이다. 공황 장애를 겪는 환자는 몇 분 안에 절정에 달하는 강렬한 두려움이나 불편함이 급작스럽게 개시되는 자연적 공황 발작을 경험한다.
- [1103] 공황 발작은 발한, 경련, 떨림, 두통, 심계항진, 호흡 곤란, 흉통, 복통, 및 메스꺼움을 포함하는 많은 신체화된 불안 증상을 특징으로 한다.
- [1104] 게다가, 장애는 종종 미래의 공황 발작에 대한 불안을 특징으로 할 수 있다. 환자는 반복성 발작에 대한 두려움에 매우 집착할 수 있다.
- [1105] 공황 장애에는 또한 수면 장애, 인지 기능장애, 사회적/감정적 위축 및 부정적 사고 중 하나 이상이 관여된다.
- [1106] 공황 장애를 겪는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 겪을 수 있다.
- [1107] 공황 장애의 중증도는 백 불안 인벤토리(BAI)를 사용하여 평가될 수 있다. 이는 또한 해밀턴 불안 평가 척도(HAM-A); HAM-A의 정신과 불안 하위척도(항목 1-6 및 14의 합계); HAM-A의 불안한 기분 항목(항목 1); 간략 정신과 평가 척도(BPRS) 항목 "불안"을 사용하여 평가될 수 있다.
- [1108] 공황 장애는 자살 생각과도 관련된다.
- [1109] 자살 생각은 컬럼비아 자살 중증도 평가 척도(C-SSRS)를 사용하여 평가될 수 있다.
- [1110] 공황 장애를 갖는 환자는 기본 모드 네트워크 및 감각운동 네트워크 내에서 및/또는 간에 변경된 기능적 연결성을 나타낸다.
- [1111] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 공황 장애를 겪는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염

으로 치료하면 불안을 감소시키거나 제거한다.

- [1112] 공황 장애를 겪는 환자에서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1113] 공황 장애를 겪는 환자에서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1114] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 공황 장애를 겪는 환자에서 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 치료 전 해당 점수와 비교하여 HAM-A 점수의 적어도 50% 감소에 의해 반영된다.
- [1115] 치료 전 해당 점수와 비교하여 HAM-A 점수의 적어도 50% 감소에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 공황 장애를 겪는 환자에서 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. HAM-A 점수의 적어도 50% 감소에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 공황 장애를 겪는 환자에서 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1116] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 이러한 공황 장애를 겪는 환자에서 불안의 관해는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 HAM-A 점수 7점 이하에 의해 반영된다.
- [1117] HAM-A 점수 7점 이하에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 이러한 공황 장애를 겪는 환자에서 불안의 관해는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. HAM-A 점수 7점 이하에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 이러한 공황 장애를 겪는 환자에서 불안의 관해는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1118] HAM-A의 정신과 불안 하위척도 점수(항목 1-6 및 14의 합계)의 감소에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 공황 장애를 겪는 환자에서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1119] HAM-A의 정신과 불안 하위척도 점수(항목 1-6 및 14의 합계)의 감소에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 공황 장애를 겪는 환자에서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. HAM-A의 정신과 불안 하위척도 점수(항목 1-6 및 14의 합계)의 감소에 의해 반영되는 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1120] HAM-A의 불안한 기분 항목(항목 1) 점수의 감소에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 공황 장애를 겪는 환자에서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1121] HAM-A의 불안한 기분 항목(항목 1) 점수의 감소에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 공황 장애를 겪는 환자에서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. HAM-A의 불안한 기분 항목(항목 1) 점수의 감소에 의해 반영되는 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1122] BPRS 항목 "불안" 점수의 감소에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 공황 장애를 겪는 환자에서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 5-

MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.

- [1123] BPRS 항목 "불안" 점수의 감소에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 공황 장애를 겪는 환자에서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. BPRS 항목 "불안" 점수의 감소에 의해 반영되는 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1124] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 공황 장애를 겪는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 치료하면 자살 생각을 감소시키거나 제거한다.
- [1125] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 공황 장애를 겪는 환자에서 자살 생각의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1126] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 공황 장애를 겪는 환자에서 자살 생각의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 자살 생각의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1127] 공황 장애를 겪는 환자에서 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 적어도 BIMF 총점의 개선에 의해 반영된다.
- [1128] BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 공황 장애를 겪는 환자에서 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 6일 이내에 발생한다. BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1129] **공포증**은 사물이나 상황에 대한 지속적이고 과도한 두려움으로 정의되는 불안 장애이다. 공포증을 겪는 환자는 두려운 자극에 노출되거나 노출될 것을 예상할 때 심한 불안을 경험한다. 동물 유형(거미, 뱀, 개) 공포증, 자연 환경 유형(토네이도, 높이, 물, 불) 공포증, 혈액 주사 유형(바늘, 의료 시술) 공포증, 상황 유형(비행기 탑승, 밀폐된 공간) 공포증 및 다른 유형 공포증(하나의 이전 범주에 속하지 않는 공포증)이 있다.
- [1130] 공포증은 전형적으로 두려움이 빠르게 개시되고 보통 6개월 초과 동안 존재한다. 환자는 두려워하는 자극을 피하기 위해 많은 노력을 기울인다. 두려움 및 회피는 상당한 고통 및/또는 직업적, 학업적 또는 사회적 기능 장애를 유발한다.
- [1131] 공포증에는 또한 수면 장애, 인지 기능장애, 사회적/감정적 위축 및 부정적 사고 중 하나 이상이 관여된다.
- [1132] 공포증을 겪는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 겪을 수 있다.
- [1133] 공포증의 중증도는 벡 불안 인벤토리(BAI)를 사용하여 평가될 수 있다. 이는 또한 해밀턴 불안 평가 척도(HAM-A); HAM-A의 정신과 불안 하위척도(항목 1-6 및 14의 합계); HAM-A의 불안한 기분 항목(항목 1); 간략 정신과 평가 척도(BPRS) 항목 "불안"을 사용하여 평가될 수 있다.
- [1134] 공포증은 자살 생각과도 관련된다.
- [1135] 자살 생각은 컬럼비아 자살 중증도 평가 척도(C-SSRS)를 사용하여 평가될 수 있다.
- [1136] 특정 공포증을 갖는 개인에서, 편도체, 전대상 피질(ACC) 및 인슐레이터 피질은 모두 공포증 관련 자극에 과민 반응하는 것으로 보인다. 예를 들어, 기능적 신경영상화 연구에서는 돌출 네트워크의 일부인 전대상 피질(dACC)의 등쪽 부분이 공포증 관련 자극이나 이러한 자극의 예상에 과민반응함을 확인하였다.
- [1137] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 공포증을 겪는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 치료하면 불안을 감소시키거나 제거한다.
- [1138] 공포증을 겪는 환자에서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.

- [1139] 공포증을 겪는 환자에서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1140] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 공포증을 겪는 환자에서 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 치료 전 해당 점수와 비교하여 HAM-A 점수의 적어도 50% 감소에 의해 반영된다.
- [1141] 치료 전 해당 점수와 비교하여 HAM-A 점수의 적어도 50% 감소에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 공포증을 겪는 환자에서 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. HAM-A 점수의 적어도 50% 감소에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 공포증을 겪는 환자에서 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1142] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 이러한 공포증을 겪는 환자에서 불안의 관해는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 HAM-A 점수 7점 이하에 의해 반영된다.
- [1143] HAM-A 점수 7 이하에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 이러한 공포증을 겪는 환자에서 불안의 관해는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. HAM-A 점수 7 이하에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 이러한 공포증을 겪는 환자에서 불안의 관해는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1144] HAM-A의 정신과 불안 하위척도 점수(항목 1-6 및 14의 합계)의 감소에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 공포증을 겪는 환자에서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1145] HAM-A의 정신과 불안 하위척도 점수(항목 1-6 및 14의 합계)의 감소에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 공포증을 겪는 환자에서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. HAM-A의 정신과 불안 하위척도 점수(항목 1-6 및 14의 합계)의 감소에 의해 반영되는 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1146] HAM-A의 불안한 기분 항목(항목 1) 점수의 감소에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 공포증을 겪는 환자에서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1147] HAM-A의 불안한 기분 항목(항목 1) 점수의 감소에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 공포증을 겪는 환자에서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. HAM-A의 불안한 기분 항목(항목 1) 점수의 감소에 의해 반영되는 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1148] BPRS 항목 "불안" 점수의 감소에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 공포증을 겪는 환자에서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1149] BPRS 항목 "불안" 점수의 감소에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 공포증을 겪는 환자에서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에

발생한다. BPRS 항목 "불안" 점수의 감소에 의해 반영되는 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

- [1150] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 공포증을 겪는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 치료하면 자살 생각을 감소시키거나 제거한다.
- [1151] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 공포증을 겪는 환자에서 자살 생각의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1152] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 공포증을 겪는 환자에서 자살 생각의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 자살 생각의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1153] 공포증을 겪는 환자에서 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 적어도 BIME 총점의 개선에 의해 반영된다.
- [1154] BIME 총점의 개선에 의해 반영되는 공포증을 겪는 환자에서 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 6일 이내에 발생한다. BIME 총점의 개선에 의해 반영되는 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1155] **물질/약물 유도 불안 장애**는 알코올, 남용 약물 또는 약물을 사용한 후 또는 독소에 노출된 후 불안 또는 공황이 발생하는 불안 장애이다. 물질/약물 유도 불안 장애는 공황 또는 불안의 두드러진 증상을 야기하며 물질 또는 약물을 사용하는 중독 또는 금단 단계 동안 발생할 수 있다.
- [1156] 장애는 사회적, 직업적 또는 다른 중요한 기능 영역에서 임상적으로 상당한 고통 또는 장애를 유발한다.
- [1157] 물질/약물 유도 불안 장애를 겪는 개인은 물질 또는 약물을 복용하는 동안 또는 이후 짧은 시간 이내에 긴장과 걱정을 느낄 수 있고, 부정적 사고 증상을 경험할 수 있고, 집중하거나 기억하는 데 어려움을 겪을 수 있고, 통제력 상실이나 정신 이상 또는 죽음에 대한 두려움을 느낄 수 있고, 위장 문제로 인해 체중이 감소할 수 있고, 오한, 열감, 발한, 떨림, 감각 불능 또는 쿵쥔거리는 심장 박동, 호흡 곤란, 삼키기 곤란 또는 흉통을 겪을 수 있다.
- [1158] 물질/약물 유도 불안 장애에는 또한 수면 장애, 인지 기능장애, 사회적/감정적 위축 및 부정적 사고 중 하나 이상이 관여된다.
- [1159] 물질/약물 유도 불안 장애의 중증도는 백 불안 인벤토리(BAI)를 사용하여 평가될 수 있다. 이는 또한 해밀턴 불안 평가 척도(HAM-A); HAM-A의 정신과 불안 하위척도(항목 1-6 및 14의 합계); HAM-A의 불안한 기분 항목(항목 1); 간략 정신과 평가 척도(BPRS) 항목 "불안"을 사용하여 평가될 수 있다.
- [1160] 물질/약물 유도 불안 장애는 자살 생각과도 관련된다.
- [1161] 자살 생각은 컬럼비아 자살 중증도 평가 척도(C-SSRS)를 사용하여 평가될 수 있다.
- [1162] 물질/약물 유도 불안 장애를 겪는 개인의 기능적 자기 공명 영상화는 불안에 관여하는 휴식 상태 네트워크 내에서 및/또는 간에 기능적 연결성의 변경을 드러낸다.
- [1163] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 물질/약물 유도 불안 장애를 겪는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 치료하면 불안을 감소시키거나 제거한다.
- [1164] 물질/약물 유도 불안 장애를 겪는 환자에서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1165] 물질/약물 유도 불안 장애를 겪는 환자에서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적

어도 28일까지 지속된다.

- [1166] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 물질/약물 유도 불안 장애를 겪는 환자에서 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 치료 전 해당 점수와 비교하여 HAM-A 점수의 적어도 50% 감소에 의해 반영된다.
- [1167] 치료 전 해당 점수와 비교하여 HAM-A 점수의 적어도 50% 감소에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 물질/약물 유도 불안 장애를 겪는 환자에서 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. HAM-A 점수의 적어도 50% 감소에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 물질/약물 유도 불안 장애를 겪는 환자에서 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1168] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 이러한 물질/약물 유도 불안 장애를 겪는 환자에서 불안의 관해는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 HAM-A 점수 7점 이하에 의해 반영된다.
- [1169] HAM-A 점수 7점 이하에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 이러한 물질/약물 유도 불안 장애를 겪는 환자에서 불안의 관해는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. HAM-A 점수 7점 이하에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 이러한 물질/약물 유도 불안 장애를 겪는 환자에서 불안의 관해는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1170] HAM-A의 정신과 불안 하위척도 점수(항목 1-6 및 14의 합계)의 감소에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 물질/약물 유도 불안 장애를 겪는 환자에서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1171] HAM-A의 정신과 불안 하위척도 점수(항목 1-6 및 14의 합계)의 감소에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 물질/약물 유도 불안 장애를 겪는 환자에서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. HAM-A의 정신과 불안 하위척도 점수(항목 1-6 및 14의 합계)의 감소에 의해 반영되는 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1172] HAM-A의 불안한 기분 항목(항목 1) 점수의 감소에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 물질/약물 유도 불안 장애를 겪는 환자에서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1173] HAM-A의 불안한 기분 항목(항목 1) 점수의 감소에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 물질/약물 유도 불안 장애를 겪는 환자에서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. HAM-A의 불안한 기분 항목(항목 1) 점수의 감소에 의해 반영되는 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1174] BPRS 항목 "불안" 점수의 감소에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 물질/약물 유도 불안 장애를 겪는 환자에서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1175] BPRS 항목 "불안" 점수의 감소에 의해 반영되는 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 물질/약물 유도 불안 장애를 겪는 환자에서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. BPRS 항목 "불안" 점수의 감소에 의해 반영되는 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지;

더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

- [1176] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 물질/약물 유도 불안 장애를 겪는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 치료하면 자살 생각을 감소시키거나 제거한다.
- [1177] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 물질/약물 유도 불안 장애를 겪는 환자에서 자살 생각의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1178] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 약물/약물 유도 불안 장애를 겪는 환자에서 자살 생각의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. 자살 생각의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1179] 물질/약물 유도 불안 장애를 겪는 환자에서 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 적어도 BIMF 총점의 개선에 의해 반영된다.
- [1180] BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 물질/약물 유도 불안 장애를 겪는 환자에서 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 6일 이내에 발생한다. BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1181] **신체 증상 장애**
- [1182] 신체 증상 장애는 개인이 큰 고통 및/또는 기능 장애 및/또는 일상 생활의 혼란을 초래하는 통증, 쇠약함 또는 호흡 곤란과 같은 신체적 증상에 상당한 집중을 보일 때 진단되는 정신 장애이다. 질병과 관련된 감각 및 행동이 과도하거나 비례하지 않는다.
- [1183] 건강과 관련된 삶의 질은 종종 신체적으로 및 정신적으로 손상된다. 중증 신체 증상 장애에서는 손상이 현저하며, 지속될 때 장애는 병약을 야기할 수 있다.
- [1184] 신체 증상 장애에는 수면 장애, 인지 기능장애 및 불안 중 하나 이상이 관여된다.
- [1185] 뇌 기능 연결성 분석은 건강한 대조군과 비교하여 신체 증상 장애를 갖는 환자의 휴식 상태 네트워크 내에서 및/또는 간에 변화를 드러낸다. 기본 모드 네트워크(DMN), 돌출 네트워크, 등쪽 주의 네트워크(DAN) 및 감각운동 네트워크 내에서 및/또는 간에 변화가 확인된다. 신체 증상 장애는 정서적 처리의 영향을 받는, 신체 증상의 감각-식별 처리의 변화와 관련될 수 있다.
- [1186] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 신체 증상 장애를 겪는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 치료하면 신체 증상 장애의 개선을 야기한다.
- [1187] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 신체 증상 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1188] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 환자에서 신체 증상 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 신체 증상 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1189] 신체 증상 장애를 겪는 환자에서 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 적어도 BIMF 총점의 개선에 의해 반영된다.
- [1190] BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 신체 증상 장애를 겪는 환자에서 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 6일 이내에 발생한다. BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1191] **강박 및 관련 장애**
- [1192] **강박 장애(OCD)**는 반복되는 원치 않는 사고 또는 감각(강박관념) 또는 무언가를 계속해서 하고 싶은 충동(강박

행동)을 유발하는 정신 질병이다. 환자는 강박관념 및 강박 행동을 둘 모두 겪을 수 있다.

- [1193] OCD를 겪는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 겪을 수 있다.
- [1194] OCD에는 수면 장애, 인지 기능장애, 불안, 사회적/감정적 위축 및 부정적 사고 중 하나 이상이 관여된다.
- [1195] OCD를 겪는 환자의 기능적 자가 공명 영상화를 사용하는 신경영상화 연구는 전두두정엽 네트워크, 돌출 네트워크, 및 기본 모드 네트워크 내에서 및/또는 간에 기능적 연결성 변경을 나타낸다. 영향을 받는 네트워크, 특히 기본 모드 네트워크의 변경된 기능적 연결성은 수면 장애와도 관련된다.
- [1196] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 OCD를 겪는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 치료하면 OCD의 개선을 야기한다.
- [1197] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 OCD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1198] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 환자에서 OCD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 OCD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1199] OCD를 겪는 환자에서 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 적어도 BIMF 총점의 개선에 의해 반영된다.
- [1200] BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 OCD를 겪는 환자에서 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 6일 이내에 발생한다. BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1201] **신체 형태이상 장애(BDD)**를 겪는 환자는 자신의 외모에 결함이 있다고 잘못 인식하여 불안한 집착, 의례적 행동, 및 감정적 고통을 가지며 일상 생활에서 기능하는 자신의 능력이 지장을 받는다.
- [1202] BDD를 겪는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 겪을 수 있다.
- [1203] BDD에는 수면 장애, 인지 기능장애, 불안, 사회적/감정적 위축 및 부정적 사고 중 하나 이상이 관여된다.
- [1204] BDD를 겪는 환자의 기능적 자기 공명 영상화는 기본 모드 네트워크, 등쪽 주의 네트워크 및 돌출 네트워크에 위치한 특정 뇌 영역 내에서 및/또는 간에 변경을 드러낸다. 영향을 받는 네트워크, 특히 기본 모드 네트워크의 기능적 변경된 연결성은 수면 장애와도 관련된다.
- [1205] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 BDD를 겪는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 치료하면 BDD의 개선을 야기한다.
- [1206] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 BDD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1207] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 환자에서 BDD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 BDD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1208] BDD를 겪는 환자에서 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 적어도 BIMF 총점의 개선에 의해 반영된다.
- [1209] BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 BDD를 겪는 환자에서 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 6일 이내에 발생한다. BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1210] **외상 후 스트레스 장애(PTSD)**
- [1211] 외상 후 스트레스 장애(PTSD)는 환자가 경험하거나 목격한 무서운 사건에 기반하여 발생할 수 있는 정신 건강

병태이다. 증상은 플래시백, 악몽 및 중증 불안뿐만 아니라 사건에 대한 통제할 수 없는 사고를 포함할 수 있다.

- [1212] PTSD를 겪는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 겪을 수 있다.
- [1213] PTSD에는 수면 장애, 인지 기능장애, 불안, 사회적/감정적 위축 및 부정적 사고 중 하나 이상이 관여된다.
- [1214] PTSD를 겪는 환자에서 휴식 상태 기능적 자가 공명 영상화의 분석은 기본 모드 네트워크 및 돌출 네트워크에 위치하는 영역 내에서 및/또는 간에 변형을 드러낸다.
- [1215] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 PTSD를 겪는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 치료하면 PTSD의 개선을 야기한다.
- [1216] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 PTSD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1217] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 환자에서 PTSD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 PTSD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1218] PTSD를 겪는 환자에서 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 적어도 BIMF 총점의 개선에 의해 반영된다.
- [1219] BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 PTSD를 겪는 환자에서 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 6일 이내에 발생한다. BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1220] **통증 장애**
- [1221] 수면 장애는 통증을 겪는 환자에서 발생하며 **만성 통증**과 관련되었다.
- [1222] 지속성 통증으로도 지칭되는 **만성 통증**은 약물이나 치료에도 불구하고, 예를 들어 부상이나 수술 후, 일반적인 회복 기간을 넘어 길게 지속되는 통증이다. 환자는 또한 부상이나 수술의 병력과 같이 임의의 명백한 원인 없이 만성 통증을 겪을 수 있다.
- [1223] 만성 통증에는 수면 장애, 인지 기능장애, 불안, 사회적/감정적 위축 및 부정적 사고 중 하나 이상이 관여된다.
- [1224] 만성 통증 환자는 뇌 기능 및 구조에 관해 뇌 변형을 보인다. 이러한 변화는 초기 통각 임력이 사라진 후 오랫동안 통증의 지속과 관련된다. 휴식 상태 기능적 자가 공명 영상화는 기본 모드 네트워크, 신체운동/감각운동 네트워크 및 돌출 네트워크 내에서 및/또는 간에 독특한 영역에서 변형을 드러낸다.
- [1225] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 만성 통증을 겪는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 치료하면 만성 통증의 개선을 야기한다.
- [1226] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 만성 통증의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1227] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 환자에서 만성 통증의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 만성 통증의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1228] 만성 통증을 겪는 환자에서 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 적어도 BIMF 총점의 개선에 의해 반영된다.
- [1229] BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 만성 통증을 겪는 환자에서 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 6일 이내에 발생한다. BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

- [1230] **섬유근육통**은 피로, 수면 장애, 기억력 및 기분 문제가 동반되는, 신체 또는 여러 부위에 걸쳐 광범위한 근골격계 통증을 특징으로 하는 만성 장애이다. 환자는 또한 근육 및 관절 경직, 만지는 데 민감함, 팔과 다리의 감각 불능 또는 따끔거림, 집중력, 명확한 사고 및 기억력 문제(때로는 "섬유 안개"라고 함), 빛, 소음, 냄새 및 온도에 대한 민감성 증가 또는 팽창 또는 변비와 같은 소화기 문제에 직면할 수 있다.
- [1231] 연구는 섬유근육통 환자가 통증에 매우 민감하여 다른 사람들이 통증을 느끼지 않을 때 통증을 느낌을 나타낸다.
- [1232] 섬유근육통에는 수면 장애, 인지 기능장애, 불안, 사회적/감정적 위축 및 부정적 사고 중 하나 이상이 관여된다.
- [1233] 뇌 영상화 연구 및 다른 연구에서 섬유근육통을 갖는 환자에서 통증을 전달하고 수신하는 신경경로 변경 증거를 발견하였다. 이러한 변화는 또한 장애를 갖는 많은 사람들이 경험하는 피로, 수면 장애 및 인지 문제에 기여할 수 있다.
- [1234] 섬유근육통을 갖는 환자의 휴식 상태 기능적 자가 공명 영상화는 DMN과 실행 주의 네트워크 내에서 및/또는 간에 그리고 DMN과 유발된 통증을 처리하는 것으로 알려진 뇌 영역인 인슐레이터 피질 간에 변경된 기능적 연결성을 나타낸다.
- [1235] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 섬유근육통을 겪는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 치료하면 섬유근육통의 개선을 야기한다.
- [1236] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 섬유근육통의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1237] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 환자에서 섬유근육통의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 섬유근육통의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1238] 섬유근육통을 겪는 환자에서 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 적어도 BIMF 총점의 개선에 의해 반영된다.
- [1239] BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 섬유근육통을 겪는 환자에서 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 6일 이내에 발생한다. BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1240] **편두통**은 보통 머리 한쪽에 나타나는 심한 육신거리는 통증 또는 맥박이 치는 듯한 감각을 유발할 수 있는 두통이다. 편두통은 종종 메스꺼움, 구토, 그리고 빛과 소리에 대한 심한 민감성을 동반한다. 편두통 발작은 몇 시간에서 며칠 동안 지속될 수 있으며, 통증이 너무 심해서 일상 생활을 방해할 수 있다.
- [1241] 일부 환자에서, 아우라로 알려진 증상이 두통 전이나 이와 함께 발생한다. 이 증상은 빛의 번쩍임이나 맹점과 같은 시각 장애 또는 얼굴 한쪽이나 팔 또는 다리의 따끔거림 및 말하기 어려움과 같은 다른 장애를 포함할 수 있다.
- [1242] 편두통에는 수면 장애, 인지 기능장애, 불안, 사회적/감정적 위축 및 부정적 사고 중 하나 이상이 관여된다.
- [1243] 두통 장애는 통증 처리와 관련된 영역의 비정형성 기능적 연결성뿐만 아니라 돌출 및 기본 모드 네트워크를 포함하는 여러 핵심 휴식 상태 네트워크 내에서 및/또는 간에 비정형성 기능적 연결성과 관련된다.
- [1244] 편두통을 겪는 환자에서, 휴식 상태 네트워크 분석은 건강한 대조군과 차이를 나타낸다. 편두통 발작 동안의 연구는 통증의 인지적, 주의적, 신체감각적 및 감정적 구성요소를 매개하는 데 관련이 있는 네트워크에서 현저한 이상을 드러낸다.
- [1245] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 편두통을 겪는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 치료하면 편두통의 개선을 야기한다.
- [1246] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 편두통의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰되었다.

- [1247] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 환자에서 편두통의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 편두통의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1248] 편두통을 겪는 환자에서 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 적어도 BIMF 총점의 개선에 의해 반영된다.
- [1249] BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 편두통을 겪는 환자에서 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 6일 이내에 발생한다. BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1250] **향정신성 물질 사용으로 인한 정신 및 행동 장애**
- [1251] 향정신성 물질 사용으로 인해 특정 정신 및 행동 장애를 겪는 환자에서 수면 장애가 발생한다.
- [1252] **물질 사용 장애(SUD)**는 사람의 행동에 영향을 미치는 정신 장애로, 합법적이거나 불법적인 약물, 알코올 또는 약물과 같은 물질 사용을 통제할 수 없게 만든다. 증상은 중등도 내지 중증의 범위일 수 있으며, 중독이 SUD의 가장 중증 형태이다.
- [1253] 약물 사용 장애에는 수면 장애, 인지 기능장애, 불안, 사회적/감정적 위축, 부정적 사고 및 정신운동 지연 중 하나 이상이 관여된다.
- [1254] 수면 장애가 있는 환자뿐만 아니라 물질 사용 장애가 있는 환자에서도 휴식 상태 기능적 연결성(rsFC)이 변경된 것으로 나타났다. 특히 인지 제어의 결핍은 기본 모드 네트워크, 돌출 네트워크, 중추 실행 네트워크, 변연계 네트워크 및 보상 네트워크와 같은 휴식 상태 네트워크 내에서 및/또는 간에 변경된 연결성과 관련된다.
- [1255] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 물질 사용 장애를 겪는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 치료하면 물질 사용 장애의 개선을 야기한다.
- [1256] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 물질 사용 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1257] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 환자에서 물질 사용 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 물질 사용 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1258] 물질 사용 장애를 겪는 환자에서 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 적어도 BIMF 총점의 개선에 의해 반영된다.
- [1259] BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 물질 사용 장애를 겪는 환자에서 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 6일 이내에 발생한다. BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1260] **정신병 장애**
- [1261] **정신병 장애**는 비정상적인 사고 및 인식을 유발하는 중증 정신 장애이다. 정신병 장애는 현실 시험에서의 상당한 장애 그리고 지속적인 망상, 지속적인 환각, 무질서한 사고(전형적으로 무질서한 발화로 나타남), 심하게 무질서한 행동, 및 수동성과 제어 경험과 같은 긍정적 증상, 둔화되거나 침체된 정서 및 무의지와 같은 부정적 증상, 정신운동 교란으로 나타나는 행동 변화를 특징으로 한다.
- [1262] 정신병 장애를 겪는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 겪을 수 있다.
- [1263] 정신병 장애에는 수면 장애, 인지 기능장애, 불안, 사회적/감정적 위축, 부정적 사고 및 정신운동 지연 중 하나 이상이 관여된다.
- [1264] 뇌 휴식 상태 네트워크의 기능적 자가 공명 영상화에 의한 정신병을 겪는 환자의 뇌 영상화는 중추 실행 네트워

크, 기본 모드 네트워크 및 돌출 네트워크 내에서 및/또는 간에 독특한 영역에서 상당한 변경을 드러낸다. 정신병 위험이 있는 환자 집단에서도, 휴식 상태 네트워크의 변경이 확인될 수 있다.

- [1265] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 정신병 장애를 겪는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 치료하면 정신병 장애의 개선을 야기한다.
- [1266] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 정신병 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1267] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 환자에서 정신병 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 정신병 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1268] 정신병 장애를 겪는 환자에서 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 적어도 BIMF 총점의 개선에 의해 반영된다.
- [1269] BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 정신병 장애를 겪는 환자에서 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 6일 이내에 발생한다. BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1270] **정신분열증**
- [1271] 정신분열증은 사고, 인식, 자가 경험, 인지, 의지, 정서 및 행동을 포함하는 여러 정신적 양식의 장애를 특징으로 하는 중증 정신 건강 병태이다. 긴장증을 포함하는 정신운동 교란이 존재할 수 있다.
- [1272] 정신분열증을 겪는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 겪을 수 있다.
- [1273] 정신분열증에는 수면 장애, 인지 기능장애, 불안, 사회적/감정적 위축, 부정적 사고 및 정신운동 지연 중 하나 이상이 관여된다.
- [1274] 정신분열증을 갖는 개인에서 특히 기본 모드 네트워크, 전두두정엽 네트워크 및 돌출 네트워크 내에서 및/또는 간에 비정상적 휴식 상태 기능적 연결성이 보고된다. 정신병 위험이 높은 개인 및 정신분열증으로 진단된 개인에서, 몇몇 연구에서는 수면 장애와 증상 중증도 간 관련성을 확인했다.
- [1275] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 정신분열증을 겪는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 치료하면 정신분열증의 개선을 야기한다.
- [1276] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 정신분열증의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1277] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 환자에서 정신분열증의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 정신분열증의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1278] 정신분열증을 겪는 환자에서 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 적어도 BIMF 총점의 개선에 의해 반영된다.
- [1279] BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 정신분열증을 겪는 환자에서 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 6일 이내에 발생한다. BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1280] **섭식 장애**
- [1281] 섭식 장애는 개인의 신체적 또는 정신적 건강에 부정적 영향을 미치는 비정상적인 식습관을 특징으로 하는 정신 장애이다.
- [1282] 섭식 장애를 겪는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 겪을 수 있다.

- [1283] 섭식 장애에는 수면 장애, 인지 기능장애, 불안, 사회적/감정적 위축, 및 부정적 사고 중 하나 이상이 관여된다.
- [1284] 섭식 장애를 겪는 환자에서, 기능적 네트워크 연결성 연구로부터의 결과는 실행 네트워크, 기본 모드 네트워크 및 돌출 네트워크 내에서 및/또는 간에 손상된 휴식 상태 연결성을 표시한다.
- [1285] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 섭식 장애를 겪는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 치료하면 섭식 장애의 개선을 야기한다.
- [1286] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 섭식 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1287] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 환자에서 섭식 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는, 섭식 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1288] 섭식 장애를 겪는 환자에서 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 적어도 BIMF 총점의 개선에 의해 반영된다.
- [1289] BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 섭식 장애를 겪는 환자에서 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 6일 이내에 발생한다. BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1290] **주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD)**
- [1291] **주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD)**는 환자의 행동에 영향을 미치는 병태이다. ADHD를 겪는 환자는 안정부절못하는 것처럼 보일 수 있으며, 집중하기 어려울 수 있고 충동적으로 행동할 수 있다.
- [1292] ADHD에는 수면 장애, 인지 기능장애, 불안, 사회적/감정적 위축, 및 부정적 사고 중 하나 이상이 관여된다.
- [1293] ADHD를 겪는 환자에서 휴식 상태 네트워크 분석은 여러 뇌 휴식 상태 네트워크에 걸쳐 연결성 기능이상, 특히 기본 모드 네트워크, 등쪽 주의 네트워크 및 돌출 네트워크의 독특한 영역 내에서 및/또는 간에 연결성 기능을 드러낸다.
- [1294] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 ADHD를 겪는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 치료하면 ADHD의 개선을 야기한다.
- [1295] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 ADHD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1296] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 환자에서 ADHD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 ADHD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1297] ADHD를 겪는 환자에서 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 적어도 BIMF 총점의 개선에 의해 반영된다.
- [1298] BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 ADHD를 겪는 환자에서 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 6일 이내에 발생한다. BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1299] **인격 장애**
- [1300] **분열형 인격 장애**는 관계와 사회적 상호작용에 대한 강렬한 불편함의 일관된 패턴으로 특징지어지는 정신 건강 병태이다. 분열형 인격 장애를 겪는 환자는 비정상적인 사고, 말, 및 행동을 하며, 이는 이들이 관계를 형성하고 유지하는 능력을 방해한다.

- [1301] 분열형 인격 장애를 겪는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 겪을 수 있다.
- [1302] 분열형 인격 장애에는 수면 장애, 인지 기능장애, 불안, 사회적/감정적 위축, 부정적 사고 중 하나 이상이 관여된다.
- [1303] 분열형 인격 장애를 갖는 환자에서, 특히 인지 또는 감정 조절이 관여되는 DMN 기능적 연결성이 변경된다. fMRI에 의한 신경영상화 분석은 또한 전두두정엽 네트워크와 등쪽 주의 네트워크 내에서 및/또는 간에 변경을 드러낸다.
- [1304] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 분열형 인격 장애를 겪는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 치료하면 분열형 인격 장애의 개선을 야기한다.
- [1305] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 분열형 인격 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1306] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 환자에서 분열형 인격 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 분열형 인격 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1307] 분열형 인격 장애를 겪는 환자에서 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 적어도 BIMF 총점의 개선에 의해 반영된다.
- [1308] BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 분열형 인격 장애를 겪는 환자에서 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 6일 이내에 발생한다. BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1309] 지속적인 기분 불안정, 충동성, 정체성 장애 및 대인관계 기능장애는 **경계성 인격 장애(BPD)**의 특징적 특성이다.
- [1310] BPD를 겪는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 겪을 수 있다.
- [1311] BPD에는 수면 장애, 인지 기능장애, 불안, 사회적/감정적 위축, 및 부정적 사고 중 하나 이상이 관여된다.
- [1312] 경계성 인격 장애를 갖는 환자는 휴식 상태 네트워크에서 비정상적인 연결성 패턴을 나타낸다. 기능적 자가 공명 영상화를 사용하는 뇌 휴식 상태 네트워크의 기능적 연결성 분석은, 예를 들어 기본 모드 네트워크 및 돌출 네트워크와 같은 다양한 네트워크 내에서 및/또는 간에 변경을 드러낸다.
- [1313] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 BPD를 겪는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 치료하면 BPD의 개선을 야기한다.
- [1314] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 BPD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1315] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 환자에서 BPD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 BPD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1316] BPD를 겪는 환자에서 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 적어도 BIMF 총점의 개선에 의해 반영된다.
- [1317] BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 BPD를 겪는 환자에서 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 6일 이내에 발생한다. BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1318] **자폐 스펙트럼 장애(ASD)**
- [1319] 자폐증, 아스퍼거 증후군, 및 비정형 자폐증을 포함하는 자폐 스펙트럼 장애(ASD)를 겪는 환자는 상호 사회적

상호작용 및 사회적 소통을 개시하고 유지하는 능력에 지속적인 결핍을 갖는다. 병태는 또한 개인의 연령 및 사회문화적 맥락에 비해 명확히 비정형적이거나 과도한 제한적이고 반복적이며 융통성 없는 행동, 관심 또는 활동 패턴 범위를 특징으로 한다.

- [1320] 장애의 발병은 발달 기간 동안이지만 증상은 나중해야 완전히 드러날 수 있다. 결핍은 환자가 개인, 가족, 사회, 교육, 직업 또는 다른 분야에서 기능하는 능력에 영향을 미칠 만큼 충분히 중증이다.
- [1321] ASD에는 수면 장애, 인지 기능장애, 불안, 및 사회적/감정적 위축 중 하나 이상이 관여된다.
- [1322] 뇌 네트워크 연결성 장애로서의 ASD. 신경영상화 연구는 ASD가 특정 뇌 영역의 비정상적인 반응, 기본 모드 네트워크(DMN) 및 감각 처리 네트워크 내에서 및/또는 간에 변경된 기능적 연결성을 포함하는 뇌 네트워크의 상당한 변경, 및 뇌 영역 간 신경 동기화 장애와 관련됨을 표시한다.
- [1323] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 ASD를 겪는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 치료하면 ASD의 개선을 야기한다.
- [1324] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 ASD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1325] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 환자에서 ASD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 ASD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1326] ASD를 겪는 환자에서 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 적어도 BIMF 총점의 개선에 의해 반영된다.
- [1327] BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 ASD를 겪는 환자에서 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 6일 이내에 발생한다. BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1328] **만성 피로 증후군**
- [1329] 피로는 지치고 무기력하며 에너지가 감소된 느낌을 설명한다. 피로는 신체적 또는 정신적 자원의 약화 또는 고갈로 경험된다. 일정 기간의 노력 후에 정상적인 것으로 여겨지더라도, 정신적이든 육체적이든, 피로는 건강 병태의 증상으로 이러한 노력이 없는 상태에서도 발생할 수 있다.
- [1330] 활동으로 인해 악화되는 만성 피로가 또한 만성 피로 증후군의 두드러진 증상이다. 이 장애에서, 중증 피로는 신경인지적, 자율신경, 및 면역학적 증상을 동반한다.
- [1331] 지속시키는 요인으로 정상적인 수면 패턴의 다양한 이상이 만성 피로 증후군 환자에서 보고되었다.
- [1332] 질병의 초기 단계에서, 만성 피로 증후군 환자는 과수면증을 호소하는 경향이 있다. 종종 질병이 더 만성적인 단계에 진입하면 수면 효율의 전반적 감소가 뒤따른다. 환자가 많은 시간 동안 잠을 잤더라도, 일어났을 때 상쾌함을 느끼지 못하는 경향이 있다.
- [1333] 회복적이지 않은 야간 수면에 대한 보상 행동은 일주기 리듬의 변경을 야기할 수 있다. 또한 생생한 꿈, 수면 동안의 주기적 사지 움직임 및 하지 불편 증후군이 자주 보고된다.
- [1334] 만성 피로 증후군에는 수면장애, 인지 기능장애, 및 불안 중 하나 이상이 관여된다.
- [1335] 만성 피로 증후군을 겪는 환자는 자신의 만성 피로의 중증도와 유의미하게 상관관계가 있는 비정상적인 휴식 상태 기능적 연결성을 나타낸다. 관여 네트워크는 수면 조절에도 관여한다.
- [1336] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 만성 피로 증후군을 겪는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 치료하면 만성 피로 증후군의 개선을 야기한다.
- [1337] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 만성 피로 증후군의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1338] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 환자에서 만성 피로 증후군의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용

가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 만성 피로 증후군의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

- [1339] 만성 피로 증후군을 겪는 환자에서 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 적어도 BIMF 총점의 개선에 의해 반영된다.
- [1340] BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 만성 피로 증후군을 겪는 환자에서 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 6일 이내에 발생한다. BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1341] **관련 정신 또는 신경계 병태를 야기하는 의학적 건강 병태**
- [1342] **외상성 뇌 손상을 갖는 환자**
- [1343] 외상성 뇌 손상(TBI)은 외부의 힘에 의해 유발된 뇌 손상이다.
- [1344] 외상성 뇌 손상은 일차 또는 이차 뇌 손상을 특징으로 한다. 일차 뇌 손상은 접촉, 가속-감속 및/또는 회전력으로 인해 충격 시 생성되는 구조적 손상을 지칭한다. 이차 뇌 손상은 일차 손상으로부터 발생하는 후속 세포 과정(즉, 저산소증 및/또는 두개내압 상승)으로 인해 지속되는 손상을 지칭한다.
- [1345] TBI는 수면 장애, 인지 기능장애, 불안, 사회적/감정적 위축 및 부정적 사고 중 하나 이상을 야기한다.
- [1346] 휴식 상태 기능적 연결성 분석은 DMN, 전두두정엽 네트워크, 실행 네트워크, 및 감각 운동 네트워크와 같은 휴식 상태 네트워크 내에서 및/또는 간에 전반적 기능적 연결성의 변경을 드러낸다. 예를 들어, DMN 내에서 확인될 수 있는 고도로 연결된 영역은 외상성 뇌 손상 후 기능적 연결성 변경에 특히 취약하다.
- [1347] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 TBI를 겪는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 치료하면 TBI의 개선을 야기한다.
- [1348] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 TBI의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1349] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 환자에서 TBI의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 TBI의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1350] TBI를 겪는 환자에서 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 적어도 BIMF 총점의 개선에 의해 반영된다.
- [1351] BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 TBI를 겪는 환자에서 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 6일 이내에 발생한다. BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1352] **HIV 감염 환자**
- [1353] HIV 질환은 인간 면역결핍 바이러스 1형(HIV-1) 감염에 의해 유발된다. 조합 항레트로바이러스 치료법에도 불구하고, HIV 감염 환자에서는 신경계 병태의 증상이 발생한다.
- [1354] HIV는 수면 장애, 인지 기능장애, 불안, 사회적/감정적 위축 및 부정적 사고 중 하나 이상을 야기한다.
- [1355] HIV 감염으로 인해 신경인지 장애를 겪는 환자의 휴식 상태 기능적 연결성 분석은 기본 모드 네트워크, 돌출 네트워크, 및 실행 네트워크의 특정 영역 내에서 및/또는 간에 기능적 연결성이 손상됨을 나타낸다.
- [1356] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 HIV를 겪는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 치료하면 HIV의 개선을 야기한다.
- [1357] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 HIV의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.

- [1358] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 환자에서 HIV의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 HIV의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1359] HIV를 겪는 환자에서 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 적어도 BIMF 총점의 개선에 의해 반영된다.
- [1360] BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 HIV를 겪는 환자에서 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 6일 이내에 발생한다. BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1361] **COVID 후 병태를 갖는 환자**
- [1362] 코로나바이러스 질환 2019(COVID-19)는 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2(SARS-CoV-2)에 의해 유발되는 전염성 질환이다.
- [1363] COVID 후 병태(때때로 "장기 COVID"로도 지칭됨)는 종종 SARS-CoV-2 감염에 뒤따르는 중증 증상을 포함하는 다계통 병태이다. 이는 감염의 적어도 10%에서 발생하는 종종 쇠약해지는 질병이다.
- [1364] 세계 보건 기구(WHO)는 이러한 병태를 감염 후 3개월 이내에 발생하고, 적어도 2개월 지속되며, 증상이 변동될 수 있고, 이에 대한 설명이 없으며, 대안적 진단에 기인하지 않는 복합 증상으로 정의한다.
- [1365] COVID 후 병태는 광범위한 지속적 건강 문제를 포함할 수 있다; 이러한 병태는 몇 주, 몇 달 또는 몇 년 동안 지속될 수 있으며 때로는 장애를 초래할 수도 있다.
- [1366] COVID 후 병태를 겪는 개인은 피로, 호흡 곤란 및 예를 들어, 사고 또는 집중의 어려움(때로는 "뇌 안개"로도 지칭됨)과 같은 인지 장애와 같은 전형적인 증상을 가장 흔히 보고한다. 그러나 환자는 또한 호흡기 및 심장 증상, 신경학적 증상, 예를 들어 수면 문제(예를 들어, 불면증) 및 소화기 증상을 경험할 수 있다.
- [1367] COVID 후 병태 환자는 종종 가벼운 질환에서 살아남은 후에도 불안과 같은 잔여 증상을 경험한다. COVID 후 병태에서 불안은 SARS-CoV-2 감염의 직접적인 결과이거나 급성 SARS-CoV-2 감염 관련 병원 체류, 특히 중환자실 체류에 의해 유발될 수 있다.
- [1368] COVID 후 병태 유도 불안을 겪는 개인은 종종 건강과 회복에 대한 두려움을 갖고, 직장을 쉬는 것과 재정에 미치는 영향에 대한 스트레스를 받으며, 가족과 친구들도 아플까봐 걱정한다. 게다가 COVID 후 병태 유도 불안은 수면 장애, 집중력 저하, 기억력 저하, 기분 변화, 플래시백, 호흡 장애, 흉통 및 사고의 질주를 야기한다.
- [1369] COVID 후 병태에는 수면 장애, 인지 기능장애 및 불안 중 하나 이상이 관여된다.
- [1370] COVID 후 병태를 겪는 환자의 기능적 자기 공명 영상화는 휴식 상태 네트워크 내에서 및/또는 간에 변경을 드러낸다. 가장 일반적으로, 기본 모드 네트워크가 영향을 받는다.
- [1371] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 COVID 후 병태를 겪는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 치료하면 COVID 후 병태의 개선을 야기한다.
- [1372] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 COVID 후 병태의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째; 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1373] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 환자에서 COVID 후 병태의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 발생한다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 COVID 후 병태의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1374] COVID 후 병태를 겪는 환자에서 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 적어도 BIMF 총점의 개선에 의해 반영된다.
- [1375] BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 COVID 후 병태를 겪는 환자에서 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 6일 이내에 발생한다. BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 모성

기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

- [1376] **특발성 수면 장애**
- [1377] 특발성 수면 장애를 겪는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 치료하면 특발성 수면 장애를 감소시키거나 제거한다.
- [1378] 특발성 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1379] 특발성 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 약 24시간 이내에 발생한다. 특발성 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1380] 하나의 구현예에서, 특발성 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차에 관찰되고, 바람직하게는 적어도 14일까지, 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1381] 특발성 수면 장애의 경우, 임상 반응은 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영될 수 있다. 본 발명에 따르면, CGI-S 점수의 감소는 CGI-S가 적어도 1만큼 감소됨을 의미한다. 바람직하게는, CGI-S는 적어도 2만큼 및/또는 점수 0으로 감소된다. CGI-S가 적어도 3만큼 및/또는 점수 0으로 감소되는 것이 특히 바람직하다.
- [1382] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 특발성 수면 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1383] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 특발성 수면 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 24시간 이내에 발생한다.
- [1384] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 특발성 수면 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1385] 하나의 구현예에서, CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 특발성 수면 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차에 관찰되고, 바람직하게는 적어도 14일까지, 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1386] 특발성 수면 장애의 경우, 임상 전반적 인상 - 개선(CGI-I) 점수 또는 환자 전반적 인상 - 개선(PGI-I) 점수에서 적어도 점수 "매우 개선됨"에 의해 반영되는 수면 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 관찰된다.
- [1387] CGI-I 점수 또는 PGI-I 점수에서 적어도 점수 "매우 개선됨"에 의해 반영되는 특발성 수면 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 약 24시간 이내에 발생한다.
- [1388] CGI-I 점수 또는 PGI-I 점수에서 적어도 점수 "매우 개선됨"에 의해 반영되는 수면 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1389] 하나의 구현예에서, CGI-I 점수 또는 PGI-I 점수에서 적어도 점수 "매우 개선됨"에 의해 반영되는 특발성 수면 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차에 관찰되고, 바람직하게는 적어도 14일까지, 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1390] 특발성 수면 장애의 경우 개선은 또한 상기 표시된 바와 같이 수면의 질이나 양의 변화를 반영하는 다른 척도, 예를 들어 피츠버그 수면 질 지수(PSQI)에 의해서도 평가될 수 있다.
- [1391] 치료 결과가 PSQI를 사용하여 평가되는 경우, 치료 성공은 (i) 전반적 점수의 감소, 바람직하게는 (ii) 5점 이하로의 감소로 표시된다. 적용되는 회상 기간은 마지막 투약 후 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.
- [1392] PSQI 전반적 점수의 감소에 의해, 특히 5점 이하로의 감소에 의해 반영되는 특발성 수면 장애의 개선은 5-MeO-

DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 약 24시간 이내에 발생한다.

- [1393] PSQI 전반적 점수의 감소에 의해, 특히 5점 이하로의 감소에 의해 반영되는 특발성 수면 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1394] PSQI 전반적 점수의 감소에 의해, 특히 5점 이하로의 감소에 의해 반영되는 특발성 수면 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째; 7일차; 14일차; 및 /또는 28일차에 관찰된다.
- [1395] 하나의 구현예에서, PSQI 전반적 점수의 감소에 의해, 특히 5점 이하로의 감소에 의해 반영되는 특발성 수면 장애의 개선은 7일차에 관찰되고, 바람직하게는 14일차, 더 바람직하게는 28일차까지 지속된다.
- [1396] 수면 장애를 겪는 환자에서 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차; 14일차; 및/또는 28일차에 적어도 BIMF 총점의 개선에 의해 반영된다.
- [1397] BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 수면 장애를 겪는 환자에서 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 6일 이내에 발생한다. BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 14일까지; 더 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.
- [1398] **추가 치료 측면**
- [1399] 주요 우울증 장애 치료의 구체적인 측면이 아래에 요약된다.
- [1400] 1. 허용된 의료 관행에 따라 면허가 있는 전문가에 의해 주요 우울증 장애로 진단된 환자를 치료하는 데 사용하기 위한 5-메톡시-N,N-디메틸트립타민(5-MeO-DMT) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로서, 환자가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 48시간, 예컨대 24시간, 바람직하게는 6시간, 더 바람직하게는 3시간, 가장 바람직하게는 2시간까지 수유를 중단하도록 권고받은 수유부인, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1401] 2. 측면 1에 있어서, 장애가 미국 정신과 협회에서 발행된 정신 장애 진단 및 통계 편람 제5판(DSM-5)에 따라 진단되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1402] 3. 측면 1 또는 2에 있어서, 환자가 몽고메리-오버그 우울증 평가 척도(MADRS) 점수 20 이상 또는 17-항목 해밀턴 우울증 평가 척도(HAM-D) 17점 이상으로 표시되는 중등도 또는 중증 주요 우울증 장애를 겪는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1403] 4. 측면 3에 있어서, 환자가 MADRS 점수 35점 이상 또는 HAM-D 점수 25점 이상으로 표시되는 중증 주요 우울증 장애를 겪는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1404] 5. 측면 1 내지 4에 있어서, 환자가 치료 저항성 형태의 주요 우울증 장애로 진단된, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1405] 6. 측면 1 내지 5에 있어서, 환자가 자살 생각을 추가로 겪는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1406] 7. 측면 6에 있어서, 환자가 행동할 의도를 가지고 자살 생각을 겪는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1407] 8. 측면 1 내지 7에 있어서, 환자의 자살 위험이 급박한, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1408] 9. 측면 1 내지 8에 있어서, 환자가 최고 환각 경험을 경험하게 하는 용량 또는 투여량 요법으로 5-MeO-DMT 또는 이의 염이 투여되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1409] 10. 측면 1 내지 9에 있어서, 투여량 약 4 mg 내지 약 20 mg의 5-MeO-DMT가 투여되거나, 5-MeO-DMT 대신 등물 양의 약학적으로 허용 가능한 염이 투여되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1410] 11. 측면 1 내지 9에 있어서, 투여량 약 6 mg; 또는 약 12 mg; 또는 약 18 mg이 투여되거나, 5-MeO-DMT 대신 등물 양의 약학적으로 허용 가능한 염이 투여되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1411] 12. 측면 1 내지 10에 있어서, 5-MeO-DMT 또는 이의 염이 첫 번째 투여를 위한 첫 번째 투여량으로 투여되고;

5-MeO-DMT 또는 이의 염이 0 내지 6회의 후속 투여로 투여되며; 환자가 최고 환각 경험을 하지 않는 한, 각각의 후속 투여는 이전 투여보다 높은 투여량 양을 사용하는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

- [1412] 13. 측면 1 내지 12에 있어서, 5-MeO-DMT가 첫 번째 투여를 위해 약 2 mg 내지 약 8 mg의 투여량으로 투여되고, 환자가 이미 최고 환각 경험을 하지 않는 한, 두 번째 투여를 위해 약 8 mg 내지 약 14 mg의 투여량으로 증가되고, 환자가 이미 최고 환각 경험을 하지 않는 한, 세 번째 투여를 위해 약 14 mg 내지 약 20 mg의 투여량으로 증가되거나, 5-MeO-DMT 대신 등물 양의 약학적으로 허용 가능한 염이 투여되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1413] 14. 측면 13에 있어서, 5-MeO-DMT의 첫 번째 투여량이 약 6 mg이고, 5-MeO-DMT의 두 번째 투여량이 약 12 mg이고, 5-MeO-DMT의 세 번째 투여량이 약 18 mg이거나; 5-MeO-DMT 대신 등물 양의 약학적으로 허용 가능한 염이 투여되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1414] 15. 측면 12 내지 14에 있어서, 두 투여 간 간격이 1시간 이상 24시간 이하, 예컨대 약 2 내지 4시간인, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1415] 16. 측면 9 내지 15에 있어서, 최고 환각 경험이 30-문항 개정 신비 경험 설문지(MEQ30)의 4개 하위척도(신비적, 긍정적 기분, 시간과 공간의 초월, 및 형언할 수 없음)에서 각각 최대 가능 점수의 적어도 60% 달성을 통해 확인되거나, 의식 변경 상태(ASC) 설문지의 해양적 무한성(OBN) 차원에서 최대 가능 점수의 적어도 60% 달성을 통해 확인되거나, 최고 환각 경험 설문지(PPEQ) 총점 적어도 75점의 달성을 통해 확인되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1416] 17. 측면 16에 있어서, 최대 환각 경험의 발생이 최대 환각 경험 설문지(PPEQ) 총점 적어도 75점의 달성을 통해 확인되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1417] 18. 측면 1 내지 17 중 어느 하나에 있어서, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 흡입을 통해 투여되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1418] 19. 측면 18에 있어서, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 (a) 약학적으로 허용 가능한 기체, (b) 5-메톡시-N,N-디메틸트립타민(5-MeO-DMT) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 에어로졸 입자를 포함하는 에어로졸 형태로 투여되고, 에어로졸은 약 0.5 mg/l 내지 약 12.5 mg/l의 에어로졸 입자 질량 밀도를 갖는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1419] 20. 측면 19에 있어서, 에어로졸이 a) 고체 지지체 상에 형성된 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 얇은 층을 열 에너지에 노출시키고, b) 얇은 층 상으로 공기를 통과시켜 에어로졸 입자를 생성함으로써 생성되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1420] 21. 측면 18 내지 20에 있어서, 5-MeO-DMT가 유리 염기 형태로 사용되는, 5-MeO-DMT.
- [1421] 22. 측면 18 내지 21에 있어서, 환자에게 투여될 5-MeO-DMT 또는 약학적으로 허용 가능한 염의 투여량 양이 단일 호흡으로 흡입되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1422] 23. 측면 1 내지 22에 있어서, 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는 임상 반응이 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.
- [1423] 24. 측면 1 내지 23에 있어서, 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는 임상 반응이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1424] 25. 측면 1 내지 24에 있어서, 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는 임상 반응이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1425] 26. 측면 1 내지 25에 있어서, 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는 임상 반응이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1426] 27. 측면 1 내지 26에 있어서, 치료 전 해당 점수와 비교하여 MADRS 또는 HAM-D 점수의 적어도 50% 개선에 의해

평가되는 임상 반응이 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.

- [1427] 28. 측면 1 내지 27에 있어서, MADRS 점수 10점 이하 또는 HAM-D 점수 7점 이하에 의해 평가되는 우울증 증상의 관해가 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.
- [1428] 29. 측면 1 내지 28에 있어서, 치료 전 해당 점수와 비교하여 MADRS 또는 HAM-D 점수의 적어도 50% 개선에 의해 평가되는 임상 반응이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1429] 30. 측면 1 내지 29에 있어서, 치료 전 해당 점수와 비교하여 MADRS 또는 HAM-D 점수의 적어도 75% 개선에 의해 평가되는 임상 반응이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차에 존재하는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1430] 31. 측면 1 내지 30에 있어서, 환자가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차에 MADRS 점수 10점 이하 또는 HAM-D 점수 7점 이하에 의해 평가되는 우울증 증상의 관해 상태인, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1431] 32. 측면 1 내지 31에 있어서, 치료 전 해당 점수와 비교하여 MADRS 또는 HAM-D 점수의 적어도 50% 개선에 의해 평가되는 임상 반응이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1432] 33. 측면 1 내지 32에 있어서, 치료 전 해당 점수와 비교하여 MADRS 또는 HAM-D 점수의 적어도 75% 개선에 의해 평가되는 임상 반응이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차에 존재하는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1433] 34. 측면 1 내지 33에 있어서, 환자가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차에 MADRS 점수 10점 이하 또는 HAM-D 점수 7점 이하에 의해 평가되는 우울증 증상의 관해 상태인, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1434] 35. 측면 1 내지 34에 있어서, 치료 전 해당 점수와 비교하여 MADRS 또는 HAM-D 점수의 적어도 50% 개선에 의해 평가되는 임상 반응이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1435] 36. 측면 1 내지 35에 있어서, 치료 전 해당 점수와 비교하여 MADRS 또는 HAM-D 점수의 적어도 75% 개선에 의해 평가되는 임상 반응이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차에 존재하는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1436] 37. 측면 1 내지 36에 있어서, 환자가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차에 MADRS 점수 10점 이하 또는 HAM-D 점수 7점 이하에 의해 평가되는 우울증 증상의 관해 상태인, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1437] 38. 측면 1 내지 37에 있어서, 환자가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 48시간까지 수유를 중단하도록 권고받은 수유부인, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1438] 39. 측면 1 내지 37에 있어서, 환자가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 24시간까지 수유를 중단하도록 권고받은 수유부인, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1439] 40. 측면 1 내지 37에 있어서, 환자가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 6시간까지 수유를 중단하도록 권고받은 수유부인, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1440] 41. 제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 3시간까지 수유를 중단하도록 권고받은 수유부인, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1441] 42. 측면 1 내지 37에 있어서, 환자가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 2시간까지 수유를 중단하도록 권고받은 수유부인, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1442] 43. 측면 1 내지 42에 있어서, 치료가 모성 기능을 개선하는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

- [1443] 44. 측면 43에 있어서, 개선이 자기 돌봄, 유아 돌봄, 모자 상호작용, 엄마의 심리적 안녕, 사회적 지원, 관리 및 적응으로부터 선택된 바킨 모성 기능 지수(BIMF)에 따른 하나 이상, 특히 2개 이상의 기능적 도메인과 관련되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1444] 45. 측면 43 또는 44에 있어서, BIMF 점수가 10% 이상, 바람직하게는 20% 이상 개선되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1445] 양극성 장애 치료의 구체적인 측면이 아래에 나열된다:
- [1446] 1. 양극성 장애로 진단된 환자를 치료하는 데 사용하기 위한 5-메톡시-N,N-디메틸트립타민(5-MeO-DMT) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로서, 환자가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 48시간, 예컨대 24시간, 바람직하게는 6시간, 더 바람직하게는 3시간, 가장 바람직하게는 2시간까지 수유를 중단하도록 권고받은 수유부인, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1447] 2. 측면 1에 있어서, 환자가 양극성 II 장애로 진단된, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1448] 3. 측면 1에 있어서, 환자가 양극성 I 장애로 진단된, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1449] 4. 측면 1 내지 3에 있어서, 환자가 현재 주요 우울증 에피소드를 겪는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1450] 5. 측면 4에 있어서, 환자의 몽고메리-오스버그 우울증 평가 척도(MADRS) 총점이 19점 이상, 예컨대 24점 이상, 특히 37점 이상인, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1451] 6. 측면 4 또는 5에 있어서, 환자의 양극성 우울증 평가 척도(BDRS) 총점이 19점 이상, 예컨대 24점 이상, 특히 37점 이상인, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1452] 7. 측면 1 내지 6에 있어서, 환자가 적어도 2회의 적절한 치료법 과정 후 적절한 개선이 없었던, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1453] 8. 측면 1 내지 6에 있어서, 환자가 적어도 2회의 적절한 치료법 과정 후 적절한 개선이 없었고, 2회 과정 중 적어도 하나는 약물치료법이었던, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1454] 9. 측면 1 내지 6에 있어서, 환자가 적어도 2회 이상의 적절한 약물치료법 과정 후 적절한 개선이 없었던, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1455] 10. 측면 1 내지 9에 있어서, 환자의 영 조증 평가 척도(YMRS) 총점이 8점 이하인, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1456] 11. 측면 1 내지 10에 있어서, 환자가 최고 환각 경험을 하도록 하는 용량 또는 투여량 요법으로 5-MeO-DMT 또는 이의 염이 투여되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1457] 12. 측면 1 내지 11에 있어서, 투여량 약 4 mg 내지 약 20 mg의 5-MeO-DMT가 투여되거나, 5-MeO-DMT 대신 등물 양의 약학적으로 허용 가능한 염이 투여되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1458] 13. 측면 1 내지 11에 있어서, 투여량 약 6 mg; 또는 약 12 mg; 또는 약 18 mg이 투여되거나, 5-MeO-DMT 대신 등물 양의 약학적으로 허용 가능한 염이 투여되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1459] 14. 측면 1 내지 12에 있어서, 5-MeO-DMT 또는 이의 염이 첫 번째 투여를 위한 첫 번째 투여량으로 투여되고; 5-MeO-DMT 또는 이의 염이 0 내지 6회의 후속 투여로 투여되고; 환자가 최고 환각 경험을 하지 않는 한, 각각의 후속 투여는 이전 투여보다 높은 투여량을 사용하는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1460] 15. 측면 1 내지 14에 있어서, 5-MeO-DMT가 첫 번째 투여를 위해 약 2 mg 내지 약 8 mg의 투여량으로 투여되고, 환자가 이미 최고 환각 경험을 하지 않는 한, 두 번째 투여를 위해 약 8 mg 내지 약 14 mg의 투여량으로 증가되고, 환자가 이미 최고 환각 경험을 하지 않는 한, 세 번째 투여를 위해 약 14 mg 내지 약 20 mg의 투여량으로 증가되거나, 5-MeO-DMT 대신 등물 양의 약학적으로 허용 가능한 염이 투여되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1461] 16. 측면 15에 있어서, 5-MeO-DMT의 첫 번째 투여량이 약 6 mg이고, 5-MeO-DMT의 두 번째 투여량이 약 12 mg이고, 5-MeO-DMT의 세 번째 투여량이 약 18 mg이거나; 5-MeO-DMT 대신 등물 양의 약학적으로 허용 가능한 염이 투여되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

- [1462] 17. 측면 14 내지 16에 있어서, 두 투여 간 간격이 1시간 이상 24시간 이하, 예컨대 약 1 내지 4시간, 바람직하게는 1 내지 2시간인, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1463] 18. 측면 11 내지 17에 있어서, 최고 환각 경험의 발생이 30-문항 개정 신비 경험 설문지(MEQ30)의 4개 하위척도(신비적, 긍정적 기분, 시간과 공간의 초월, 및 형언할 수 없음) 각각에서 최대 가능 점수의 적어도 60%의 달성을 통해 확인되거나, 의식 변경 상태(ASC) 설문지의 해양적 무한성(OBN) 차원에서 최대 가능 점수의 적어도 60%의 달성을 통해 확인되거나, 최고 경험 척도(PES) 총점 적어도 75점의 달성을 통해 확인되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1464] 19. 측면 18에 있어서, 최고 환각 경험의 발생이 최고 경험 척도(PES) 총점 적어도 75점의 달성을 통해 확인되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1465] 20. 측면 1 내지 19 중 어느 하나에 있어서, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 흡입을 통해 또는 비강, 협측 또는 설하 투여에 의해 투여되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1466] 21. 측면 20에 있어서, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 (a) 약학적으로 허용 가능한 기체, (b) 5-메톡시-N,N-디메틸트립타민(5-MeO-DMT) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 에어로졸 입자를 포함하는 에어로졸 형태로 투여되고, 에어로졸은 약 0.5 mg/l 내지 약 18 mg/l, 예컨대 약 12.5 mg/l의 에어로졸 입자 질량 밀도를 갖는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1467] 22. 측면 21에 있어서, 에어로졸이 a) 고체 지지체 상에 구성된 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 얇은 층을 열 에너지에 노출시키고, b) 얇은 층 상으로 공기를 통과시켜 에어로졸 입자를 생성함으로써 생성되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1468] 23. 측면 20 내지 22에 있어서, 환자에게 투여될 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 투여량 양이 단일 호흡으로 흡입되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1469] 24. 측면 20 내지 23에 있어서, 5-MeO-DMT가 유리 염기 형태로 사용되는, 5-MeO-DMT.
- [1470] 25. 측면 1 내지 24에 있어서, 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는 임상 반응이 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.
- [1471] 26. 측면 1 내지 25에 있어서, 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는 임상 반응이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째에 관찰되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1472] 27. 측면 1 내지 26에 있어서, 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는 임상 반응이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1473] 28. 측면 1 내지 27에 있어서, 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는 임상 반응이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1474] 29. 측면 1 내지 28에 있어서, 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는 임상 반응이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1475] 30. 측면 1 내지 29에 있어서, 치료 전 해당 점수와 비교하여 BDRS; MADRS 또는 HAM-D 점수의 적어도 50% 개선에 의해 반영되는 임상 반응이 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.
- [1476] 31. 측면 1 내지 30에 있어서, BDRS 점수 10점 이하; MADRS 점수 10점 이하, 또는 HAM-D 점수 7점 이하에 의해 반영되는 우울증 증상의 관해가 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.
- [1477] 32. 측면 1 내지 31에 있어서, 치료 전 해당 점수와 비교하여 BDRS; MADRS 또는 HAM-D 점수의 적어도 50% 개선에 의해 반영되는 임상 반응이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를

들어 약 24시간째에 관찰되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

- [1478] 33. 측면 1 내지 32에 있어서, BDRS 점수 10점 이하; MADRS 점수 10점 이하, 또는 HAM-D 점수 7점 이하에 의해 반영되는 우울증 증상의 관해가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째에 관찰되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1479] 34. 측면 1 내지 33에 있어서, 치료 전 해당 점수와 비교하여 BDRS; MADRS 또는 HAM-D 점수의 적어도 50% 개선에 의해 반영되는 임상 반응이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1480] 35. 측면 1 내지 34에 있어서, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차에 치료 전 해당 점수와 비교하여 BDRS; MADRS 또는 HAM-D 점수의 적어도 75% 개선에 의해 반영되는 임상 반응이 존재하는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1481] 36. 측면 1 내지 35에 있어서, 환자가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차에 BDRS 점수 10점 이하; MADRS 점수 10점 이하, 또는 HAM-D 점수 7점 이하에 의해 반영되는 우울증 증상의 관해 상태인, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1482] 37. 측면 1 내지 36에 있어서, 치료 전 해당 점수와 비교하여 BDRS; MADRS 또는 HAM-D 점수의 적어도 50% 개선에 의해 반영되는 임상 반응이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1483] 38. 측면 1 내지 37에 있어서, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차에 치료 전 해당 점수와 비교하여 BDRS; MADRS 또는 HAM-D 점수의 적어도 75% 개선에 의해 반영되는 임상 반응이 존재하는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1484] 39. 측면 1 내지 38에 있어서, 환자가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차에 BDRS 점수 10점 이하; MADRS 점수 10점 이하, 또는 HAM-D 점수 7점 이하에 의해 반영되는 우울증 증상의 관해 상태인, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1485] 40. 측면 1 내지 39에 있어서, 치료 전 해당 점수와 비교하여 BDRS; MADRS 또는 HAM-D 점수의 적어도 50% 개선에 의해 반영되는 임상 반응이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1486] 41. 측면 1 내지 40에 있어서, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차에 치료 전 해당 점수와 비교하여 BDRS; MADRS 또는 HAM-D 점수의 적어도 75% 개선에 의해 반영되는 임상 반응이 존재하는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1487] 42. 측면 1 내지 41에 있어서, 환자가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차에 BDRS 점수 10점 이하; MADRS 점수 10점 이하, 또는 HAM-D 점수 7점 이하에 의해 반영되는 우울증 증상의 관해 상태인, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1488] 43. 측면 1 내지 42에 있어서, 환자가 치료로 인한 조증 또는 경조증을 경험하지 않는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1489] 44. 측면 1 내지 43에 있어서, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째에 평가되는 환자의 영 조증 평가 척도(YMRS) 총점이 15점 이하, 바람직하게는 12점 이하인, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1490] 45. 측면 1 내지 44에 있어서, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째에 평가되는 환자의 영 조증 평가 척도(YMRS) 총점이 15점 이하, 바람직하게는 12점 이하인, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1491] 46. 측면 1 내지 45에 있어서, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차에 평가되는 환자의 영 조증 평가 척도(YMRS) 총점이 15점 이하, 바람직하게는 12점 이하인, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1492] 47. 측면 1 내지 46에 있어서, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차에 평가되는 환자의 영 조증 평가 척도(YMRS) 총점이 15점 이하, 바람직하게는 12점 이하인, 5-MeO-DMT 또는 이의 약

학적으로 허용 가능한 염.

- [1493] 48. 측면 1 내지 47에 있어서, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차에 평가되는 환자의 영 조중 평가 척도(YMRS) 총점이 15점 이하, 바람직하게는 12점 이하인, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1494] 49. 측면 1 내지 48에 있어서, 치료가 수면 장애, 정신운동 지연, 부정적 사고, 불안, 인지 기능장애 및 사회적/감정적 위축 또는 분리 중 적어도 하나의 개선을 야기하는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1495] 50. 측면 1 내지 49에 있어서, 환자가 수면 장애를 겪고 치료가 수면 장애를 감소시키거나 제거하는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1496] 51. 측면 50에 있어서, 환자가 불면증을 겪고 치료가 불면증을 감소시키거나 제거하는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1497] 52. 측면 50에 있어서, 환자가 과수면증을 겪고 치료가 과수면증을 감소시키거나 제거하는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1498] 53. 측면 50 내지 52에 있어서, 수면 장애의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째에 적어도 BDRS 항목 수면 장애 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1499] 54. 측면 50 내지 53에 있어서, 수면 장애의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차에 적어도 BDRS 항목 수면 장애 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1500] 55. 측면 50 내지 54에 있어서, 수면 장애의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차에 적어도 BDRS 항목 수면 장애 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1501] 56. 측면 50 내지 55에 있어서, 수면 장애의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차에 적어도 BDRS 항목 수면 장애 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1502] 57. 측면 50에 있어서, BDRS 항목 수면 장애 점수의 개선에 의해 반영되는 수면 장애의 감소 또는 제거가 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.
- [1503] 58. 측면 57에 있어서, BDRS 항목 수면 장애 점수의 개선에 의해 반영되는 수면 장애의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1504] 59. 측면 57에 있어서, BDRS 항목 수면 장애 점수의 개선에 의해 반영되는 수면 장애의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1505] 60. 측면 57에 있어서, BDRS 항목 수면 장애 점수의 개선에 의해 반영되는 수면 장애의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1506] 61. 측면 50에 있어서, 수면 장애가 수면 감소이고 수면 장애의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째에 적어도 MADRS 항목 수면 감소 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1507] 62. 측면 50 또는 61에 있어서, 수면 장애가 수면 감소이고 수면 장애의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차에 적어도 MADRS 항목 수면 감소 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1508] 63. 측면 50, 61 또는 62에 있어서, 수면 장애가 수면 감소이고 수면 장애의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차에 적어도 MADRS 항목 수면 감소 점수의 개선에 의해

반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

- [1509] 64. 측면 50 또는 61 내지 63에 있어서, 수면 장애가 수면 감소이고 수면 장애의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차에 적어도 MADRS 항목 수면 감소 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1510] 65. 측면 50에 있어서, 수면 장애가 수면 감소이고 MADRS 항목 수면 감소 점수의 개선에 의해 반영되는 수면 장애의 감소 또는 제거가 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.
- [1511] 66. 측면 65에 있어서, 수면 장애가 수면 감소이고 MADRS 항목 수면 감소 점수의 개선에 의해 반영되는 수면 장애의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1512] 67. 측면 65에 있어서, 수면 장애가 수면 감소이고 MADRS 항목 수면 감소 점수의 개선에 의해 반영되는 수면 장애의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1513] 68. 측면 65에 있어서, 수면 장애가 수면 감소이고 MADRS 항목 수면 감소 점수의 개선에 의해 반영되는 수면 장애의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1514] 69. 측면 50에 있어서, 환자가 수면 장애를 겪고 수면 장애의 개선이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째에 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1515] 70. 측면 50 또는 69에 있어서, 환자가 수면 장애를 겪고 수면 장애의 개선이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차에 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1516] 71. 측면 50, 69 또는 70에 있어서, 환자가 수면 장애를 겪고 수면 장애의 개선이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차에 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1517] 72. 측면 50 또는 69 내지 71에 있어서, 환자가 수면 장애를 겪고 수면 장애의 개선이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차에 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1518] 73. 측면 1 또는 49에 있어서, 환자가 수면 장애를 겪고 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는 수면 장애의 개선이 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.
- [1519] 74. 측면 73에 있어서, 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는 수면 장애의 개선이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1520] 75. 측면 73에 있어서, 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는 수면 장애의 개선이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1521] 76. 측면 73에 있어서, 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는 수면 장애의 개선이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1522] 77. 측면 1 내지 49에 있어서, 환자가 수면 장애를 겪고 수면 장애의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째에 피츠버그 수면 질 지수(PSQI) 전반적 점수의 개선에 의해 반영되며, 회상 기간은 마지막 투약 후 급성 환각 경험이 가라앉은 시점부터 평가 시점까지인, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

- [1523] 78. 측면 1 내지 49 또는 77에 있어서, 환자가 수면 장애를 겪고 수면 장애의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차에 피츠버그 수면 질 지수(PSQI) 전반적 점수의 개선에 의해 반영되고, 회상 기간은 마지막 투약 후 급성 환각 경험이 가라앉은 시점부터 평가 시점까지인, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1524] 79. 측면 1 내지 49, 77 또는 78에 있어서, 환자가 수면 장애를 겪고 수면 장애의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차에 피츠버그 수면 질 지수(PSQI) 전반적 점수의 개선에 의해 반영되고, 회상 기간은 마지막 투약 후 급성 환각 경험이 가라앉은 시점부터 평가 시점까지인, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1525] 80. 측면 1 내지 49 또는 77 내지 79에 있어서, 환자가 수면 장애를 겪고 수면 장애의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차에 피츠버그 수면 질 지수(PSQI) 전반적 점수의 개선에 의해 반영되고, 회상 기간은 마지막 투약 후 급성 환각 경험이 가라앉은 시점부터 평가 시점까지인, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1526] 81. 측면 50에 있어서, 환자가 수면 장애를 겪고 피츠버그 수면 질 지수(PSQI) 전반 점수의 개선에 의해 반영되는 수면 장애의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 24시간 이내에 발생하고, 회상 기간은 마지막 투여 후 급성 환각 경험이 가라앉은 시점부터 평가 시점까지인, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1527] 82. 측면 81에 있어서, 환자가 수면 장애를 겪고 피츠버그 수면 질 지수(PSQI) 전반적 점수의 개선에 의해 반영되는 수면 장애의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속되고, 회상 기간은 마지막 투여 후 급성 환각 경험이 가라앉은 시점부터 평가 시점까지인, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1528] 83. 측면 81에 있어서, 환자가 수면 장애를 겪고 피츠버그 수면 질 지수(PSQI) 전반적 점수의 개선에 의해 반영되는 수면 장애의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속되고, 회상 기간은 마지막 투여 후 급성 환각 경험이 가라앉은 시점부터 평가 시점까지인, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1529] 84. 측면 81에 있어서, 환자가 수면 장애를 겪고 피츠버그 수면 질 지수(PSQI) 전반적 점수의 개선에 의해 반영되는 수면 장애의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속되고, 회상 기간은 마지막 투여 후 급성 환각 경험이 가라앉은 시점부터 평가 시점까지인, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1530] 85. 측면 1 내지 84에 있어서, 환자가 정신운동 지연을 겪고 치료가 정신운동 지연을 감소시키거나 제거하는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1531] 86. 측면 85에 있어서, 치료가 에너지와 활동 감소 및/또는 동기 감소를 개선하거나 제거하는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1532] 87. 측면 85 또는 86에 있어서, 정신운동 지연의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째에 적어도 BDRS 항목(에너지와 활동 감소 및/또는 동기 감소) 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1533] 88. 측면 85 내지 87에 있어서, 정신운동 지연의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째에 적어도 BDRS 항목 에너지와 활동 감소 및/또는 동기 감소 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1534] 89. 측면 85 내지 88에 있어서, 정신운동 지연의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차에 적어도 BDRS 항목 에너지와 활동 감소 및/또는 동기 감소 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1535] 90. 측면 85 내지 89에 있어서, 정신운동 지연의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차에 적어도 BDRS 항목 에너지와 활동 감소 및/또는 동기 감소 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1536] 91. 측면 85 내지 90에 있어서, 정신운동 지연의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능

한 염의 마지막 투여 후 28일차에 적어도 BDRS 항목 에너지와 활동 감소 및/또는 동기 감소 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

- [1537] 92. 측면 85 또는 86에 있어서, BDRS 항목 에너지와 활동 감소 및/또는 동기 감소 점수의 개선에 의해 반영되는 정신운동 지연의 감소 또는 제거가 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.
- [1538] 93. 측면 92에 있어서, BDRS 항목 에너지와 활동 감소 및/또는 동기 감소 점수의 개선에 의해 반영되는 정신운동 지연의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1539] 94. 측면 92에 있어서, BDRS 항목 에너지와 활동 감소 및/또는 동기 감소 점수의 개선에 의해 반영되는 정신운동 지연의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1540] 95. 측면 92에 있어서, BDRS 항목 에너지와 활동 감소 및/또는 동기 감소 점수의 개선에 의해 반영되는 정신운동 지연의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1541] 96. 측면 85에 있어서, 정신운동 지연의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째에 적어도 MADRS 항목 무기력함 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1542] 97. 측면 85 또는 96에 있어서, 정신운동 지연의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째에 적어도 MADRS 항목 무기력함 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1543] 98. 측면 85, 96 또는 97에 있어서, 정신운동 지연의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차에 적어도 MADRS 항목 무기력함 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1544] 99. 측면 85 또는 96 내지 98에 있어서, 정신운동 지연의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차에 적어도 MADRS 항목 무기력함 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1545] 100. 측면 85 또는 96 내지 99에 있어서, 정신운동 지연의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차에 적어도 MADRS 항목 무기력함 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1546] 101. 측면 85에 있어서, MADRS 항목 무기력함 점수의 개선에 의해 반영되는 정신운동 지연의 감소 또는 제거가 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.
- [1547] 102. 측면 101에 있어서, MADRS 항목 무기력함 점수의 개선에 의해 반영되는 정신운동 지연의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1548] 103. 측면 101에 있어서, MADRS 항목 무기력함 점수의 개선에 의해 반영되는 정신운동 지연의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1549] 104. 측면 101에 있어서, MADRS 항목 무기력함 점수의 개선에 의해 반영되는 정신운동 지연의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1550] 105. 측면 85에 있어서, 환자가 정신운동 지연을 겪고 정신운동 지연의 개선이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째에 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

- [1551] 106. 측면 85 또는 105에 있어서, 환자가 정신운동 지연을 겪고 정신운동 지연의 개선이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째에 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1552] 107. 측면 85, 105 또는 106에 있어서, 환자가 정신운동 지연을 겪고 정신운동 지연의 개선이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차에 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1553] 108. 측면 85 또는 105 내지 107에 있어서, 환자가 정신운동 지연을 겪고 정신운동 지연의 개선이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차에 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1554] 109. 측면 85 또는 105 내지 108에 있어서, 환자가 정신운동 지연을 겪고 정신운동 지연의 개선이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차에 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1555] 110. 측면 1 내지 84에 있어서, 환자가 정신운동 지연을 겪고 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는 정신운동 지연의 개선이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생하는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1556] 111. 측면 110에 있어서, 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는 정신운동 지연의 개선이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1557] 112. 측면 110에 있어서, 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는 정신운동 지연의 개선이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1558] 113. 측면 110에 있어서, 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는 정신운동 지연의 개선이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1559] 114. 측면 1 내지 113에 있어서, 환자가 부정적 사고를 겪고 치료가 부정적 사고를 감소시키거나 제거하는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1560] 115. 측면 114에 있어서, 치료가 무가치감; 무력감과 절망감; 및/또는 죄책감을 감소시키거나 제거하는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1561] 116. 측면 114 또는 115에 있어서, 부정적 사고의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째에 적어도 BDRS 항목 무가치감; 무력감과 절망감; 및/또는 죄책감 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1562] 117. 측면 114 내지 116에 있어서, 부정적 사고의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째에 적어도 BDRS 항목 무가치감; 무력감과 절망감; 및/또는 죄책감 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1563] 118. 측면 114 내지 117에 있어서, 부정적 사고의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차에 적어도 BDRS 항목 무가치감; 무력감과 절망감; 및/또는 죄책감 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1564] 119. 측면 114 내지 118에 있어서, 부정적 사고의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차에 적어도 BDRS 항목 무가치감; 무력감과 절망감; 및/또는 죄책감 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1565] 120. 측면 114 내지 119에 있어서, 부정적 사고의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차에 적어도 BDRS 항목 무가치감; 무력감과 절망감; 및/또는 죄책감 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1566] 121. 측면 114 또는 115에 있어서, BDRS 항목 무가치감; 무력감과 절망감; 및/또는 죄책감 점수의 개선에 의해

반영되는 부정적 사고의 감소 또는 제거가 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.

- [1567] 122. 측면 121에 있어서, BDRS 항목 무가치감; 무력감과 절망감; 및/또는 죄책감 점수의 개선에 의해 반영되는 부정적 사고의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1568] 123. 측면 121에 있어서, BDRS 항목 무가치감; 무력감과 절망감; 및/또는 죄책감 점수의 개선에 의해 반영되는 부정적 사고의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1569] 124. 측면 121에 있어서, BDRS 항목 무가치감; 무력감과 절망감; 및/또는 죄책감 점수의 개선에 의해 반영되는 부정적 사고의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1570] 125. 측면 114115에 있어서, 부정적 사고의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째에 적어도 MADRS 항목 비관적 사고 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1571] 126. 측면 114, 115 또는 125에 있어서, 부정적 사고의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째에 적어도 MADRS 항목 비관적 사고 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1572] 127. 측면 114, 115, 125 또는 126에 있어서, 부정적 사고의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차에 적어도 MADRS 항목 비관적 사고 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1573] 128. 측면 114, 115 또는 125 내지 127에 있어서, 부정적 사고의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차에 적어도 MADRS 항목 비관적 사고 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1574] 129. 측면 114, 115 또는 125 내지 128에 있어서, 부정적 사고의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차에 적어도 MADRS 항목 비관적 사고 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1575] 130. 측면 114 또는 115에 있어서, MADRS 항목 비관적 사고 점수의 개선에 의해 반영되는 부정적 사고의 감소 또는 제거가 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.
- [1576] 131. 측면 130에 있어서, MADRS 항목 비관적 사고 점수의 개선에 의해 반영되는 부정적 사고의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1577] 132. 측면 130에 있어서, MADRS 항목 비관적 사고 점수의 개선에 의해 반영되는 부정적 사고의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1578] 133. 측면 130에 있어서, MADRS 항목 비관적 사고 점수의 개선에 의해 반영되는 부정적 사고의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1579] 134. 측면 114 또는 115에 있어서, 부정적 사고의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째에 적어도 BPRS 항목 죄책감 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1580] 135. 측면 114, 115 또는 134에 있어서, 부정적 사고의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째에 적어도 BPRS 항목 죄책감 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

- [1581] 136. 측면 114, 115, 134 또는 135에 있어서, 부정적 사고의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차에 적어도 BPRS 항목 죄책감 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1582] 137. 측면 114, 115 또는 134 내지 136에 있어서, 부정적 사고의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차에 적어도 BPRS 항목 죄책감 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1583] 138. 측면 114, 115 또는 134 내지 137에 있어서, 부정적 사고의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차에 적어도 BPRS 항목 죄책감 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1584] 139. 측면 114 또는 115에 있어서, BPRS 항목 죄책감 점수의 개선에 의해 반영되는 부정적 사고의 감소 또는 제거가 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.
- [1585] 140. 측면 139에 있어서, BPRS 항목 죄책감 점수의 개선에 의해 반영되는 부정적 사고의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1586] 141. 측면 139에 있어서, BPRS 항목 죄책감 점수의 개선에 의해 반영되는 부정적 사고의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1587] 142. 측면 139에 있어서, BPRS 항목 죄책감 점수의 개선에 의해 반영되는 부정적 사고의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1588] 143. 측면 114 또는 115에 있어서, 환자가 부정적 사고를 겪고 부정적 사고의 개선이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째에 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1589] 144. 측면 114, 115 또는 143에 있어서, 환자가 부정적 사고를 겪고 부정적 사고의 개선이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째에 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1590] 145. 측면 114, 115, 143 또는 144에 있어서, 환자가 부정적 사고를 겪고 부정적 사고의 개선이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차에 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1591] 146. 측면 114, 115 또는 143 내지 145에 있어서, 환자가 부정적 사고를 겪고 부정적 사고의 개선이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차에 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1592] 147. 측면 114, 115 또는 143 내지 146에 있어서, 환자가 부정적 사고를 겪고 부정적 사고의 개선이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차에 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1593] 148. 측면 1 내지 113에 있어서, 환자가 부정적 사고를 겪고 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는 부정적 사고의 개선이 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.
- [1594] 149. 측면 148에 있어서, 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는 부정적 사고의 개선이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1595] 150. 측면 148에 있어서, 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는 부정적 사고의 개선이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는

는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

- [1596] 151. 측면 148에 있어서, 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는 부정적 사고의 개선이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1597] 152. 측면 1 내지 151에 있어서, 환자가 불안을 겪고 치료가 불안을 감소시키거나 제거하는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1598] 153. 측면 152에 있어서, 불안의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 2시간 후에 적어도 BDRS 항목 불안 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1599] 154. 측면 152 또는 153에 있어서, 불안의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째에 적어도 BDRS 항목 불안 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1600] 155. 측면 152 내지 154에 있어서, 불안의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차에 적어도 BDRS 항목 불안 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1601] 156. 측면 152 내지 155에 있어서, 불안의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차에 적어도 BDRS 항목 불안 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1602] 157. 측면 152 내지 156에 있어서, 불안의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차에 적어도 BDRS 항목 불안 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1603] 158. 측면 152에 있어서, BDRS 항목 불안 점수의 개선에 의해 반영되는 불안의 감소 또는 제거가 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.
- [1604] 159. 측면 158에 있어서, BDRS 항목 불안 점수의 개선에 의해 반영되는 불안의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1605] 160. 측면 158에 있어서, BDRS 항목 불안 점수의 개선에 의해 반영되는 불안의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1606] 161. 측면 158에 있어서, BDRS 항목 불안 점수의 개선에 의해 반영되는 불안의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1607] 162. 측면 152에 있어서, 불안의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째에 적어도 BPRS 항목 불안 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1608] 163. 측면 152 또는 162에 있어서, 불안의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째에 적어도 BPRS 항목 불안 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1609] 164. 측면 152, 162 또는 163에 있어서, 불안의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차에 적어도 BPRS 항목 불안 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1610] 165. 측면 152 또는 162 내지 164에 있어서, 불안의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차에 적어도 BPRS 항목 불안 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의

약학적으로 허용 가능한 염.

- [1611] 166. 측면 152 또는 162 내지 165에 있어서, 불안의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차에 적어도 BPRS 항목 불안 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1612] 167. 측면 152에 있어서, BPRS 항목 불안 점수의 개선에 의해 반영되는 불안의 감소 또는 제거가 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.
- [1613] 168. 측면 167에 있어서, BPRS 항목 불안 점수의 개선에 의해 반영되는 불안의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1614] 169. 측면 167에 있어서, BPRS 항목 불안 점수의 개선에 의해 반영되는 불안의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1615] 170. 측면 167에 있어서, BPRS 항목 불안 점수의 개선에 의해 반영되는 불안의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1616] 171. 측면 152에 있어서, 환자가 불안을 겪고 불안의 개선이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째에 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1617] 172. 측면 152 또는 171에 있어서, 환자가 불안을 겪고 불안의 개선이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째에 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1618] 173. 측면 152, 171 또는 172에 있어서, 환자가 불안을 겪고 불안의 개선이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차에 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1619] 174. 측면 152 또는 171 내지 173에 있어서, 환자가 불안을 겪고 불안의 개선이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차에 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1620] 175. 측면 152 또는 171 내지 174에 있어서, 환자가 불안을 겪고 불안의 개선이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차에 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1621] 176. 측면 1 내지 151에 있어서, 환자가 불안을 겪고 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는 불안의 개선이 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.
- [1622] 177. 측면 176에 있어서, 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는 불안의 개선이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1623] 178. 측면 176에 있어서, 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는 불안의 개선이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1624] 179. 측면 176에 있어서, 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는 불안의 개선이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1625] 180. 측면 1 내지 179에 있어서, 환자가 인지 기능장애를 겪고 치료가 인지 기능장애를 감소시키거나 제거하는,

5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

- [1626] 181. 측면 180에 있어서, 인지 기능장애의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째에 적어도 BDRS 항목 집중력과 기억력 저하 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1627] 182. 측면 180 또는 181에 있어서, 인지 기능장애의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시째에 적어도 BDRS 항목 집중력과 기억력 저하 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1628] 183. 측면 180 내지 182에 있어서, 인지 기능장애의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차에 적어도 BDRS 항목 집중력과 기억력 저하 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1629] 184. 측면 180 내지 183에 있어서, 인지 기능장애의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차에 적어도 BDRS 항목 집중력과 기억력 저하 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1630] 185. 측면 180 내지 184에 있어서, 인지 기능장애의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차에 적어도 BDRS 항목 집중력과 기억력 저하 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1631] 186. 측면 180에 있어서, BDRS 항목 집중력과 기억력 저하 점수의 개선에 의해 반영되는 인지 기능장애의 감소 또는 제거가 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.
- [1632] 187. 측면 186에 있어서, BDRS 항목 집중력과 기억력 저하 점수의 개선에 의해 반영되는 인지 기능장애의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1633] 188. 측면 186에 있어서, BDRS 항목 집중력과 기억력 저하 점수의 개선에 의해 반영되는 인지 기능장애의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1634] 189. 측면 186에 있어서, BDRS 항목 집중력과 기억력 저하 점수의 개선에 의해 반영되는 인지 기능장애의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1635] 190. 측면 180에 있어서, 인지 기능장애의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째에 적어도 MADRS 항목 집중하기 어려움 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1636] 191. 측면 180 또는 190에 있어서, 인지 기능장애의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째에 적어도 MADRS 항목 집중하기 어려움 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1637] 192. 측면 180, 190 또는 191에 있어서, 인지 기능장애의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차에 적어도 MADRS 항목 집중하기 어려움 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1638] 193. 측면 180 또는 190 내지 192에 있어서, 인지 기능장애의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차에 적어도 MADRS 항목 집중하기 어려움 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1639] 194. 측면 180 또는 190 내지 193에 있어서, 인지 기능장애의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차에 적어도 MADRS 항목 집중하기 어려움 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1640] 195. 측면 180에 있어서, MADRS 항목 집중하기 어려움 점수의 개선에 의해 반영되는 인지 기능장애의 감소 또는

제거가 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.

- [1641] 196. 측면 195에 있어서, MADRS 항목 집중하기 어려움 점수의 개선에 의해 반영되는 인지 기능장애의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1642] 197. 측면 195에 있어서, MADRS 항목 집중하기 어려움 점수의 개선에 의해 반영되는 인지 기능장애의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1643] 198. 측면 195에 있어서, MADRS 항목 집중하기 어려움 점수의 개선에 의해 반영되는 인지 기능장애의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1644] 199. 측면 180에 있어서, 환자가 인지 기능장애를 겪고 인지 기능장애의 개선이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째에 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1645] 200. 측면 180 또는 199에 있어서, 환자가 인지 기능장애를 겪고 인지 기능장애의 개선이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째에 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1646] 201. 측면 180, 199 또는 200에 있어서, 환자가 인지 기능장애를 겪고 인지 기능장애의 개선이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차에 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1647] 202. 측면 180 또는 199 내지 201에 있어서, 환자가 인지 기능장애를 겪고 인지 기능장애의 개선이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차에 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1648] 203. 측면 180 또는 199 내지 202에 있어서, 환자가 인지 기능장애를 겪고 인지 기능장애의 개선이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차에 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1649] 204. 측면 1 또는 179에 있어서, 환자가 인지 기능장애를 겪고 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는 인지 기능장애의 개선이 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.
- [1650] 205. 측면 204에 있어서, 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는 인지 기능장애의 개선이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1651] 206. 측면 204에 있어서, 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는 인지 기능장애의 개선이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1652] 207. 측면 204에 있어서, 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는 인지 기능장애의 개선이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1653] 208. 측면 1 내지 207에 있어서, 환자가 사회적/감정적 위축 또는 분리를 겪고 치료가 사회적/감정적 위축 또는 분리를 감소시키거나 제거하는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1654] 209. 측면 208에 있어서, 치료가 쾌락상실, 감정적 위축 및 정서적 침체 중 적어도 하나를 감소시키거나 제거하는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1655] 210. 측면 208 또는 209에 있어서, 사회적/감정적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째에 적어도 BDRS 항목 쾌락상실, 감정적 위축 및/또는 정

서적 침체 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

- [1656] 211. 측면 208 내지 210에 있어서, 사회적/감정적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 24시간째에 적어도 BDRS 항목 쾌락상실, 감정적 위축 및/또는 정서적 침체 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1657] 212. 측면 208 내지 211에 있어서, 사회적/감정적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차에 적어도 BDRS 항목 쾌락상실, 감정적 위축 및/또는 정서적 침체 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1658] 213. 측면 208 내지 212에 있어서, 사회적/감정적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차에 적어도 BDRS 항목 쾌락상실, 감정적 위축 및/또는 정서적 침체 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1659] 214. 측면 208 내지 213에 있어서, 사회적/감정적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차에 적어도 BDRS 항목 쾌락상실, 감정적 위축 및/또는 정서적 침체 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1660] 215. 측면 208 또는 209에 있어서, BDRS 항목 쾌락상실, 감정적 위축 및/또는 정서적 침체 점수의 개선에 의해 반영되는 사회적/감정적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거가 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.
- [1661] 216. 측면 215에 있어서, BDRS 항목 쾌락상실, 감정적 위축 및/또는 정서적 침체 점수의 개선에 의해 반영되는 사회적/감정적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1662] 217. 측면 215에 있어서, BDRS 항목 쾌락상실, 감정적 위축 및/또는 정서적 침체 점수의 개선에 의해 반영되는 사회적/감정적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1663] 218. 측면 215에 있어서, BDRS 항목 쾌락상실, 감정적 위축 및/또는 정서적 침체 점수의 개선에 의해 반영되는 사회적/감정적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1664] 219. 측면 208 또는 209에 있어서, 사회적/감정적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째에 적어도 MADRS 항목 감각 불능 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1665] 220. 측면 208, 209 또는 219에 있어서, 사회적/감정적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째에 적어도 MADRS 항목 감각 불능 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1666] 221. 측면 208, 209, 219 또는 220에 있어서, 사회적/감정적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차에 적어도 MADRS 항목 감각 불능 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1667] 222. 측면 208, 209 또는 219 내지 221에 있어서, 사회적/감정적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차에 적어도 MADRS 항목 감각 불능 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1668] 223. 측면 208, 209 또는 219 내지 222에 있어서, 사회적/감정적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차에 적어도 MADRS 항목 감각 불능 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1669] 224. 측면 208 또는 209에 있어서, MADRS 항목 감각 불능 점수의 개선에 의해 반영되는 사회적/감정적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거가 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.
- [1670] 225. 측면 224에 있어서, MADRS 항목 감각 불능 점수의 개선에 의해 반영되는 사회적/감정적 위축 또는 분리의

감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

- [1671] 226. 측면 224에 있어서, MADRS 항목 감각 불능 점수의 개선에 의해 반영되는 사회적/감정적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1672] 227. 측면 224에 있어서, MADRS 항목 감각 불능 점수의 개선에 의해 반영되는 사회적/감정적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1673] 228. 측면 208 또는 209에 있어서, 사회적/감정적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째에 적어도 BPRS 항목 감정적 위축 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1674] 229. 측면 208, 209 또는 228에 있어서, 사회적/감정적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째에 적어도 BPRS 항목 감정적 위축 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1675] 230. 측면 208, 209, 228 또는 229에 있어서, 사회적/감정적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차에 적어도 BPRS 항목 감정적 위축 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1676] 231. 측면 208, 209, 또는 228 내지 230에 있어서, 사회적/감정적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차에 적어도 BPRS 항목 감정적 위축 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1677] 232. 측면 208, 209, 또는 228 내지 231에 있어서, 사회적/감정적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차에 적어도 BPRS 항목 감정적 위축 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1678] 233. 측면 208 또는 209에 있어서, BPRS 항목 감정적 위축 점수의 개선에 의해 반영되는 사회적/감정적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거가 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.
- [1679] 234. 측면 233에 있어서, BPRS 항목 감정적 위축 점수의 개선에 의해 반영되는 사회적/감정적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1680] 235. 측면 233에 있어서, BPRS 항목 감정적 위축 점수의 개선에 의해 반영되는 사회적/감정적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1681] 236. 측면 233에 있어서, BPRS 항목 감정적 위축 점수의 개선에 의해 반영되는 사회적/감정적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1682] 237. 측면 208 또는 209에 있어서, 사회적/감정적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째에 적어도 BPRS 항목 둔화된 정서 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1683] 238. 측면 208, 209, 또는 237에 있어서, 사회적/감정적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째에 적어도 BPRS 항목 둔화된 정서 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1684] 239. 측면 208, 209, 237 또는 238에 있어서, 사회적/감정적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차에 적어도 BPRS 항목 둔화된 정서 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

- [1685] 240. 측면 208, 209 또는 237 내지 239에 있어서, 사회적/감정적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차에 적어도 BPRS 항목 둔화된 정서 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1686] 241. 측면 208, 209 또는 237 내지 240에 있어서, 사회적/감정적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차에 적어도 BPRS 항목 둔화된 정서 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1687] 242. 측면 208 또는 209에 있어서, BPRS 항목 둔화된 정서 점수의 개선에 의해 반영되는 사회적/감정적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거가 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.
- [1688] 243. 측면 242에 있어서, BPRS 항목 둔화된 정서 점수의 개선에 의해 반영되는 사회적/감정적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1689] 244. 측면 242에 있어서, BPRS 항목 둔화된 정서 점수의 개선에 의해 반영되는 사회적/감정적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1690] 245. 측면 242에 있어서, BPRS 항목 둔화된 정서 점수의 개선에 의해 반영되는 사회적/감정적 위축 또는 분리의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1691] 246. 측면 208 또는 209에 있어서, 환자가 사회적/감정적 위축 또는 분리를 겪고 사회적/감정적 위축 또는 분리의 개선이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째에 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1692] 247. 측면 208, 209 또는 246에 있어서, 환자가 사회적/감정적 위축 또는 분리를 겪고 사회적/감정적 위축 또는 분리의 개선이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째에 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1693] 248. 측면 208, 209, 246 또는 247에 있어서, 환자가 사회적/감정적 위축 또는 분리를 겪고 사회적/감정적 위축 또는 분리의 개선이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차에 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1694] 249. 측면 208, 209 또는 246 내지 248에 있어서, 환자가 사회적/감정적 위축 또는 분리를 겪고 사회적/감정적 위축 또는 분리의 개선이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차에 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1695] 250. 측면 208, 209 또는 246 내지 249에 있어서, 환자가 사회적/감정적 위축 또는 분리를 겪고 사회적/감정적 위축 또는 분리의 개선이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차에 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1696] 251. 측면 1 내지 207에 있어서, 환자가 사회적/감정적 위축 또는 분리를 겪고 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는 사회적/감정적 위축 또는 분리의 개선이 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.
- [1697] 252. 측면 251에 있어서, 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는 사회적/감정적 위축 또는 분리의 개선이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1698] 253. 측면 251에 있어서, 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는 사회적/감정적 위축 또는 분리의 개선이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1699] 254. 측면 251에 있어서, 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는 사회적/감정적 위축 또는 분리의 개선이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

- [1700] 255. 측면 1 내지 254에 있어서, 치료가 자살 생각을 감소시키거나 제거하는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1701] 256. 측면 255에 있어서, 자살 생각의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째에 적어도 BDRS 항목 자살 생각 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1702] 257. 측면 255 또는 256에 있어서, 자살 생각의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째에 적어도 BDRS 항목 자살 생각 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1703] 258. 측면 255 내지 257에 있어서, 자살 생각의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차에 적어도 BDRS 항목 자살 생각 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1704] 259. 측면 255 내지 258에 있어서, 자살 생각의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차에 적어도 BDRS 항목 자살 생각 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1705] 260. 측면 255 내지 259에 있어서, 자살 생각의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차에 적어도 BDRS 항목 자살 생각 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1706] 261. 측면 255에 있어서, BDRS 항목 자살 생각 점수의 개선에 의해 반영되는 자살 생각의 감소 또는 제거가 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.
- [1707] 262. 측면 261에 있어서, BDRS 항목 자살 생각 점수의 개선에 의해 반영되는 자살 생각의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1708] 263. 측면 261에 있어서, BDRS 항목 자살 생각 점수의 개선에 의해 반영되는 자살 생각의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1709] 264. 측면 261에 있어서, BDRS 항목 자살 생각 점수의 개선에 의해 반영되는 자살 생각의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1710] 265. 측면 255에 있어서, 자살 생각의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째에 적어도 MADRS 항목 자살 사고 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1711] 266. 측면 255 또는 265에 있어서, 자살 생각의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째에 적어도 MADRS 항목 자살 사고 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1712] 267. 측면 255, 265 또는 266에 있어서, 자살 생각의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차에 적어도 MADRS 항목 자살 사고 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1713] 268. 측면 255 또는 265 내지 267에 있어서, 자살 생각의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차에 적어도 MADRS 항목 자살 사고 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1714] 269. 측면 255 또는 265 내지 268에 있어서, 자살 생각의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차에 적어도 MADRS 항목 자살 사고 점수의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-

DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

- [1715] 270. 측면 255에 있어서, MADRS 항목 자살 사고 점수의 개선에 의해 반영되는 자살 생각의 감소 또는 제거가 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.
- [1716] 271. 측면 270에 있어서, MADRS 항목 자살 사고 점수의 개선에 의해 반영되는 자살 생각의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1717] 272. 측면 270에 있어서, MADRS 항목 자살 사고 점수의 개선에 의해 반영되는 자살 생각의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1718] 273. 측면 270에 있어서, MADRS 항목 자살 사고 점수의 개선에 의해 반영되는 자살 생각의 감소 또는 제거가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1719] 274. 측면 255에 있어서, 환자가 자살 생각을 겪고 자살 생각의 개선이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 약 2시간째에 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1720] 275. 측면 255 또는 274에 있어서, 환자가 자살 생각을 겪고 자살 생각의 개선이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 1일차, 예를 들어 약 24시간째에 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1721] 276. 측면 255, 274 또는 275에 있어서, 환자가 자살 생각을 겪고 자살 생각의 개선이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 7일차에 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1722] 277. 측면 255 또는 274 내지 276에 있어서, 환자가 자살 생각을 겪고 자살 생각의 개선이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 14일차에 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1723] 278. 측면 255 또는 274 내지 277에 있어서, 환자가 자살 생각을 겪고 자살 생각의 개선이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 28일차에 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1724] 279. 측면 1 내지 254에 있어서, 환자가 자살 생각을 겪고 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는 자살 생각의 개선이 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.
- [1725] 280. 측면 279에 있어서, 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는 자살 생각의 개선이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1726] 281. 측면 279에 있어서, 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는 자살 생각의 개선이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1727] 282. 측면 279에 있어서, 임상 전반적 인상 - 중증도(CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영되는 자살 생각의 개선이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1728] 283. 측면 1 내지 282에 있어서, 치료가 정신병 증상; 과민성; 불안정성; 운동 의욕 증가; 발화 증가; 동요 중 적어도 하나를 감소시키거나 제거하는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1729] 284. 측면 1 내지 283에 있어서, 환자가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 48 시간까지 수유를 중단하도록 권고받은 수유부인, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

- [1730] 285. 측면 1 내지 283에 있어서, 환자가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 24 시간까지 수유를 중단하도록 권고받은 수유부인, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1731] 286. 측면 1 내지 283에 있어서, 환자가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 6시간까지 수유를 중단하도록 권고받은 수유부인, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1732] 287. 측면 1 내지 283에 있어서, 환자가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 3시간까지 수유를 중단하도록 권고받은 수유부인, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1733] 288. 측면 1 내지 283에 있어서, 환자가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 마지막 투여 후 2시간까지 수유를 중단하도록 권고받은 수유부인, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1734] 289. 측면 1 내지 288에 있어서, 치료가 모성 기능을 개선하는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1735] 290. 측면 289에 있어서, 개선이 자기 돌봄, 유아 돌봄, 모자 상호작용, 엄마의 심리적 안녕, 사회적 지원, 관리 및 적응으로부터 선택된 바킨 모성 기능 지수(BIMF)에 따른 하나 이상, 특히 2개 이상의 기능적 도메인과 관련되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1736] 291. 측면 289 또는 290에 있어서, BIMF 점수가 10% 이상, 바람직하게는 20% 이상 개선되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.
- [1737] **실시예**
- [1738] 하기 실시예는 본 발명에 대한 이해를 돕기 위해 나열된 것일 뿐, 이후의 청구항에 제시된 발명을 어떤 식으로든 제한하려는 의도가 아니며, 그렇게 해석되어서는 안 된다.
- [1739] **실시예 1 - 5-MeO-DMT 에어로졸 생성 및 투여**
- [1740] 단계 1: 100% 에탄올 중 5-MeO-DMT 유리 염기의 스톡 용액을 메스 플라스크에서 제조하여, 자원자 또는 환자에게 흡입을 통해 투여될 5-MeO-DMT 유리 염기의 표적 투여량이 200 μ l의 용액 부피에 함유되도록 한다. 전형적인 표적 투여량은 1 mg 내지 25 mg의 5-MeO-DMT이다. 예를 들어, 18 mg의 5-MeO-DMT의 표적 투여량의 경우, 90 mg의 5-MeO-DMT를 최종 용액 부피 1 ml에 대해 100% 에탄올 중 용해시킬 것이다. 그런 다음 스톡 용액의 분취량을 추가 사용 시까지 바이알에 보관할 수 있다.
- [1741] 단계 2: 200 μ l의 용액을 드립 패드(Storz & Bickel, Germany)를 함유하는 투약 캡슐로 옮긴 후, 투약 캡슐의 뚜껑을 닫는다.
- [1742] 단계 3: 5-MeO-DMT 에탄올 용액으로 충전된 투약 캡슐을 55℃로 설정된 온도로 사전 가열된 첫 번째 Volcano Medic 기화기의 충전 챔버로 옮긴다. 그런 다음, 기화기의 공기 흐름 스위치를 약 12 l/분의 사전 설정 속도로 60초 동안 켜다. 가열된 공기가 투약 캡슐을 통해 흘러 에탄올이 증발하도록 하고, 5-MeO-DMT의 표적 투여량이 스테인리스 스틸 와이어 메시를 덮는 얇은 층으로 캡슐에 남을 것이다. 투약 캡슐의 정확한 제조는 빈 캡슐의 중량과 비교하여 캡슐의 최종 중량 증가가 5-MeO-DMT의 표적 투여량과 거의 동일함을 실증함으로써 확인할 수 있다.
- [1743] 단계 4: 제조된 투약 캡슐을 충전 챔버에서 꺼낸다. 그런 다음 210℃로 설정된 온도로 사전 설정되고 적어도 5분 동안 공기 흐름을 켜 다음 옮기기 직전에 끈 두 번째 Volcano Medic 기화기의 충전 챔버로 옮긴다. 밸브가 있는 흡입 풍선(Storz & Bickel, Germany)을 충전 챔버의 소켓에 장착하고 충전 챔버를 단단히 닫은 다음 바로 그 후 공기 흐름 스위치를 약 12 l/분의 사전 설정 유속으로 정확히 15초 동안 켜 다음 끈다. 이렇게 하면 5-MeO-DMT의 전체 용량이 에어로졸화되어 흡입 풍선의 대략 3리터 공기에 분배될 것이다. 5-MeO-DMT의 정확한 에어로졸화는 캡슐 중량이 대략 그 초기 중량으로 돌아왔음을 실증함으로써 확인할 수 있다.
- [1744] 단계 5: 그런 다음 풍선을 충전 챔버에서 분리하면 밸브가 자동으로 닫힌다. 마우스피스를 풍선에 부착한 후, 에어로졸은 자원자 또는 환자에게 즉시 투여할 준비가 된다.
- [1745] 단계 6: 투여를 준비하기 위해, 환자에게 처음에 1-2회 심호흡을 한 후 완전히 숨을 내쉬고, 이 순서를 깊게 내쉬며 마무리하도록 요청한다. 그런 다음 마우스피스를 입술에 단단히 대고, 흡입 풍선의 모든 전체 부피를 한 번의 흡입으로 흡입하고, 10($\pm$ 2.5)초 동안 숨을 참은 다음 정상적으로 내쉰다. 흡입 절차를 완료한 후, 환자는 누워 있도록 지시받을 것이다.

- [1746] 흡입에 의한 5-MeO-DMT 투여에 관한 추가 상세사항은 WO 2020/169850 A1의 실시예 1에 개시되어 있으며, 그 내용이 본원에 참조로 포함된다.
- [1747] **실시예 2 - 고순도 5-MeO-DMT의 제조**
- [1748] 5-MeO-DMT(2.0 g)를 MTBE(4 mL, 2.0부피)에 35 내지 40℃에서 용해시킨 다음 30분에 걸쳐 실온으로 냉각했다. 실온에서 50분 동안 교반한 후 결정화가 관찰되지 않았으므로, 배치 온도를 30분에 걸쳐 7 내지 12℃로 낮추었다. 10분에 걸쳐 7 내지 12℃에서 교반한 후 결정화가 발생했다. 배치를 7 내지 12℃에서 1시간 동안 교반한 후 여과했다. 7 내지 12℃에서 MTBE(1 mL, 0.5부피)로 세척한 후, 배치를 진공 하에 3.5시간 동안 건조하여 1.02 g(50% 회수)의 얼은 주황색 고체를 산출하였다. 단리된 고체는 WO 2020/169850 A1에 기재된 바와 같이 HPLC로 순도를 분석했다. 순도는 99.74% 면적으로 확인되었다.
- [1749] 분석 결과는 개별 불순물 수준이 0.10% 면적 미만임을 추가로 표시한다. 샘플의 용매 분석은 MTBE 수준이 17 ppm임을 표시하였다.
- [1750] **실시예 3 - 5-MeO-DMT 하이드로브로마이드 염의 제조**
- [1751] 5-MeO-DMT HBr을 100 mg 규모로 제조하였다.
- [1752] 5-MeO-DMT 유리 염기를 이소프로필 아세테이트(10부피)와 조합하고, 생성된 5-MeO-DMT 용액을 50℃로 가열했다. HBr을 하나의 단일 분취량으로 충전하였다(에탄올 중 1 M, 1 eq). 혼합물을 온도에서 유지하고 3시간 동안 평형화했다.
- [1753] 1시간 후, 현탁액이 형성되었다. 현탁액을 마침내 실온으로 식히고 18시간 동안 평형화했다. 고체를 여과로 단리하고 18시간 동안 40℃에서 진공 하에 건조했다.
- [1754] 회백색 결정질 물질을 얻었다.
- [1755] 염의 녹는점은 174℃이고 Cu K α 방사선을 사용하여 측정된, 14.5° 2 θ $\pm$ 0.2° 2 θ ; 16.7° 2 θ $\pm$ 0.2° 2 θ ; 17.0° 2 θ $\pm$ 0.2° 2 θ ; 20.6° 2 θ $\pm$ 0.2° 2 θ ; 20.7° 2 θ $\pm$ 0.2° 2 θ ; 21.4° 2 θ $\pm$ 0.2° 2 θ ; 24.2° 2 θ $\pm$ 0.2° 2 θ ; 24.8° 2 θ $\pm$ 0.2° 2 θ ; 25.3° 2 θ $\pm$ 0.2° 2 θ ; 27.4° 2 θ $\pm$ 0.2° 2 θ 에서 피크를 포함하는 X선 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [1756] **실시예 4 - 사후 인간 뇌막 조제물에서 중추 5-HT1A 및 5-HT2A 수용체에 대한 억제 상수의 결정**
- [1757] 이 연구에서는 각각 해마 및 전두엽 피질로부터의 사후 인간 뇌 조직에서 5-HT1A 및 5-HT2A 수용체에 대한 3개의 환각약 시험 화합물(실로신, DMT 및 5-MeO-DMT)의 친화도를 방사성리간드 결합 기술을 사용하여 결정했다.
- [1758] 인간 뇌 샘플은 에든버러 급사 뇌 은행(Edinburgh Sudden Death Brain Bank)에서 얻었다. 모든 공여자는 사전 혼수, 정신과 또는 신경학적 장애의 사전 병력이 없고 사후 검시 간격이 72시간 이하인 65세 미만의 급사자였다.
- [1759] **사후 인간 해마에서 5-HT1A 수용체에 대한 결합**
- [1760] 해마는 모터 구동 테플론 유봉(120 rpm에서 12회 스트로크)을 사용하여 빙냉 0.25 M 수크로스(1:30 w/v) 중 균질화하였다. 미엘린 및 세포 파편은 10분 동안 1,000 g에서 원심분리하여 제거하였다. 상청액은 얼음 상에 보관하고 펠릿은 0.25 M 수크로스(1:15 w/v) 중 재균질화하고 10분 동안 750 g에서 원심분리했다. 상청액을 조합하고 딱 맞는 유리/테플론 균질화기(12회 스트로크, 800 rpm)를 사용하여 빙냉 막 제조 완충액(1:100 w/v) 중 희석하고 10분 동안 20,500 g에서 원심분리했다. 펠릿을 빙냉 막 제조 완충액 중 재현탁하고 10분 동안 37℃에서 인큐베이션한 다음 10분 동안 20,500 g에서 원심분리했다. 펠릿을 재현탁하고 마지막으로 원심분리하여 조직을 세척하였다(10분 동안 20,500 xg에서). 그런 다음 생성된 펠릿은 조직 농도를 3.125 mg/ml 조직 습중량과 동등한 조직 농도로 빙냉 검정 완충액 중 재현탁하였다. 모든 원심분리는 4℃에서 수행했다. 막 제조 완충액은 50 mM 트리스-HCl, pH 7.7, 4 mM CaCl₂ 및 0.1% 아스코르브산으로 구성되었다. 검정 완충액은 50 mM 트리스, pH 7.7, 4 mM CaCl₂, 0.1% 아스코르브산 및 10 μ M 파질린(Pargyline)으로 구성되었다.
- [1761] 포화 결합 분석을 위해, 해마 막(400 μ l; 1.25 mg 조직 습중량/튜브와 동등함)을 50 μ l의 0.075 - 9.6 nM [³H]8-OH-DPAT 및 50 μ l의 검정 완충액(전체 결합) 또는 50 μ l의 1 μ M WAY 100635(비특이적 결합)와 30분 동안 25℃에서 인큐베이션했다. 세척 완충액은 50 mM 트리스, pH 7.7로 구성되었다.

- [1762] 변위 검정에서, 해마 막(400 μ l; 1.25 mg 조직 습중량/튜브와 동등함)을 50 μ l의 0.6 nM [^{3} H]8-OH-DPAT 및 50 μ l의 검정 완충액(전체 결합) 또는 50 μ l의 1 $\cdot$ M WAY 100635(비특이적 결합) 또는 50 μ l의 1 내지 10000 nM 사이의 10개 농도 중 하나의 시험 화합물 중 하나와 30분 동안 25°C에서 인큐베이션했다.
- [1763] 막 결합 방사활성은 Skatron 세포 수확기를 사용하여 0.5% 폴리에틸렌이민(PEI)에 사전 침지된 Skatron 11731 필터를 통해 진공 하에 여과에 의해 회수하였다. 필터는 빙냉 세척 완충액(세척 설정 0,9,9)으로 빠르게 세척하고 방사활성을 액체 섬광 계수(1 ml Packard MV Gold 섬광기)로 결정했다.
- [1764] 특이적 결합의 50%를 억제하는 데 필요한 화합물의 농도(IC₅₀) 및 힐 기울기는 비선형 회귀를 사용하여 계산했다. K_i는 리간드 고갈을 허용하는 단일 부위 결합 모델을 사용하여 계산했다.
- [1765] **사후 인간 전두엽 피질에서 5-HT_{2A} 수용체에 대한 결합**
- [1766] 전두엽 피질을 모터 구동 테플론 유봉(120 rpm에서 12회 스트로크)을 사용하여 빙냉 0.25 M 수크로스(1:30 w/v) 중 균질화했다. 미엘린 및 세포 파편은 10분 동안 1,000 g에서 원심분리하여 제거했다. 상청액을 얼음 상에 보관하고 펠릿을 0.25 M 수크로스(1:15 w/v) 중 재균질화하고 10분 동안 750 g에서 원심분리했다. 상청액을 조합하여 빙냉 50 mM 트리스-HCl 검정 완충액, pH 7.4(1:100 w/v) 중 희석하고, 딱 맞는 유리/테플론 균질화기(12회 스트로크, 800 rpm)를 사용하여 균질화하고, 10분 동안 20,500 g에서 원심분리했다. 펠릿을 두 번 더 원심분리하여 조직을 세척했다(20,500 x g, 10분). 그런 다음 생성된 펠릿을 10 mg 조직 습중량/ml과 동등한 조직 농도로 빙냉 50 mM 트리스-HCl 검정 완충액(pH 7.4) 중 재현탁하였다. 모든 원심분리는 4°C에서 수행했다.
- [1767] 포화 결합 분석을 위해, 전두엽 피질 막(400 μ l; 4 mg 조직 습중량/튜브와 동등함)을 50 μ l의 0.00625 - 0.8 nM [^{3} H]MDL-100,907 및 50 μ l의 검정 완충액 또는 50 μ l의 10 $\cdot$ M 케탄세린(비특이적 결합)과 60분 동안 25°C에서 인큐베이션했다. 검정 및 세척 완충액은 50 mM 트리스-HCl 완충액 pH 7.4로 구성되었다.
- [1768] 변위 검정에서, 전두엽 피질 막(400 μ l; 4 mg 조직 습중량/튜브와 동등함)을 50 μ l의 0.1 nM [3H]MDL-100,907 및 50 μ l의 검정 완충액(전체 결합) 또는 50 μ l의 10 $\cdot$ M 케탄세린(비특이적 결합) 또는 50 μ l의 1 내지 10000 nM 사이의 10개 농도 중 하나의 시험 화합물 중 하나와 60분 동안 25°C에서 인큐베이션했다.
- [1769] 막 결합 방사활성을 상기와 같이 회수하여 결정하였다. 데이터 분석도 상기와 같았다.
- [1770] **결과**
- [1771] 사후 인간 뇌 조직으로부터의 해마 막에서 5-HT_{1A} 수용체에 대한 [^{3} H]8-OH-DPAT의 해리 상수(K_d 값)를 3명의 공여자 각각에 대해 결정하였다. 얻어진 해리 상수(K_d 값)는 각각 0.51, 0.28 및 0.52 nM이었다.
- [1772] 실로신, DMT 및 5-MeO-DMT에 대한 평균 억제 상수(K_i 값)는 각각 48, 38 및 1.80 nM(평균 n=3)이었다. 모든 화합물은 1에 근사하는 힐 경사도를 나타내어, 단일 부위 결합 모델을 제시했다.
- [1773] 사후 인간 뇌 조직으로부터의 전두엽 피질 막에서 5-HT_{2A} 수용체에 대한 [^{3} H]MDL-100,907의 해리 상수(K_d 값)를 3명의 공여자 각각에 대해 결정하였다. 얻어진 해리 상수(K_d 값)는 각각 0.11, 0.08 및 0.08 nM이었다.
- [1774] 실로신, DMT 및 5-MeO-DMT에 대한 평균 억제 상수(K_i 값)는 각각 37, 117 및 122 nM(평균 n=3)이었다. 모든 화합물은 1에 근사하는 힐 경사도를 나타내어, 단일 부위 결합 모델을 제시했다.
- [1775] 5-HT_{1A} 수용체 대비 5-HT_{2A} 수용체에 대한 실로신, DMT 및 5-MeO-DMT의 선택성 비는 각각 0.78, 3.1 및 68이었다.
- [1776] **실시예 5 - TRD를 겪는 환자에서의 임상 시험**
- [1777] 치료 저항성 주요 우울증 장애(TRD)를 갖는 환자에서 본원에서 기재된 바와 같이 흡입을 통해 투여되는 5-MeO-DMT의 1/2상 임상 시험을 완료하였다. 시험은 두 부분으로 설계하였다. 부분 A는 2개 용량 수준(12 mg(n=4) 및 18 mg(n=4))을 사용하는 공개-표지, 단일-아암, 단일-용량 1상 시험이었다. 부분 B는 5-MeO-DMT로 환자 내 용량 증량을 갖는 개별화된 투약 요법을 적용하는 공개-표지, 단일-아암 2상 시험이었다. 환자(n=8)는 하루에 적어도 1개 내지 최대 3개 용량의 5-MeO-DMT(6 mg, 12 mg 및 18 mg)를 수여받았으며, 이전에 투여된 용량에서 최고 경험에 도달하지 못한 경우에만 더 높은 용량을 투여하였다. 부분 A의 일차 종점은 TRD를 갖는 환자에서 5-MeO-

DMT의 단일 투약의 안전성 및 내약성을 평가하는 것이었다. 부분 B의 일차 종점은 MADRS 총점 10점 이하로 정의되는, 투약 후 7일차에 관해 상태의 환자 비율로 평가되는 우울증의 중증도에 미치는 효과를 평가하는 것이었다.

[1778] 부분 A에서, 두 그룹(12 mg 및 18 mg)의 환자 4명 중 3명이 적어도 하나의 ADR을 경험했으며, 모두 경도였고 자연 해소되었다. SAE는 보고되지 않았다.

[1779] 12 mg 그룹의 환자 4명 중 2명(50%) 및 18 mg 그룹의 환자 4명 중 1명(25%)은 투약 후 7일차에 MADRS 관해 상태를 가졌고, 18 mg 그룹의 추가 환자 1명(25%)은 투약 후 7일차에 MADRS 임상 반응을 가졌다. 7일차에 기준선으로부터의 평균 MADRS 변화는 12 mg 그룹에서 -21.0(-65%) 및 18 mg 그룹에서 -12.8(-41%)이었다.

[1780] 부분 B에서, 환자 8명 중 7명(87.5%)이 적어도 하나의 ADR을 경험했다. 모든 ADR은 자연 해소되었다. SAE는 보고되지 않았다.

[1781] 일차 종점은 환자 8명 중 7명(87.5%)이 7일차에 MADRS 관해를 달성하면서 충족되었다($p < 0.0001$). 7일차에 기준선으로부터의 평균 MADRS 변화는 24.4(76%)였다.

[1782] 부분 A와 부분 B 모두에서 안전성 실험실 분석, 활력 징후, 정신과 안전성 평가 또는 인지 기능 측정 중 어느 것에서도 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

[1783] 결과를 아래 표에 요약한다.

[1784] [표 2-A]

척도 항목	척도	기준선 IDR	2/3 시간	개선 2/3 시간	개선 백분율
집중하기 어려움	MADRS	30	11	19	63.33%
무기력함	MADRS	27	10	17	62.96%
감각 불능	MADRS	36	12	24	66.67%
내면의 긴장	MADRS	26	11	15	57.69%
비관적 사고	MADRS	28	7	21	75.00%
자살 사고	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 위축	BPRS	13	8	5	38.46%
둔화된 정서	BPRS	15	11	4	26.67%

[1785]

[1786] 표 2-A 하루-내 개별화된 투약 요법(IDR)에 배정된 환자에 대한 관련 MADRS 및 BPRS 항목에 대해 기록된 점수. 항목 점수는 IDR 그룹의 모든 환자($n=8$)에 대한 개별 환자 점수의 합계를 나타낸다. 마지막 용량의 투여 2시간(MADRS) 또는 3시간(BPRS) 후 평가.

[1787] [표 2-B]

척도 항목	척도	기준선 IDR	1 일차	1 일차 개선	개선 백분율
수면 감소	MADRS	25	12	13	52.00%
집중하기 어려움	MADRS	30	1	29	96.67%
무기력함	MADRS	27	5	22	81.48%
감각 불능	MADRS	36	2	34	94.44%
내면의 긴장	MADRS	26	6	20	76.92%
비관적 사고	MADRS	28	4	24	85.71%
자살 사고	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 위축	BPRS	13	8	5	38.46%
둔화된 정서	BPRS	15	8	7	46.67%

[1788]

[1789] 표 2-B 하루-내 개별화된 투약 요법(IDR)에 배정된 환자에 대한 관련 MADRS 및 BPRS 항목에 대해 기록된 점수. 항목 점수는 IDR 그룹의 모든 환자(n=8)에 대한 개별 환자 점수의 합계를 나타낸다. 1일차 평가.

[1790] [표 2-C]

척도 항목	척도	기준선 IDR	7 일차	7 일차 개선	개선 백분율
수면 감소	MADRS	25	9	16	64.00%
집중하기 어려움	MADRS	30	9	21	70.00%
무기력함	MADRS	27	3	24	88.89%
감각 불능	MADRS	36	6	30	83.33%
내면의 긴장	MADRS	26	12	14	53.85%
비관적 사고	MADRS	28	3	25	89.29%
자살 사고	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 위축	BPRS	13	8	5	38.46%
둔화된 정서	BPRS	15	8	7	46.67%

[1791]

[1792] 표 2-C 하루-내 개별화된 투약 요법(IDR)에 배정된 환자에 대한 관련 MADRS 및 BPRS 항목에 대해 기록된 점수. 항목 점수는 IDR 그룹의 모든 환자(n=8)에 대한 개별 환자 점수의 합계를 나타낸다. 7일차 평가.

[1793] [표 3-A]

척도 항목	척도	기준선 12 mg	2 / 3 시간	2 / 3 시간 후 개선	개선 백분율
집중하기 어려움	MADRS	16	7	9	56.25%
무기력함	MADRS	16	10	6	37.50%
감각 불능	MADRS	16	9	7	43.75%
내면의 긴장	MADRS	13	2	11	84.62%
비관적 사고	MADRS	16	8	8	50.00%
자살 사고	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 위축	BPRS	13	11	2	15.38%
둔화된 정서	BPRS	11	8	3	27.27%

[1794]

[1795] 표 3-A 12 mg 투약 요법에 배정된 환자에 대한 관련 MADRS 및 BPRS 항목에 대해 기록된 점수. 항목 점수는 12

mg 그룹의 모든 환자(n=4)에 대한 개별 환자 점수의 합계를 나타낸다. 용량 투여 2시간(MADRS) 또는 3시간(BPRS) 후 평가.

[표 3-B]

척도 항목	척도	기준선 12 mg	1 일 차	1 일차 개선	개선 백분율
수면 감소	MADRS	12	10	2	16.67%
집중하기 어려움	MADRS	16	2	14	87.50%
무기력함	MADRS	16	0	16	100.00%
감각 불능	MADRS	16	1	15	93.75%
내면의 긴장	MADRS	13	3	10	76.92%
비관적 사고	MADRS	16	7	9	56.25%
자살 사고	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 위축	BPRS	13	8	5	38.46%
둔화된 정서	BPRS	11	6	5	45.45%

표 3-B 12 mg 투약 요법에 배정된 환자에 대한 관련 MADRS 및 BPRS 항목에 대해 기록된 점수. 항목 점수는 12 mg 그룹의 모든 환자(n=4)에 대한 개별 환자 점수의 합계를 나타낸다. 1일차 평가.

[표 3-C]

척도 항목	척도	기준선 12 mg	7 일 차	7 일차 개선	개선 백분율
수면 감소	MADRS	12	6	6	50.00%
집중하기 어려움	MADRS	16	3	13	81.25%
무기력함	MADRS	16	3	13	81.25%
감각 불능	MADRS	16	1	15	93.75%
내면의 긴장	MADRS	13	5	8	61.54%
비관적 사고	MADRS	16	8	8	50.00%
자살 사고	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 위축	BPRS	13	6	7	53.85%
둔화된 정서	BPRS	11	5	6	54.55%

표 3-C 12 mg 투약 요법에 배정된 환자에 대한 관련 MADRS 및 BPRS 항목에 대해 기록된 점수. 항목 점수는 12 mg 그룹의 모든 환자(n=4)에 대한 개별 환자 점수의 합계를 나타낸다. 7일차 평가.

실시예 6 - 5-MeO-DMT 및 부포테닌의 약동학 평가

5-MeO-DMT의 약동학 특성을 조사하기 위해, 각각 8명의 대상체로 구성된 3개 그룹을 형성했다. 대상체에 흡입을 통해 단일 용량의 6 mg; 12 mg 또는 18 mg 5-MeO-DMT를 투여했다. 투여 1; 2; 4; 7; 10; 15; 20; 30; 45분 및 1; 1.5; 2; 3; 4시간 후 혈액 샘플을 얻었다.

5-MeO-DMT 농도는 LC-MS/MS를 사용하여 결정했다. PK 매개변수는 각 개체에 대한 농도 대 시간 그래프의 대수 분석에 의해 생성하였다. 분석은 소프트웨어 Phoenix WinNonlin 6.3을 사용하여 수행하였다.

세 그룹에 대해 얻은 중앙값 C_{max} 값은 11.85 ng/ml(6 mg 그룹), 22.90 ng/ml(12 mg 그룹), 38.45 ng/ml(18 mg 그룹)이었다.

아래의 표 4는 표시된 시점에 대해 결정된 C_{max} 대비 중앙값 백분율 혈장 농도를 나타낸다.

표 4

	C _{max} 대비 중앙값 백분율 혈장 농도													
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

[1807]

[1808] 또한 상향적정에 의존하는 투약 계획에 대해서도 약동학 측정을 수행했다. 실질적으로 유사한 결과를 얻었다.

[1809] 5-MeO-DMT 대사산물 부포테닌의 혈중 농도를 또한 결정하였다. 소수의 샘플에서만 농도가 정량화 하한 수준 (LLOQ)(25 pg/ml)을 넘었다. 15분 이후부터, 부포테닌 농도는 항상 LLOQ보다 낮았다.

[1810] 상향적정 계획을 수여받은 대상체를 포함시켰을 때 실질적으로 유사한 관찰이 이루어졌다.

[1811] 실시예 7 - 5-MeO-DMT의 독성학 시험

[1812] 5-MeO-DMT는 살모넬라 티피무리움(*Salmonella typhimurium*)의 히스티딘 요구 세균 균주 4종(TA98, TA100, TA1535 및 TA1537) 및 대장균의 트립토판 요구 균주 1종(WP2 uvrA pKM101)에서 돌연변이를 유도하지 않았다. 이들 조건은 래트 간 대사 활성화 시스템(S-9)의 부재 및 존재 하에 최대 5000 µg/플레이트 농도(현재 규제 지침에 따른 최대 권장 농도)의 처리를 포함하였다.

[1813] 실시예 8 - 인간 혈장 단백질에 대한 5-MeO-DMT 결합

[1814] 혈장 단백질에 대한 5-MeO-DMT의 시험관내 결합을 고처리량 투석을 사용하여 결정하였다. 평형 시간 및 비특이적 결합은 인간 혈장을 사용하여 공칭 5-MeO-DMT 농도 1 µM에서 결정하였다. 평형 데이터를 평가한 후, 4시간 투석 시간을 사용하여 공칭 농도 0.1, 1 및 10 µM에서 혈장 단백질 결합을 조사했다. 혈장 및 완충액 구획으로부터의 샘플에서 5-MeO-DMT의 농도는 LC-MS/MS로 결정했다. 단백질 결합 결과를 아래에 나타낸다:

표 5

인간 혈장 중 5-MeO-DMT의 유리 분획의 백분율

5-MeO-DMT(µM)	유리 분획, %
0.1	78.7
1	77.3
10	87.0

[1815]

[1816] 실시예 9 - 5-MeO-DMT의 인간 대사

[1817] 5-MeO-DMT를 레이보비츠 L-15 배지(1 X 10⁶개 세포/mL)에 현탁된 인간 간세포와 함께 1 µM 및 10 µM의 공칭 농도로 인큐베이션하였다.

[1818] 5-MeO-DMT의 표준 스톱 용액을 에탄올 중 20 mM로 제조하고 레이보비츠 L-15 배지로 2 mM의 농도로 추가 희석했다. 냉동보관된 간세포와 인큐베이션하는 경우, 2 mM 스톱 용액을 레이보비츠 L-15 배지로 20 µM 또는 2 µM의 농도로 희석했다. 20 µM 및 2 µM 시험 물질 제형물의 분취량(250 µL)를 각각의 간세포 인큐베이션 샘플(250

μL)에 적절하게 첨가하여, 인큐베이션에서 최종 시험 물질 농도가 각각 $10\ \mu\text{M}$ 또는 $1\ \mu\text{M}$ 이 되도록 했고, 인큐베이션에서는 1%(v/v) 미만 용매를 함유하였다.

- [1819] 인큐베이션은 약 37°C 의 진탕 수조에서 수행하였다(전체 인큐베이션 부피 $0.5\ \text{mL}$). $1\ \mu\text{M}$ 의 경우, 인큐베이션은 0, 5, 10, 20, 30, 60 및 120분 후 빙냉 아세토니트릴($0.5\ \text{mL}$)을 첨가하여 종결시켰다. $10\ \mu\text{M}$ 의 경우, 인큐베이션은 0, 10, 30, 60 및 120분 후 내부 표준($1\ \mu\text{g/mL}$ 실로신-d10)을 함유하는 빙냉 아세토니트릴을 첨가하여 종결시켰다.
- [1820] 샘플을 볼텍스 혼합하고 실온에서 10분 동안 약 13,000 rpm으로 원심분리했다. 원심분리 후, 단백질 비함유 상청액을 분석을 위해 제거했다.
- [1821] 블랭크 대조군 인큐베이션은 시험 물질 대신 레이보비츠 L-15 배지를 사용하여 수행했다. 세포 비함유 대조군 샘플은 간세포 대신 레이보비츠 L-15 배지를 사용하여 수행하였다. 블랭크 대조군 샘플의 분취량은 120분째에 채취한 반면, 세포 비함유 대조군 샘플은 $1\ \mu\text{M}$ 인큐베이션의 경우 0, 30 및 120분째에 및 $10\ \mu\text{M}$ 인큐베이션의 경우 0 및 120분째에 채취하였다.
- [1822] 모든 $1\ \mu\text{M}$ 인큐베이션은 이중으로 수행한 반면, 모든 $10\ \mu\text{M}$ 인큐베이션은 단일 수행하였다. 모든 샘플은 분석 전에 -80°C (공칭)에서 보관하였다.
- [1823] 모체 화합물을 유지하고 적합한 크로마토그래피 반응을 제공하기 위해 적합한 크로마토그래피 조건을 개발하였다. $10\ \mu\text{M}$ 에서 5-MeO-DMT를 인큐베이션한 후 생성된 0, 30 및 120분 인큐베이션 샘플을 역상 LC-MS 분석을 사용하여 분석하여 고에너지 및 저에너지 질량 스펙트럼(MSE)을 생성했다. 샘플을 분석하기 전에 각 샘플의 $100\ \mu\text{L}$ 분취량을 실온에서 질소를 일정하게 흐르게 하며 거의 건조될 때까지 증발시킨 다음, 이동상 A(수중 0.1% 포름산) $50\ \mu\text{L}$ 중 재구성했다. 각각의 샘플(0, 30 및 120분, $10\ \mu\text{M}$)을 정확한 질량 LC-MS를 사용하여 분석하여 각각의 시간 지점에서 모체 화합물의 상대적 수준을 결정하고 형성된 대사산물의 프로파일을 결정했다. 적절한 블랭크 및 대조군 샘플도 분석했다. 10분 및 60분, $10\ \mu\text{M}$ 인큐베이션 샘플은 분석하지 않았으며 80°C (공칭)에서 보관했다.
- [1824] 데이터는 체류 시간을 시험 물질 기준 표준과 비교하고 스크리닝 소프트웨어(UNIFI 버전 1.9.4) 및 사용자 정의 검색 매개변수를 사용하여 잠재적 대사산물의 정확한 질량에 기반하여 대사산물의 존재에 대해 조사했다. 의심되는 대사산물을 확인하기 위해, 구조 규명에 사용된 샘플에서 검출된 피크의 측정된 정확한 질량은 분자식을 확인하기 위한 이론 질량의 5 ppm 이내여야 했다.
- [1825] 얻어진 결과를 상기 표 1에 요약한다.
- [1826] **실시예 10 - 인간 간세포 공동 배양 모델에서 5-메톡시 인돌-3-아세트산(5-MIAA) 및 5-메톡시트립토판의 대사 안정성**
- [1827] 5-MIAA 및 5-메톡시트립토판의 대사 안정성을 인간 간세포(H_urel HumanPool™, Visikol Inc.의 일차 간 공동 배양 모델)를 사용한 H_urel 공동 배양 검정에서 조사하였다.
- [1828] 인큐베이션은 1 및 $10\ \mu\text{M}$ 초기 농도를 사용하고 0, 1, 2, 4, 8, 24, 48 및 72시간(h) 시점에 샘플링하여 수행했다. 샘플은 UPLC/QE-orbitrap-MS를 사용하여 분석했다.
- [1829] 해당 0분 인큐베이션 샘플 대비, H_urel 공동 배양 검정을 사용한 각각의 배양 시점 후 시험 화합물에 대해 검출된 잔여 LC/MS 피크 면적을 아래 표에 나타낸다. 검정 대조군 디아제팜에 대한 결과(소실 반감기)는 효소 활동이 정상 수준 내에 있음을 표시하였다.

표 6

0-72 시간 인큐베이션 후 5-MIAA의 상대적 LC/MS 피크 면적. 초기 기질 농도는 1 및 $10\ \mu\text{M}$ 이었다($1\ \mu\text{M}$ 의 경우 $n = 2$ 및 $10\ \mu\text{M}$ 의 경우 $n = 1$).

인큐베이션	0 h, %	1 h, %	2 h, %	4 h, %	8 h, %	24 h, %	48 h, %	72 h, %
$1\ \mu\text{M}$ 간세포	100	98	100	99	95	99	88	82
$1\ \mu\text{M}$ 간질 세포	100	-	-	103	107	108	111	135
$10\ \mu\text{M}$ 간세포	100	97	100	103	96	96	86	75
$10\ \mu\text{M}$ 간질 세포	100	-	-	101	106	97	103	115

[1830]

표 7

0-72 시간 인큐베이션 후 5-메톡시트립토판의 상대적 LC/MS 피크 면적. 초기 기질 농도는 1 및 10 μM 이었다(1 μM 의 경우 $n = 2$ 및 10 μM 의 경우 $n = 1$).

인큐베이션	0 h, %	1 h, %	2 h, %	4 h, %	8 h, %	24 h, %	48 h, %	72 h, %
1 μM 간세포	100	79	57	33	10	0	0	0
1 μM 간질 세포	100	-	-	97	107	94	102	104
10 μM 간세포	100	87	81	68	42	1	0	0
10 μM 간질 세포	100	-	-	99	105	86	98	104

[1831]

[1832] 5-MIAA의 경우 낮은 대사 회전을 관찰되었고, 간세포의 존재 하에 72 h 기간 후 잔여 존재비는 75-82%인 반면, 간질 세포 대조군으로는 소실이 관찰되지 않았다.

[1833] 5-메톡시트립토판의 경우, 높은 대사 회전을 관찰되었으며, 간세포의 존재 하에 24 h 내에 완전히 소실되었고, 간질 세포 대조군으로는 소실이 관찰되지 않았다.

[1834] 인간 간세포 및 1 μM 시험 농도를 사용하여, 5-MIAA의 경우 0.15 μl /분/100만 개 세포(반감기 15 400분)의 시험관내 내재적 제거율을 얻은 반면, 5-메톡시트립토판의 경우 해당 값은 16.2 μl /분/100만 개 세포(반감기 142 분)였다.

[1835] 예측된 간 추출 비는 5-MIAA의 경우 2% 및 5-메톡시트립토판의 경우 67%였다.

[1836] 실시예 11 - 5-MIAA의 혈장 결합

[1837] 인간 혈장 단백질에 대한 결합을 결정하였다. 3개 복제물에 대한 비결합 분율(fu)뿐만 아니라 평균 비결합 분율, 표준 편차 및 평균 회수%를 보고한다(표 8).

표 8

화합물	복제물 1	복제물 2	복제물 3	평균 fu	SD	평균 회수%
5-MIAA	0.499	0.462	0.544	0.502	0.0411	81.4
와파린(대조군)	0.0418	0.0356	0.0358	0.0377	0.00352	78.1

[1838]

[1839] 실시예 12 - 산후 우울증을 갖는 환자에게 흡입을 통해 투여되는 5-MeO-DMT의 임상 시험

[1840] 단일-아암, 공개-표지 임상 시험에는 임상적으로 진단된 산후 우울증(PPD)을 갖는 15명의 성인 여성 환자가 관여될 것이다.

[1841] 환자는 기화 후 흡입을 통해 하루-내 개별화된 5-MeO-DMT 투약 요법을 수여받을 것이다.

[1842] 더욱 특히, 환자는 0일차에 최대 3개 용량의 5-MeO-DMT: 6 mg, 12 mg, 및 18 mg을 수여받을 것이다.

[1843] 1. 모든 환자는 초기 용량 6 mg의 5-MeO-DMT를 수여받을 것이다.

[1844] 2. 두 번째 용량(12 mg)은 다음 경우에만 투여할 것이다:

[1845] a. 6 mg 용량 후 최고 경험(총점 $\cdot 75$)을 달성하지 못했고,

[1846] b. 연구자에 따르면 6 mg 용량이 안전하고 잘 내약되었으며,

- [1847] c. 사전 용량의 임의의 항정신성 효과(PsE)가 가라앉았고,
- [1848] d. 투약 전 활력 매개변수 및 1초간 강제 호기량(FEV1)이 정상적인 범위에 있거나, 정상적인 범위를 벗어나는 경우, 연구자에 따르면 임상적으로 유의하지 않다.
- [1849] 3. 마찬가지로, 세 번째 용량(18 mg)은 다음 경우에만 투여할 것이다:
- [1850] a. 12 mg 용량 후 최고 경험(총점 $\cdot 75$)을 달성하지 못했고,
- [1851] b. 연구자에 따르면 12 mg 용량이 안전하고 잘 내약되었으며,
- [1852] c. 이전 용량의 임의의 PsE가 가라앉았고,
- [1853] d. 투약 전 활력 매개변수 및 1초간 강제 호기량(FEV1)이 정상적인 범위에 있거나, 정상적인 범위를 벗어나는 경우, 연구자에 따르면 임상적으로 유의하지 않다.
- [1854] 환자는 투약 후 최고 환각 경험(환자-채점 시각적 유사 척도, PE 척도에 기반함), 진정 및 다른 종점에 대해 평가할 것이다. 투약일 후 1일차 및 7일차에 대해 추적 방문이 계획된다.
- [1855] 임상 시험 참여가 고려되는 모든 환자는 하기 기준을 충족해야 한다:
- [1856] 1. 여성이고 스크리닝 시 연령대가 18세 내지 45세(경계 포함)이다.
- [1857] 2. 스크리닝 시 체질량 지수(BMI)가 18.5 내지 35 kg/m²(경계 포함) 범위이다.
- [1858] 3. 임상 정신과 의사 또는 등록 심리학자가 평가한 PPD에 대한 시험 기준을 충족한다:
- [1859] a. 정신병 특징이 없고, 미니 국제 신경정신과 인터뷰(MINI)에 의해 확인된 주요 우울증 장애 진단으로서, 출산 전후 발병은 임신 이후 및 산후 4주 이내에 시작된다.
- [1860] b. 스크리닝 시 및 투약 전 0일차에 몽고메리-오스버그 우울증 평가 척도(MADRS) 총점이 28점 이상이다.
- [1861] 6. 스크리닝 시 유축이 중단되어 있어야 하거나; 스크리닝 시 여전히 유축 중이거나 적극적으로 수유 중인 경우, 0일차에 연구 약물을 수여받기 직전부터 마지막 투약 24시간 후까지 수유를 일시적으로 중단하고, 필요에 따라 그 24시간 동안 모든 모유를 펌핑하여 폐기하는 데 동의해야 하지만, 수유를 재개하기 전에 마지막 투약 2.5시간 후 및 마지막 투약 24시간 후 펌핑/폐기를 포함해야 한다.
- [1862] 4. 5-MeO-DMT 투약 전 30일 동안 및 투약 후 90일 동안 완전히 금욕(이성애적 성관계를 완전히 피함)하거나 매우 효과적인(실패율 <1%) 의학적으로 허용된 피임법을 사용하는 데 동의해야 한다. 환자는 스크리닝 시 및 시험 전날(-1일차)에 임신 시험 결과가 음성이어야 한다.
- [1863] 5. 임상 시험의 종료 후 7일까지 다른 항우울제 또는 불안 약물의 시작을 지연할 의향이 있으며, 시험 동안 임의의 정신치료법을 유지하기로 동의한다.
- [1864] 하기 주요 제외 기준 중 어느 하나를 충족하는 잠재적 환자는 이 시험의 참여에서 제외될 것이다:
- [1865] 1. 병력, 정신과 평가, 및 MINI 평가에 기반하여, 양극성 장애, 조증 또는 경조증 에피소드, 정신병 장애, 주요 우울증 장애(MDD) 또는 정신병 특징을 갖는 다른 기분 장애, 강박 장애, 외상 후 스트레스 장애(PTSD), 자폐 스펙트럼 장애, 경계성 인격 장애, 정신분열증, 망상 장애, 편집증 인격 장애, 분열정동 장애, 임상적으로 유의한 지적 장애 또는 연구자의 판단에 따라 환자를 시험에 적합하지 않게 만드는 것으로 판단되는 임의의 다른 정신과 동반이환의 현재 또는 과거 진단을 갖는다.
- [1866] 2. 현재 또는 이전에 양극성 장애, 정신병 장애 또는 정신병 특징을 갖는 다른 기분 장애(MDD 포함)로 진단된 1촌 또는 2촌 친척이 한 명 이상 있다.
- [1867] 3. 임상 정신과 의사 또는 등록 심리학자의 판단에 따라, 병력, 정신과 평가, 및 컬럼비아 자살 중증도 평가 척도(C-SSRS)에 기반한 자살 생각 및 자살 행동 평가에 기반하여 자살 위험이 상당하다.
- [1868] 4. 투약 전 14일 또는 반감기의 5배(중 더 긴 때) 이내에 항우울제를 복용하였다(예외: 플루옥세틴의 경우 최근 5주 이내).
- [1869] 5. 투약 전 14일 또는 반감기의 5배(중 더 긴 때) 이내에 모노아민 산화효소 억제제(MAOI) 활성을 갖는 임의의 다른 약물을 복용하였다.

- [1870] 6. 연구자의 판단에 따라 환각약 또는 환각제 약물(예를 들어, 실로시빈, 실로시베 종(*Psilocybe* spp.) 버섯, 5-MeO-DMT, DMT, 아야후아스카, LSD, 메스칼린)에 대해 이전에 상당한 이상 반응을 경험하였다.
- [1871] 7. 5-MeO-DMT에 대해 알고 있는 알레르기 또는 과민증 또는 임의의 다른 금기가 있다.
- [1872] 8. 연구자의 판단에 따라 환자를 시험에 부적합하게 만드는 임의의 현재 또는 과거의 임상적으로 유의한 병태(예를 들어, 중증 감염, 폐 질환, 제어되지 않는 고혈압, 임신 중 또는 산후 기간에 새로 발병한 임신성 고혈압 장애(예를 들어, 임신성 고혈압, 자간전증-자간, 중첩된 자간전증), 제어되지 않는 당뇨병, 중증 심혈관 질환, 중증 간부전 또는 신부전, 중증 뇌 장애(발작 장애, 뇌졸중, 치매, 퇴행성 신경학적 질환, 수막염, 뇌염, 및 의식 상실을 갖는 두부 손상 포함)를 갖는다.
- [1873] 9. 연구자의 판단에 따라 환자를 시험에 부적합하게 만드는 임의의 약물 또는 다른 물질을 복용한다.
- [1874] 10. 연구자의 판단에 따라 환자를 시험에 부적합하게 만드는 신체 검사, 활력 징후, ECG 또는 임상 실험실 매개 변수의 임상적으로 유의한 이상을 갖는다.
- [1875] 11. 스크리닝 시 또는 시험 전날(-1일차)에 임신 시험 결과가 양성으로 나오거나, 임신 중이거나, 시험 과정 동안 및 5-MeO-DMT 투약 후 90일 이내에 임신할 계획이 있는 환자.
- [1876] 12. 스크리닝 전 6개월 이내에 DSM-5 약물 또는 알코올 사용 장애를 갖는 환자.
- [1877] 이 시험의 일차 목적은 PPD를 갖는 성인 여성 환자에서 6 mg, 12 mg 및 18 mg의 5-MeO-DMT의 하루-내 개별화된 투약 요법의 항우울 효과의 개시 및 7일 지속기간을 결정하는 것이다.
- [1878] 이차 목적은 PPD를 갖는 성인 여성 환자에서 6 mg, 12 mg 및 18 mg의 5-MeO-DMT의 하루-내 개별화된 투약 요법의 항우울 효과; 항불안 효과; 모성 행동에 미치는 효과; 안전성 및 내약성; 항정신성 효과(PsE)의 강도 및 지속기간; 인지 결과에 미치는 영향을 결정하는 것이다.
- [1879] 탐색적 목적은 PPD를 갖는 성인 여성 환자에서 6 mg, 12 mg 및 18 mg의 5-MeO-DMT의 하루-내 IDR의 용량 투여 후, LC/MS/MS로 측정되는 모유, 혈액 및 소변 중 5-MeO-DMT 그리고 대사산물 부포테닌 및 5-메톡시인돌-3-아세트산(5-MIAA)의 양을 결정하는 것이다(필요한 경우, 대사산물 확인 스크리닝을 수행할 수 있음).
- [1880] 연구의 일차 종점은 7일차에 평가된 MADRS의 기준선으로부터의 변화에 의한 5-MeO-DMT의 항우울 효과의 평가이다.
- [1881] 이차 종점은 다음에 의해 평가되는 5-MeO-DMT의 항우울 효과를 포함한다:
- [1882] • 다음에 의해 평가되는 5-MeO-DMT의 항우울 효과:
- [1883] o 0일차, 및 1일차 및 7일차에 최종 연구 약물 투약 2시간 후 관해 상태(MADRS · 10) 환자의 비율;
- [1884] o 0일차 및 1일차에 최종 연구 약물 투약 2시간 후 평가되는 MADRS의 기준선으로부터의 변화;
- [1885] o 0일차, 및 1일차 및 7일차에 최종 연구 약물 투약 2시간 후 반응자(MADRS 종점의 기준선으로부터의 · 50% 감소) 비율;
- [1886] o 0일차, 및 1일차 및 7일차에 최종 연구 약물 투약 2시간 후 임상 전반적 인상 - 중증도 척도(CGI-S)의 기준선으로부터의 변화;
- [1887] • 바킨 모성 기능 지수(BIMF) 총점 및 하위척도 점수의 기준선으로부터 7일차까지의 변화에 의해 평가되는 산모 행동에 대한 효과;
- [1888] • 시험 전날(-1일차), 마지막 연구 약물 투약 1시간 후, 퇴원 시, 0일차 및 1일차 및 7일차 저녁에 얻은 모유 중 5-MeO-DMT 및 부포테닌의 노출;
- [1889] • 시험 전날(-1일차), 마지막 연구 약물 투약 1시간 후, 퇴원 시, 1일차 및 7일차에 얻은 혈중 5-MeO-DMT 및 부포테닌의 노출;
- [1890] • 다음에 의해 평가되는 5-MeO-DMT의 안전성 및 내약성:
- [1891] o 치료로 인한 이상 반응(TEAE)의 보고;
- [1892] o ECG, 활력 징후, 안전성 실험실 평가, 최대 유속 호흡측정에서 기준선으로부터의 임상적으로 유의한 변화;

- [1893] o 각각의 투약 후(PsE가 가라앉고 각각의 연구 약물 투약 60분 후) 및 0일차 퇴원 평가의 일환으로 진정 평가(변형된 관찰자 각성 및 진정 평가 척도[MOAA/S]);
- [1894] o 0일차 및 1일차 및 7일차에 퇴원 평가의 일환으로 평가되는 임상의 시행 해리성 상태 척도(CADSS)의 기준선으로부터의 변화;
- [1895] o 0일차, 및 1일차 및 7일차에 퇴원 평가의 일환으로 평가되는 간략 정신과 평가 척도(BPRS)의 기준선으로부터의 변화;
- [1896] o 0일차, 및 1일차 및 7일차에 퇴원 평가의 일환으로 평가되는 C-SSRS의 기준선으로부터의 변화;
- [1897] o 0일차, 및 1일차 및 7일차에 퇴원 평가의 일환으로 평가되는 YMRS의 기준선으로부터의 변화;
- [1898] · PsE가 가라앉았을 때, 각각의 투약 30 내지 60분 후 보고되는 환자가 경험한 PsE;
- [1899] o PE 달성을 평가하는 최고 경험(PE) 척도를 사용하는 PsE 평가(PE 척도 총점 $\cdot$ 75);
- [1900] o 도전 경험 설문지(CEQ);
- [1901] o 신비 경험 설문지(MEQ-30);
- [1902] · 각각의 투약 30 내지 60분 후 완료되는, 연구 약물 투약 시부터 PsE가 가라앉을 때까지의 시간으로 정의되는 PsE의 지속기간(연구자 및 환자 채점).
- [1903] 정신과 의사가 진단한 산후 우울증을 갖는 환자 한 명이 지금까지 임상 시험에 모집되었다. 진단은 정신병 특징이 없는 주요 우울증 장애였으며, 미니-국제 신경정신과 인터뷰(MINI)(v7.0.2)에 의해 확인되었고, 출산 전후 발병은 임신 이후 및 산후 4주 이내에 시작되었다. 환자는 세 번째 아이를 낳은 후 산후 우울증으로 진단되었다. 환자는 계획된 모든 방문일을 완료했다. 환자가 흡입 절차를 적절하게 수행했으며 흡입 관련 이상 반응 없이 잘 내약되었다.
- [1904] **결과**
- [1905] 5-MeO-DMT 투여 직후 심박수 및 혈압의 일시적인, 임상적으로 관련이 없는 증가를 제외하면, 다른 주요한 활력 매개변수의 변화는 발생하지 않았다. ECG(투여 3시간 후) 및 안전성 실험실 분석(7일차), CADSS(3시간째, 1일차 및 7일차) 평가는 주목할 만한 것이 없었다. 보고된 소수의 이상 반응(경련성 좌측 복통 및 두통, 둘 다 0일차)은 경도였고, 단기 지속되었으며, 연구 종료까지 자연 해소되었다.
- [1906] 환각 경험의 강도와 관련하여, 6 mg의 공칭 용량에 노출 시 달성된 기록 PES 점수는 17.3점이었다. 점수는 개별화된 투약 요법의 설계에 따라, 12 mg의 더 높은 후속 용량 투여를 진행할 필요성을 표시하였다. 이 용량에 대해 달성된 PES 점수는 85.7점이었고, $\cdot$ 75로, 이 환자에 대한 최고 환각 경험의 발생 및 IDR의 완료를 표시하였다.
- [1907] 중요하게는, 환자가 약물 투여 2시간 후라는 가장 빠른 평가 시점에 MADRS에 의해 평가되는 우울증 증상의 주요 개선을 보고했으며, 그 효과가 경시적으로 유지되었다(표 9). 환자는 또한 MADRS 반응(기준선으로부터 적어도 50% 개선) 및 MADRS 관해(MADRS 총점 10점 이하)에 대한 표준 기준을 충족했다.

표 9

MADRS/BPRS 척도 표

척도 항목	척도	기준 선	2hr (MADRS); 퇴원 (BPRS)	1 일차	7 일차	개선		
						2hr; 퇴원	1 일차	7 일차
MADRS								
보고된 슬픔	MADRS	4	0	0	0	4	4	4
명백한 슬픔	MADRS	5	0	0	0	5	5	5
내면의 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
집중하기 어려움	MADRS	0	0	0	0	0	0	0
무기력함	MADRS	3	0	0	0	3	3	3
감각 불능	MADRS	3	0	0	0	3	3	3
비관적 사고	MADRS	4	0	0	0	4	4	4
자살 사고	MADRS	0	0	0	0	0	0	0
총 MADRS		29	5	0	1	24	29	28
BPRS								
신체적 우려	BPRS	6	1	1	1	5	5	5
불안	BPRS	7	1	1	1	6	6	6
감정적 위축	BPRS	5	1	1	1	4	4	4
개념적 혼란	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
허세	BPRS	1	1	1	1	0	0	0
우울감	BPRS	6	1	1	1	5	5	5
적의	BPRS	1	1	1	1	0	0	0
수상함	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 사고 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
방향상실	BPRS	1	1	1	1	0	0	0

[1908]

[1909] 특히 몇몇 MADRS 항목에서 상당한 개선이 주지되었다. 항목을 표 9에 개략한다. 일부 항목에 대한 환자의 기준선 점수는 증상(식욕 감소, 집중하기 어려움, 자살 사고)의 부재를 반영한 반면, 중증 증상을 반영하는 점수를 갖는 항목(예를 들어, 수면 감소, 내면의 긴장)은 현저한 개선을 나타내었다.

[1910] 마찬가지로, 신체적 우려, 불안, 감정적 위축, 죄책감 및 긴장을 포함하는 몇몇 BPRS 항목에서 개선이 나타났다.

[1911] 또한, 모성 기능이 개선되었음이 표 10에 개략된 바와 같이, 7일차에 기록된 BIMF 점수의 개선에 의해 입증되었으며, 총점은 92점에서 105점으로 14% 개선되었다(가능한 총점 120점 중).

[1912] 또한 Barkin 등에 의해 정의된 바와 같이, 모성 기능의 몇몇 기능적 도메인도 평가하였다. 각각의 기능적 도메인의 개선을 표 11에 더 상세히 개략한다.

[1913] 여기서, 자기 돌봄, 심리적 안녕 및 관리에서 주목할 만한 개선이 달성되었으며, 개선 백분율은 18%(관리)에서 (44%),%(자기 돌봄)까지의 범위였다. 이러한 개선은 MADRS에 의해 평가되는 우울증 항목의 개선과 모성 기능의 개선 간 관계를 강조한다.

[1914] 환자가 치료 전에 이미 비교적 높은 점수를 받았음이 주지된다. 일부 기능적 도메인에서는 점수가 최대값에 도달했거나 그에 가까웠으므로(표 11 참고) 치료법에서 의한 개선을 위한 범위가 제한되었다.

표 10

BIMF 점수 표

번호	BIMF 항목	0 일차	7 일차	Δ(7 일차)
1	나는 좋은 엄마이다.	6	6	0
2	나는 쉬었다고 느낀다.	0	2	2
3	나는 아기에게 수유하는 방식(병수유 또는 모유수유, 또는 둘 모두)이 편안하다.	6	6	0
4	아기와 나는 서로를 이해한다.	5	5	0
5	나는 아기와 함께 휴식을 취하고 즐거운 시간을 보낼 수 있다.	5	6	1
6	휴식이 필요할 때 아기를 돌봐줄 것으로 신뢰하는 사람들이 내 인생에 있다.	6	6	0
7	나는 신뢰하는 친구나 친척이 내 아기를 돌보는 것을 허용하는 것이 편안하다(아기의 아빠나 파트너를 포함할 수 있음).	6	6	0
8	나는 성인 상호작용을 충분히 하고 있다.	6	6	0
9	나는 다른 사람으로부터 충분한 격려를 받고 있다.	5	6	1
10	나는 아기를 돌보는 일에 있어서 내 자신의 감각(본능)을 믿는다.	5	6	1
11	나는 매주 나 자신을 위해 무언가를 하기 위해 약간의 시간을 갖는다.	5	6	1
12	나는 아기의 신체적 요구사항(수유, 기저귀 갈기, 병원 예약)을 잘 돌보고 있다.	6	6	0
13	나는 나의 신체적 요구사항(식사, 샤워 등)을 잘 돌보고 있다.	4	5	1
14	나는 아기의 건강과 웰빙에 대해 좋은 결정을 내린다.	6	6	0
15	내 아기와 나는 일상에 익숙해지고 있다.	5	6	1
16	나는 다른 사람들이 나를 (엄마로서) 어떻게 판단하는지 걱정한다.	3	5	2
17	나는 내 아기와 나의 다른 책임들을 돌볼 수 있다.	5	5	0
18	불안이나 걱정이 종종 내 모성 능력을 방해한다.	2	5	3
19	시간이 지날수록 아기를 돌보는 것이 점점 더 좋아지고 있다.	0	1	1
20	나는 새 엄마로서 내가 하는 일에 만족한다.	6	5	-1
	총	92	105	13

[1915]

표 11

BIMF 기능적 도메인 점수 표

기능적 도메인	관련 BIMF 항목	점수				
		최대 가능	0 일차	7 일차	Δ(7 일차)	개선%
자기 돌봄	2, 11, 13	18	9	13	4	44.44%
유아 돌봄	12, 14	12	12	12	0	0.00%
모자 상호작용	4, 5, 15	18	15	17	2	13.33%
심리적 웰빙	1, 2, 3, 5, 7, 10, 11, 16, 18, 20	60	44	53	9	20.45%
사회적 지원	6, 8, 9	18	17	18	1	5.88%
관리	7, 11, 13, 14, 17, 18	36	28	33	5	17.86%
조정	17, 19	12	5	6	1	20.00%

[1916]

[1917]

요약 및 결론

[1918]

A. 흡입을 통해 투여되는 6 mg 5-MeO-DMT에 이어 12 mg 5-MeO-DMT의 개별화된 투약 요법은 내약성이 우수했으며, 산후 우울증으로 공식 진단된 환자에서 놀랍고 매우 유의한 임상 반응을 유도했다.

[1919]

B. 임상 반응은 5-MeO-DMT 투여 후 2시간 이내에 빠르게 발생한다. 이러한 빠른 개시는 흔치 않으며 일반적으로 효과를 나타내기까지 4 내지 6주가 걸리는, 트리아이클릭 항우울제, 모노아민 산화효소 억제제, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI), 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRI) 등을 포함하는 통상적 항우울제 클래스로는 나타나지 않았다.

[1920]

C. 환자는 IDR에 따른 5-MeO-DMT 투여 후 2시간 이내에 임상적 관해를 경험했다. 이는 산후 우울증에 대한 임의의 승인된 치료법 그리고 또한 모든 이전에 시험된 환각제 제제보다 훨씬 더 우수하다.

[1921]

D. 7일 추적 기간에 걸쳐 유의한 임상 반응이 지속되었지만, 5-MeO-DMT는 단 한 번만 제공하였고 이 시간 프레임 동안 신체에 더 이상 유효하게 존재하지 않는다(상기 실시예 6의 약동학 데이터 참고). 이 관찰은 5-MeO-DMT의 더 우수한 임상 프로파일을 뒷받침하며 편리한 투여 간격을 허용한다.

[1922]

E. 항우울 효과 외에도, 다른 증상(예컨대 신체적 우려, 감정적 위축, 불안, 죄책감, 및 긴장)을 평가하는 중점도 긍정적인 영향을 받아서, 다른 정신 질환을 갖는 환자에서의 5-MeO-DMT의 사용을 뒷받침했다.

[1923]

F. 항우울 효과 외에도, 자기 돌봄, 심리적 안녕 및 관리와 같은 BIMF를 사용하여 평가되는 모성 기능을 평가하는 중점이 긍정적으로 영향을 받았다. 이는 이의 핵심 우울증 증상의 개선을 넘어 PPD를 겪는 환자에 대한 5-MeO-DMT의 추가적 이점을 뒷받침한다.

[1924]

강조된 측면은 5-MeO-DMT가 본 발명에 따라 사용될 때, 산후 우울증에 대해 승인된 약리적 치료법 및 모든 이전에 시험된 환각제 제제와 비교하여 상당히 개선된 유효성 프로파일을 가짐을 나타낸다.

[1925]

이러한 데이터는 급성 환각 효과의 짧은 지속기간 및 유리한 안전성 프로파일과 함께, 산후 우울증을 갖는 환자에서 개선된 항정신성 치료법을 제공하는 기술적 문제가 본 발명에 의해 해결됨을 나타낸다.

[1926]

실시예 13 - 양극성 II 장애를 갖는 환자에게 흡입을 통해 투여되는 5-MeO-DMT의 임상 시험

[1927]

단일-아암, 공개-표지 임상 시험에는 양극성 II 장애 및 현재 주요 우울증 에피소드를 갖는 15명의 성인 환자가 관여될 것이다.

[1928]

현재 항우울 약물을 복용하고 있는 환자는 경시적으로 이러한 약물을 중단하거나 점차적으로 감량해야 한다.

[1929]

환자는 기화 후 흡입을 통해 하루-내 개별화된 5-MeO-DMT 투약 요법을 수여받을 것이다.

- [1930] 더욱 특히, 환자는 투여 당일(0일차)에 최대 3개 용량의 5-MeO-DMT: 6 mg, 12 mg, 및 18 mg을 수여받을 것이다.
- [1931] 1. 모든 환자는 초기 용량 6 mg의 5-MeO-DMT를 수여받을 것이다.
- [1932] 2. 두 번째 용량(12 mg)은 다음 경우에만 투여할 것이다:
- [1933] a. 6 mg 용량 후 최고 경험(PES 총점 $\cdot$ 75)을 달성하지 못했고,
- [1934] b. 6 mg 용량이 안전하고 잘 내약되었다.
- [1935] 3. 마찬가지로, 세 번째 용량(18 mg)은 다음 경우에만 투여할 것이다:
- [1936] a. 12 mg 용량 후 최고 경험(PES 총점 $\cdot$ 75)을 달성하지 못했고,
- [1937] b. 12 mg 용량이 안전하고 잘 내약되었다.
- [1938] 환자는 투약 후 상기 기재된 환자 채점 PES, 진정 및 다른 종점에 기반하여 최고 환각 경험에 대해 평가할 것이다. 투약일 후 1일차 및 7일차에 대해 추적 방문이 계획된다.
- [1939] 환자 선택은 하기 주요 포함 기준에 기반한다:
- [1940] 1. 임상 시험의 성질을 이해하고 임의의 시험 관련 절차를 수행하기 전에 현지 규정에 따라 서명과 날짜가 적힌 사전 서면 동의서를 제공했다.
- [1941] 2. 남성 또는 여성이고 스크리닝 시 연령대가 18세 내지 64세(경계 포함)이다.
- [1942] 3. 양극성 II 장애에 대한 시험 기준을 충족하고 임상 정신과 의사 또는 등록 임상 심리학자에 의해 평가되는, 주요 우울증 에피소드를 경험하고 있다:
- [1943] a. 정신 장애 진단 및 통계 편람(DSM-5)의 양극성 II 장애에 대한 진단 기준을 충족하며, 미니 국제 신경정신과 인터뷰(MINI)에 의해 확인되는 현재 주요 우울증 장애 에피소드를 갖고;
- [1944] b. 스크리닝 시 및 0일차 첫 투약 전에 몽고메리-오스버그 우울증 평가 척도(MADRS) 총점이 24점 이상이다.
- [1945] 4. 스크리닝 시 및 0일차 첫 투약 전에 영 조증 평가 척도(YMRS) 총점이 8점 이하이다;
- [1946] 5. 임상 과정 동안 임의의 정신치료법을 변화 없이 유지하고, 임의의 새로운 항정신성 약물을 개시하지 않기로 동의한다.
- [1947] 6. 여성 환자는 수술적 불임 상태(자궁적출술, 난관 결찰술, 또는 양측 난소적출술(스크리닝 6개월 전))이거나 지난 2년 동안 무월경인 폐경 후 상태이거나 완전히 금욕하거나(이성애적 성관계를 완전히 피함) 5-MeO-DMT 투약 30일 전 및 투약 90일 후 동안 양측 난관 결찰술/폐쇄, 배란을 억제하는 호르몬 피임제, 자궁내 장치(호르몬 방출 자궁내 장치/시스템 포함)를 포함하지만 이에 제한되지 않는 매우 효과적인(실패율 <1%) 의학적으로 허용되는 피임법을 사용해야 하며, 스크리닝 시 혈청 임신 시험 결과가 음성이어야 하고 시험 전날(-1일차)에 소변 임신 시험 결과가 음성이어야 한다.
- [1948] 7. 남성 환자는 예방적 피임법(즉, 살정제를 포함하는 콘돔 또는 금욕)을 사용해야 하며 5-MeO-DMT 투약 후 30일 동안 정자를 기증해서는 안 된다.
- [1949] 하기 주요 제외 기준 중 어느 하나를 충족하는 잠재적 환자는 이 시험의 참여에서 제외될 것이다:
- [1950] 1. 병력, 정신과 평가, 및 MINI 평가에 기반하여, 양극성 I 장애, 조증 에피소드, 정신병 장애, 주요 우울증 장애(MDD) 또는 정신병 특징을 갖는 다른 기분 장애, 강박 장애, 외상 후 스트레스 장애(PTSD), 자폐 스펙트럼 장애, 경계성 인격 장애, 정신분열증, 망상 장애, 편집증 인격 장애, 분열정동 장애, 임상적으로 유의한 지적 장애 또는 연구자의 판단에 따라 환자를 시험에 적합하지 않게 만드는 임의의 다른 정신과 동반이환의 현재 또는 과거 진단을 갖는다.
- [1951] 2. 현재 또는 이전에 진단된 정신병 장애, 양극성 I 장애, 또는 정신병 특징을 갖는 MDD로 진단된 1촌 또는 2촌 친척이 한 명 이상 있다.
- [1952] 3. (a) 지난 1년 이내, 스크리닝 기간 동안 또는 기준선에서 C-SSRS의 항목 4 또는 5에 기입된 자살 생각; 또는 (b) 지난 1년 이내의 자살 행동; 또는 (c) 임상 인터뷰 동안 상당한 자살 위험의 임상적 평가; 또는 (d) 지난 1

년 이내의 비자살 자해에 의해 정의되는 상당한 자살 위험을 갖는다.

- [1953] 4. 투약 전 7일 또는 반감기의 5배(중 더 긴 때) 이내에 항우울 약물을 복용하였다(예외: 플루옥세틴의 경우 최근 5주 이내).
- [1954] 5. 투약 전 14일 또는 반감기의 5배(중 더 긴 때) 이내에 모노아민 산화효소 억제제(MAOI) 활성을 갖는 약물을 복용하였다.
- [1955] 6. 투약 전 14일(리튬의 경우 28일) 또는 반감기의 5배(중 더 긴 때) 이내에 기분 안정제 치료법(예를 들어, 라모트리진, 발프로에이트, 비정형 항정신병제)를 복용했거나, 스크리닝 시 기분 안정제 치료법을 복용하거나, 연구 동안 기분 안정제 치료법이 필요할 것으로 예상된다(연구자의 판단에 따라).
- [1956] 7. 연구자의 판단에 따라 환각약 또는 환각제 약물에 대해 이전에 상당한 이상 반응을 경험하였다.
- [1957] 8. 5-MeO-DMT에 대해 알고 있는 알레르기 또는 과민증 또는 임의의 다른 금기가 있다.
- [1958] 9. 시험 결과의 해석을 방해하거나 환자의 건강상 위험을 구성할 수 있고, 또는 달리 연구자의 판단에 따라 환자를 시험에 부적합하게 만드는 임의의 현재 또는 과거의 임상적으로 유의한 병태(예를 들어, 중증 감염, 중증 폐 질환, 제어되지 않는 고혈압, 제어되지 않는 당뇨병, 중증 심혈관 질환, 중증 간부전 또는 신부전, 중증 뇌 장애(발작 장애, 뇌졸중, 치매, 퇴행성 신경학적 질환, 수막염, 뇌염, 및 의식 상실을 갖는 두부 손상 포함)를 갖는다.
- [1959] 10. 연구자의 판단에 따라 환자를 시험에 부적합하게 만드는 임의의 약물 또는 다른 물질을 복용한다.
- [1960] 11. 연구자의 판단에 따라 환자를 시험에 부적합하게 만드는 신체 검정, 활력 징후, 심전도(ECG) 또는 임상 실험실 매개변수의 임상적으로 유의한 이상을 갖는다.
- [1961] 12. 스크리닝 시 또는 시험 전날(-1일차)에 임신 시험 결과가 양성으로 나오거나, 임신 또는 수유 중이거나, 시험 과정 동안 및 5-MeO-DMT 투약 후 30일 이내에 임신할 계획이 있는 여성 환자.
- [1962] 13. 스크리닝 전 6개월 이내에 DSM-5, 알코올 또는 물질 사용 장애(담배 또는 카페인 사용 장애 제외)를 갖는 환자.
- [1963] 이 시험의 일차 목적은 양극성 II 장애 및 현재 주요 우울증 에피소드를 갖는 환자에서 6 mg, 12 mg 및 18 mg의 5-MeO-DMT의 하루-내 개별화된 투약 요법의 항우울 효과의 개시 및 지속기간을 결정하는 것이다. 이차 목적은 양극성 II 장애 및 현재 주요 우울증 에피소드를 갖는 환자에서 6 mg, 12 mg 및 18 mg의 5-MeO-DMT의 하루-내 개별화된 투약 요법의 우울증 증상 및 전반적 임상 상태에 미치는 효과; 안전성 및 내약성; 항정신성 효과(PsE)의 강도 및 지속기간; 수면 질에 미치는 영향; 인지 결과에 미치는 영향을 결정하는 것이다.
- [1964] 연구의 일차 종점은 7일차에 평가되는 MADRS의 기준선으로부터의 변화에 의한 5-MeO-DMT의 항우울 효과의 평가이다.
- [1965] 이차 종점은 다음을 포함한다:
- [1966] • 다음에 의해 평가되는 흡입을 통해 투여되는 5-MeO-DMT의 항우울 효과:
- [1967] o 0일차, 및 1일차 및 7일차에 최종 연구 약물 투약 2시간 후 관해 상태(MADRS · 10) 환자의 비율;
- [1968] o 0일차 및 1일차에 최종 연구 약물 투약 2시간 후 평가되는 MADRS의 기준선으로부터의 변화;
- [1969] o 0일차, 및 1일차 및 7일차에 최종 연구 약물 투약 2시간 후 반응자(MADRS 총점의 기준선으로부터의 · 50% 감소) 비율;
- [1970] o 0일차, 및 1일차 및 7일차에 최종 연구 약물 투약 2시간 후 CGI-S의 기준선으로부터의 변화.
- [1971] o 1일차 및 7일차에 BDRS의 기준선으로부터의 변화
- [1972] • 다음에 의해 평가되는 흡입을 통해 투여되는 5-MeO-DMT의 안전성 및 내약성:
- [1973] o 치료로 인한 이상 반응(TEAE)의 보고;
- [1974] o ECG, 활력 징후, 안전성 실험실 평가 및 호흡측정 평가에서 기준선으로부터의 임상적으로 유의한 변화;
- [1975] o 각각의 투약 후(PsE가 가라앉고 각각의 연구 약물 투약 60분 후) 및 0일차 퇴원 평가의 일환으로 진정 평가

(변형된 관찰자 각성 및 진정 평가 척도[MOAA/S]);

- [1976] o 조증 또는 경조증의 이상 반응(AE) 발생률(조증/경조증에 대한 DSM-5 기준을 사용하여 평가됨);
- [1977] o 0일차 및 1일차 및 7일차에 퇴원 평가의 일환으로 평가되는 YMRS의 기준선으로부터의 변화;
- [1978] o 0일차 및 1일차 및 7일차에 퇴원 평가의 일환으로 평가되는 임상의 시행 해리성 상태 척도(CADSS)의 기준선으로부터의 변화;
- [1979] o 퇴원 준비의 임상 평가(CADR)를 사용하는 0일차에 퇴원 시 환자 퇴원 준비의 평가;
- [1980] o 0일차, 및 1일차 및 7일차에 퇴원 평가의 일환으로 평가되는 간략 정신과 평가 척도(BPRS)의 기준선으로부터의 변화;
- [1981] o 컬럼비아 자살 평가 분류 알고리즘(C-CASA)에 기반하는 C-SSRS 분류.
- [1982] · PsE가 가라앉았을 때, 각각의 투약 30 내지 60분 후 보고되는 환자가 경험한 PsE:
- [1983] o PE 달성을 평가하는 최고 경험(PE) 척도(PES)를 사용하는 PsE 평가(PES 총점 + 75);
- [1984] o 도전 경험 설문지(CEQ);
- [1985] o 신비 경험 설문지(MEQ-30).
- [1986] · 각각의 투약 30 내지 60 0분 후 완료되는 연구 약물 투약 시부터 PsE가 가라앉을 때까지의 시간으로 정의되는 PsE의 지속기간.
- [1987] · 피츠버그 수면 질 지수(PSQI)에서 시험 전날(-1일차)부터 1일차 및 7일차까지의 변화에 의해 평가되는 수면 질에 미치는 영향.
- [1988] · 시험 전날(-1일차)부터 0일차 퇴원, 1일차 및 7일차까지의 변화에 의해 평가되는 인지 결과에 미치는 영향:
- [1989] o 빠른 시각 정보 처리(RVP) 시험;
- [1990] o 언어 인지 기억(VRM) 시험;
- [1991] o 공간 작업 기억(SWM) 시험;
- [1992] o 숫자 기호 치환 시험(DSST).