

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2025-510912

(P2025-510912A)

(43)公表日 令和7年4月15日(2025.4.15)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	31/4045(2006.01)	A 6 1 K	31/4045	4 C 0 7 6	
A 6 1 P	25/24 (2006.01)	A 6 1 P	25/24	4 C 0 8 6	
A 6 1 P	25/18 (2006.01)	A 6 1 P	25/18		
A 6 1 K	9/72 (2006.01)	A 6 1 K	9/72		
A 6 1 K	9/12 (2006.01)	A 6 1 K	9/12		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全133頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-557191(P2024-557191)	(71)出願人	524031463		
(86)(22)出願日	令和5年3月27日(2023.3.27)		ジーエイチ・リサーチ・アイルランド・		
(85)翻訳文提出日	令和6年9月26日(2024.9.26)		リミテッド		
(86)国際出願番号	PCT/EP2023/057842		アイルランド・D O 2・R Y 9 5・ダブ		
(87)国際公開番号	WO2023/186806		リン・2・ドーソン・ストリート・ジョ		
(87)国際公開日	令和5年10月5日(2023.10.5)		シュア・ドーソン・ハウス		
(31)優先権主張番号	22000083.0	(74)代理人	100108453		
(32)優先日	令和4年3月27日(2022.3.27)		弁理士 村山 靖彦		
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)	(74)代理人	100188558		
			弁理士 飯田 雅人		
(31)優先権主張番号	22000086.3	(74)代理人	100110364		
(32)優先日	令和4年3月27日(2022.3.27)		弁理士 実広 信哉		
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)	(72)発明者	タイス・ターヴィ		
			ドイツ・1 0 1 1 9・ベルリン・クリス		
(31)優先権主張番号	23153939.6		ティーネンシュトラッセ・3 3		
		最終頁に続く	最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 双極性障害を処置するための5-メトキシ-N, N-ジメチルトリプタミン

(57)【要約】

双極性障害と診断されている患者の処置において、5-メトキシ-N, N-ジメチルトリプタミン（5-MeO-DMT）またはその薬学的に許容される塩が使用される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

双極性障害と診断されている患者の処置に使用するための 5-メトキシ-N,N-ジメチルトリプタミン (5-MeO-DMT) またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

前記患者は、双極 II 型障害と診断されている、請求項 1 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

前記患者は、双極 I 型障害と診断されている、請求項 1 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 4】

前記患者は、大うつ病エピソードを経験している最中である、請求項 1～3 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

前記患者は、Montgomery-Asberg うつ病評価尺度 (MADRS) の総スコアが 19 以上、例えば 24 以上、特に 37 以上である、請求項 4 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

前記患者は、双極性うつ病評価尺度 (BDRS) の総スコアが 19 以上、例えば 24 以上、特に 37 以上である、請求項 4 または請求項 5 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 7】

前記患者は、少なくとも 2 つの適切な治療コースの後に十分な改善を示さなかった、請求項 1～6 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

前記患者は、少なくとも 2 つの適切な治療コースの後に十分な改善を示さず、ここで、前記 2 つのコースのうちの少なくとも 1 つは薬物療法であった、請求項 1～6 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

前記患者は、少なくとも 2 つの適切な薬物療法コースの後に十分な改善を示さなかった、請求項 1～6 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 10】

前記患者は、ヤング躁病評価尺度 (YMRS) の総スコアが 8 以下である、請求項 1～9 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

前記 5-MeO-DMT またはその塩は、前記患者に幻覚至高体験を経験させる用量または投与計画で投与される、請求項 1～10 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 12】

投与量約 4 mg～約 20 mg の 5-MeO-DMT が投与される、または 5-MeO-DMT の代わりに等モル量の前記薬学的に許容される塩が投与される、請求項 1～11 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 13】

投与量約 6 mg、もしくは約 12 mg、もしくは約 18 mg が投与される、または 5-MeO-DMT の代わりに等モル量の前記薬学的に許容される塩が投与される、請求項 1～11 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 14】

前記 5-MeO-DMT またはその塩は、第 1 の投与について第 1 の投薬量で投与され、かつ、前記 5-MeO-DMT またはその塩は、0～6 回の後続の投与で投与され、後

50

続の各投与では、前記患者が幻覚至高体験を経験しない限り、前の投与よりも多い投薬量が使用される、請求項 1～12 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 15】

前記 5-MeO-DMT は、第 1 の投与については約 2 mg ～約 8 mg の投与量で投与され、次いで、前記患者が幻覚至高体験をまだ経験していない限り、第 2 の投与については約 8 mg ～約 14 mg の投与量に増加され、次いで、前記患者が幻覚至高体験をまだ経験していない限り、第 3 の投与については約 14 mg ～約 20 mg の投与量に増加される、または 5-MeO-DMT の代わりに等モル量の前記薬学的に許容される塩が投与される、請求項 1～14 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 16】

前記 5-MeO-DMT の第 1 の投与量は約 6 mg であり、前記 5-MeO-DMT の第 2 の投与量は約 12 mg であり、前記 5-MeO-DMT の第 3 の投与量は約 18 mg である、または 5-MeO-DMT の代わりに等モル量の前記薬学的に許容される塩が投与される、請求項 15 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 17】

2 回の投与の間隔が、1 時間以上かつ 24 時間以下、約 1～4 時間等、好ましくは 1～2 時間である、請求項 14～16 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 18】

前記幻覚至高体験の発現は、30 項目の改訂版 *Mystical Experience Questionnaire* (MEQ30) の 4 つのサブスケール (神秘的、肯定的な気分、時間及び空間の超越、ならびに言いようのなさ) の各々において、最大スコアの少なくとも 60 % を達成することによって同定される、または *Altered States of Consciousness* (ASC) 質問票の *Oceanic Boundlessness* (OBN) 次元において、最大スコアの少なくとも 60 % を達成することによって同定される、または *Peak Experience Scale* (PES) *Total Score* において、少なくとも 75 を達成することによって同定される、請求項 11～17 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 19】

前記幻覚至高体験の発現は、*Peak Experience Scale* (PES) *Total Score* において、少なくとも 75 を達成することによって同定される、請求項 18 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 20】

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

40

【請求項 21】

5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩は、エアロゾルの形態で投与され、前記エアロゾルは、(a) 薬学的に許容される気体、(b) 5-メトキシ-N, N-ジメチルトリプタミン (5-MeO-DMT) またはその薬学的に許容される塩のエアロゾル粒子、を含み、前記エアロゾルのエアロゾル粒子質量濃度は、約 0.5 mg / l ～約 18 mg / l、例えば約 0.5 mg / l ～約 12.5 mg / l である、請求項 20 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 22】

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

50

せてエアロゾル粒子を生じさせることによって生成される、請求項 21 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 23】

前記患者に投与されることになる前記 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩の投薬量は、1 回の呼吸で吸入される、請求項 20～22 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 24】

前記 5-MeO-DMT は遊離塩基の形態で使用される、請求項 20～23 に記載の使用のための 5-MeO-DMT。

【請求項 25】

臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの低下によって反映されるような臨床反応が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約 2 時間後までに生じる、請求項 1～24 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 26】

前記臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの低下によって反映されるような臨床反応が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから 1 日目、例えば、約 24 時間で認められる、請求項 1～25 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 27】

前記臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの低下によって反映されるような臨床反応が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも 6 日後まで持続する、請求項 1～26 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 28】

前記臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの低下によって反映されるような臨床反応が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも 14 日後まで持続する、請求項 1～27 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 29】

前記臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの低下によって反映されるような臨床反応が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも 28 日後まで持続する、請求項 1～28 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 30】

前記 BDRS スコア、前記 MADRS スコアまたは HAM-D スコアが、処置前のそれぞれのスコアと比較して、少なくとも 50% 改善することにより反映されるような臨床反応が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約 2 時間後までに生じる、請求項 1～29 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 31】

10 以下の BDRS スコア、10 以下の MADRS スコア、または 7 以下の HAM-D スコアによって反映されるような抑うつ症状の寛解が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約 2 時間後までに生じる、請求項 1～30 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 32】

前記 BDRS スコア、前記 MADRS スコアまたは前記 HAM-D スコアが、処置前のそれぞれのスコアと比較して、少なくとも 50% 改善することにより反映されるような臨床反応が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから 1 日目、例えば、約 24 時間で認められる、請求項 1～31 に記載の使用のための 5-Me

50

O-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 33】

10 以下の BDRS スコア、10 以下の MADRS スコア、または 7 以下の HAM-D スコアによって反映されるような抑うつ症状の寛解が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから 1 日目、例えば、約 24 時間で認められる、請求項 1～32 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 34】

前記 BDRS スコア、前記 MADRS スコアまたは前記 HAM-D スコアが、処置前のそれぞれのスコアと比較して、少なくとも 50% 改善することにより反映されるような臨床反応が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも 6 日後まで持続する、請求項 1～33 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 35】

前記 BDRS スコア、前記 MADRS スコアまたは前記 HAM-D スコアが、処置前のそれぞれのスコアと比較して、少なくとも 75% 改善することにより反映されるような臨床反応が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから 7 日目にある、請求項 1～34 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 36】

前記患者は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから 7 日目で、10 以下の BDRS スコア、10 以下の MADRS スコア、または 7 以下の HAM-D スコアによって反映されるような抑うつ症状の寛解状態にある、請求項 1～35 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 37】

前記 BDRS スコア、前記 MADRS スコアまたは前記 HAM-D スコアが、処置前のそれぞれのスコアと比較して、少なくとも 50% 改善することにより反映されるような臨床反応が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも 14 日後まで持続する、請求項 1～36 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 38】

前記 BDRS スコア、前記 MADRS スコアまたは前記 HAM-D スコアが、処置前のそれぞれのスコアと比較して、少なくとも 75% 改善することにより反映されるような臨床反応が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから 14 日目にある、請求項 1～37 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 39】

前記患者は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから 14 日目で、10 以下の BDRS スコア、10 以下の MADRS スコア、または 7 以下の HAM-D スコアによって反映されるような抑うつ症状の寛解状態にある、請求項 1～38 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 40】

前記 BDRS スコア、前記 MADRS スコアまたは前記 HAM-D スコアが、処置前のそれぞれのスコアと比較して、少なくとも 50% 改善することにより反映されるような臨床反応が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも 28 日後まで持続する、請求項 1～39 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 41】

前記 BDRS スコア、前記 MADRS スコアまたは前記 HAM-D スコアが、処置前のそれぞれのスコアと比較して、少なくとも 75% 改善することにより反映されるような臨

50

床反応が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから28日目にある、請求項1～40に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項42】

前記患者は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから28日目で、10以下のBDRSスコア、10以下のMADRSスコア、または7以下のHAM-Dスコアによって反映されるような抑うつ症状の寛解状態にある、請求項1～41に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項43】

前記患者は、治療により発現する躁病または軽躁病を経験しない、請求項1～42に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項44】

前記患者は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後に評価して、ヤング躁病評価尺度(YMRS)の総スコアが15以下、好ましくは12以下である、請求項1～43に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項45】

前記患者は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから1日目、例えば、約24時間で評価して、ヤング躁病評価尺度(YMRS)の総スコアが15以下、好ましくは12以下である、請求項1～44に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項46】

前記患者は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目に評価して、ヤング躁病評価尺度(YMRS)の総スコアが15以下、好ましくは12以下である、請求項1～45に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項47】

前記患者は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから14日目に評価して、ヤング躁病評価尺度(YMRS)の総スコアが15以下、好ましくは12以下である、請求項1～46に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項48】

前記患者は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから28日目に評価して、ヤング躁病評価尺度(YMRS)の総スコアが15以下、好ましくは12以下である、請求項1～47に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項49】

前記処置により、睡眠障害、精神運動発達遅滞、否定的思考、不安、認知機能障害及び社会的／情動的引きこもりまたは離隔のうちの少なくとも1つが改善される、請求項1～48に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項50】

前記患者は睡眠障害に苦しんでおり、前記処置により前記睡眠障害が軽減または消失する、請求項1～49に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項51】

前記患者は不眠症に苦しんでおり、前記処置により不眠症が軽減または消失する、請求項50に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項52】

前記患者は過眠症に苦しんでおり、前記処置により過眠症が軽減または消失する、請求項50に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

50

【請求項 5 3】

前記睡眠障害の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから1日目、例えば、約24時間でのBDRS睡眠障害項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項50～52に記載の使用のための5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 4】

前記睡眠障害の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目の前記BDRS睡眠障害項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項50～53に記載の使用のための5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 5 5】

前記睡眠障害の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから14日目の前記BDRS睡眠障害項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項50～54に記載の使用のための5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 6】

前記睡眠障害の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから28日目の前記BDRS睡眠障害項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項50～55に記載の使用のための5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 5 7】

前記BDRS睡眠障害項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記睡眠障害の軽減または消失は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間後までに生じる、請求項50に記載の使用のための5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 8】

前記BDRS睡眠障害項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記睡眠障害の軽減または消失は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで持続する、請求項57に記載の使用のための5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 5 9】

前記BDRS睡眠障害項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記睡眠障害の軽減または消失は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも14日後まで持続する、請求項57に記載の使用のための5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6 0】

前記BDRS睡眠障害項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記睡眠障害の軽減または消失は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも28日後まで持続する、請求項57に記載の使用のための5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 6 1】

前記睡眠障害は睡眠減少であり、前記睡眠障害の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから1日目、例えば、約24時間でのMADR S睡眠減少項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項50に記載の使用のための5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6 2】

前記睡眠障害は睡眠減少であり、前記睡眠障害の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目の前記MADR S睡眠減少項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項50または61に記載の使用のための5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

50

【請求項 6 3】

前記睡眠障害は睡眠減少であり、前記睡眠障害の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから14日目の前記MADR S睡眠減少項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項50、61または62に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6 4】

前記睡眠障害は睡眠減少であり、前記睡眠障害の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから28日目の前記MADR S睡眠減少項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項50または61～63に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 6 5】

前記睡眠障害は睡眠減少であり、前記MADR S睡眠減少項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記睡眠障害の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間後までに生じる、請求項50に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6 6】

前記睡眠障害は睡眠減少であり、前記MADR S睡眠減少項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記睡眠障害の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで持続する、請求項65に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 6 7】

前記睡眠障害は睡眠減少であり、前記MADR S睡眠減少項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記睡眠障害の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも14日後まで持続する、請求項65に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6 8】

前記睡眠障害は睡眠減少であり、前記MADR S睡眠減少項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記睡眠障害の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも28日後まで持続する、請求項65に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 6 9】

前記患者は睡眠障害に苦しんでおり、睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから1日目、例えば、約24時間での前記臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアにおける低下によって反映される、請求項50に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7 0】

前記患者は睡眠障害に苦しんでおり、睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目の前記臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアにおける低下によって反映される、請求項50または69に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 7 1】

前記患者は睡眠障害に苦しんでおり、睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから14日目の前記臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアにおける低下によって反映される、請求項50、69または70に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7 2】

前記患者は睡眠障害に苦しんでおり、睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから28日目の前記臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアにおける低下によって反映される、請求項50または69～71に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

50

【請求項 7 3】

前記患者は睡眠障害に苦しんでおり、前記臨床全般印象度－重症度（C G I－S）スコアの低下によって反映されるような睡眠障害の改善が、5－Me O－DM Tまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約 2 4 時間後までに生じる、請求項 1～4 9 に記載の使用のための 5－Me O－DM Tまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7 4】

前記臨床全般印象度－重症度（C G I－S）スコアの低下によって反映されるような前記睡眠障害の改善は、5－Me O－DM Tまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも 6 日後まで持続する、請求項 7 3 に記載の使用のための 5－Me O－DM Tまたはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 7 5】

前記臨床全般印象度－重症度（C G I－S）スコアの低下によって反映されるような前記睡眠障害の改善は、5－Me O－DM Tまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも 1 4 日後まで持続する、請求項 7 3 に記載の使用のための 5－Me O－DM Tまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7 6】

前記臨床全般印象度－重症度（C G I－S）スコアの低下によって反映されるような前記睡眠障害の改善は、5－Me O－DM Tまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも 2 8 日後まで持続する、請求項 7 3 に記載の使用のための 5－Me O－DM Tまたはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 7 7】

前記患者は睡眠障害に苦しんでおり、前記睡眠障害の軽減または消失は、5－Me O－DM Tまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから 1 日目、例えば、約 2 4 時間でのピッツバーグ睡眠質問票（P S Q I）総合スコアにおける改善によって反映され、想起期間は、前記最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点から評価時点までにわたる、請求項 1～4 9 に記載の使用のための 5－Me O－DM Tまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7 8】

前記患者は睡眠障害に苦しんでおり、前記睡眠障害の軽減または消失は、5－Me O－DM Tまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから 7 日目の前記ピッツバーグ睡眠質問票（P S Q I）総合スコアにおける改善によって反映され、前記想起期間は、前記最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点から評価時点までにわたる、請求項 1～4 9 または 7 7 に記載の使用のための 5－Me O－DM Tまたはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 7 9】

前記患者は睡眠障害に苦しんでおり、前記睡眠障害の軽減または消失は、5－Me O－DM Tまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから 1 4 日目の前記ピッツバーグ睡眠質問票（P S Q I）総合スコアにおける改善によって反映され、前記想起期間は、前記最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点から評価時点までにわたる、請求項 1～4 9、7 7 または 7 8 に記載の使用のための 5－Me O－DM Tまたはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 8 0】

前記患者は睡眠障害に苦しんでおり、前記睡眠障害の軽減または消失は、5－Me O－DM Tまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから 2 8 日目の前記ピッツバーグ睡眠質問票（P S Q I）総合スコアにおける改善によって反映され、前記想起期間は、前記最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点から評価時点までにわたる、請求項 1～4 9 または 7 7～7 9 に記載の使用のための 5－Me O－DM Tまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8 1】

前記患者は睡眠障害に苦しんでおり、前記ピッツバーグ睡眠質問票（P S Q I）総合ス

50

コアにおける改善によって反映されるような前記睡眠障害の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間後までに生じ、前記想起期間は、前記最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点から評価時点までにわたる、請求項50に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項82】

前記患者は睡眠障害に苦しんでおり、前記ピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）総合スコアにおける改善によって反映されるような前記睡眠障害の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで持続し、前記想起期間は、前記最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点から評価時点までにわたる、請求項81に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に

10

【請求項83】

前記患者は睡眠障害に苦しんでおり、前記ピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）総合スコアにおける改善によって反映されるような前記睡眠障害の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも14日後まで持続し、前記想起期間は、前記最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点から評価時点までにわたる、請求項81に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項84】

20

前記患者は睡眠障害に苦しんでおり、前記ピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）総合スコアにおける改善によって反映されるような前記睡眠障害の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも28日後まで持続し、前記想起期間は、前記最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点から評価時点までにわたる、請求項81に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項85】

前記患者は精神運動発達遅滞に苦しんでおり、前記処置により前記精神運動発達遅滞が軽減または消失する、請求項1～84に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項86】

前記処置により、気力及び活動の低下及び／または意欲の低下が改善または消失する、請求項85に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項87】

前記精神運動発達遅滞の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後のBDRS気力及び活動の低下及び／または意欲の低下項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項85または86に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項88】

前記精神運動発達遅滞の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから1日目、例えば、約24時間での前記BDRS気力及び活動の低下及び／または意欲の低下項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項85～87に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項89】

前記精神運動発達遅滞の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目の前記BDRS気力及び活動の低下及び／または意欲の低下項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項85～88に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項90】

50

前記精神運動発達遅滞の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから14日目の前記BDRS気力及び活動の低下及び／または意欲の低下項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項85～89に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項91】

前記精神運動発達遅滞の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから28日目の前記BDRS気力及び活動の低下及び／または意欲の低下項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項85～90に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項92】

前記BDRS気力及び活動の低下及び／または意欲の低下項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記精神運動発達遅滞の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる、請求項85または86に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項93】

前記BDRS気力及び活動の低下及び／または意欲の低下項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記精神運動発達遅滞の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで持続する、請求項92に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項94】

前記BDRS気力及び活動の低下及び／または意欲の低下項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記精神運動発達遅滞の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも14日後まで持続する、請求項92に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項95】

前記BDRS気力及び活動の低下及び／または意欲の低下項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記精神運動発達遅滞の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも28日後まで持続する、請求項92に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項96】

前記精神運動発達遅滞の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後のMADRS制止項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項85に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項97】

前記精神運動発達遅滞の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから1日目、例えば、約24時間での前記MADRS制止項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項85または96に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項98】

前記精神運動発達遅滞の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目の前記MADRS制止項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項85、96または97に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項99】

前記精神運動発達遅滞の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはそ

10

20

30

40

50

の薬学的に許容される塩を最後に投与してから14日目の前記MADR S 制止項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項85または96～98に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項100】

前記精神運動発達遅滞の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから28日目の前記MADR S 制止項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項85、または96～99に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項101】

前記MADR S 制止項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記精神運動発達遅滞の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる、請求項85に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項102】

前記MADR S 制止項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記精神運動発達遅滞の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで持続する、請求項101に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項103】

前記MADR S 制止項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記精神運動発達遅滞の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも14日後まで持続する、請求項101に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項104】

前記MADR S 制止項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記精神運動発達遅滞の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも28日後まで持続する、請求項101に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項105】

前記患者は精神運動発達遅滞に苦しんでおり、精神運動発達遅滞の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後の前記臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアにおける低下によって反映される、請求項85に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項106】

前記患者は精神運動発達遅滞に苦しんでおり、精神運動発達遅滞の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから1日目、例えば、約24時間での前記臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアにおける低下によって反映される、請求項85または105に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項107】

前記患者は精神運動発達遅滞に苦しんでおり、精神運動発達遅滞の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目の前記臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアにおける低下によって反映される、請求項85、105または106に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項108】

前記患者は精神運動発達遅滞に苦しんでおり、精神運動発達遅滞の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから14日目の前記臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアにおける低下によって反映される、請求項85または105～107に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容され

10

20

30

40

50

る塩。

【請求項 109】

前記患者は精神運動発達遅滞に苦しんでおり、精神運動発達遅滞の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから28日目の前記臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアにおける低下によって反映される、請求項85または105～108に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 110】

前記患者は精神運動発達遅滞に苦しんでおり、前記臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの低下によって反映されるような精神運動発達遅滞の改善が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる、請求項1～84に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 111】

前記臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの低下によって反映されるような前記精神運動発達遅滞の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで持続する、請求項110に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 112】

前記臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの低下によって反映されるような前記精神運動発達遅滞の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも14日後まで持続する、請求項110に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 113】

前記臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの低下によって反映されるような前記精神運動発達遅滞の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも28日後まで持続する、請求項110に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 114】

前記患者は否定的思考に苦しんでおり、前記処置により前記否定的思考が軽減または消失する、請求項1～113に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 115】

前記処置により、無価値のように感じる事、無力及び絶望の感覚、及び／または罪責の感覚が軽減または消失する、請求項114に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 116】

前記否定的思考の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後のBDRS無価値感、無力感及び絶望感、及び／または罪責感項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項114または115に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 117】

前記否定的思考の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから1日目、例えば、約24時間での前記BDRS無価値感、無力感及び絶望感、及び／または罪責感項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項114～116に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 118】

前記否定的思考の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学

50

的に許容される塩を最後に投与してから7日目の前記BDRS無価値感、無力感及び絶望感、及び／または罪責感項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項114～117に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項119】

前記否定的思考の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから14日目の前記BDRS無価値感、無力感及び絶望感、及び／または罪責感項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項114～118に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項120】

前記否定的思考の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから28日目の前記BDRS無価値感、無力感及び絶望感、及び／または罪責感項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項114～119に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項121】

前記BDRS無価値感、無力感及び絶望感、及び／または罪責感項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記否定的思考の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる、請求項114または115に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項122】

前記BDRS無価値感、無力感及び絶望感、及び／または罪責感項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記否定的思考の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで持続する、請求項121に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項123】

前記BDRS無価値感、無力感及び絶望感、及び／または罪責感項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記否定的思考の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも14日後まで持続する、請求項121に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項124】

前記BDRS無価値感、無力感及び絶望感、及び／または罪責感項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記否定的思考の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも28日後まで持続する、請求項121に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項125】

前記否定的思考の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後のMADRS悲観的思考項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項114または115に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項126】

前記否定的思考の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから1日目、例えば、約24時間での前記MADRS悲観的思考項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項114、115または125に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項127】

前記否定的思考の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目の前記MADRS悲観的思考項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項114、115、125または126に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項128】

前記否定的思考の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから14日目の前記MADRS悲観的思考項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項114、115または125～127に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項129】

前記否定的思考の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから28日目の前記MADRS悲観的思考項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項114、115または125～128に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項130】

前記MADRS悲観的思考項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記否定的思考の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる、請求項114または115に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項131】

前記MADRS悲観的思考項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記否定的思考の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで持続する、請求項130に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項132】

前記MADRS悲観的思考項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記否定的思考の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも14日後まで持続する、請求項130に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項133】

前記MADRS悲観的思考項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記否定的思考の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも28日後まで持続する、請求項130に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項134】

前記否定的思考の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後のBPRS罪責感項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項114または115に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項135】

前記否定的思考の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから1日目、例えば、約24時間での前記BPRS罪責感項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項114、115または134に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項136】

前記否定的思考の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目の前記BPRS罪責感項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項114、115、134または135に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項137】

前記否定的思考の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから14日目の前記BPRS罪責感項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項114、115または134～136に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項138】

前記否定的思考の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから28日目の前記BPRS罪責感項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項114、115または134～137に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項139】

前記BPRS罪責感項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記否定的思考の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる、請求項114または115に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項140】

前記BPRS罪責感項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記否定的思考の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで持続する、請求項139に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項141】

前記BPRS罪責感項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記否定的思考の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも14日後まで持続する、請求項139に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項142】

前記BPRS罪責感項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記否定的思考の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも28日後まで持続する、請求項139に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項143】

前記患者は否定的思考に苦しんでおり、否定的思考の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後の前記臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアにおける低下によって反映される、請求項114または115に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項144】

前記患者は否定的思考に苦しんでおり、否定的思考の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから1日目、例えば、約24時間での前記臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアにおける低下によって反映される、請求項114、115または143に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項145】

前記患者は否定的思考に苦しんでおり、否定的思考の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目の前記臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアにおける低下によって反映される、請求項114、115、143または144に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項146】

前記患者は否定的思考に苦しんでおり、否定的思考の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから14日目の前記臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアにおける低下によって反映される、請求項114、115または

10

20

30

40

50

143～145に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項147】

前記患者は否定的思考に苦しんでおり、否定的思考の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから28日目の前記臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアにおける低下によって反映される、請求項114、115または143～146に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項148】

前記患者は否定的思考に苦しんでおり、前記臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの低下によって反映されるような否定的思考の改善が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる、請求項1～113に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項149】

前記臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの低下によって反映されるような前記否定的思考の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで持続する、請求項148に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項150】

前記臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの低下によって反映されるような前記否定的思考の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも14日後まで持続する、請求項148に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項151】

前記臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの低下によって反映されるような前記否定的思考の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも28日後まで持続する、請求項148に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項152】

前記患者は不安に苦しんでおり、前記処置により前記不安が軽減または消失する、請求項1～151に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項153】

前記不安の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから2時間後のBDRS不安項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項152に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項154】

前記不安の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから1日目、例えば、約24時間での前記BDRS不安項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項152または153に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項155】

前記不安の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目の前記BDRS不安項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項152～154に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項156】

前記不安の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから14日目の前記BDRS不安項目の前記スコアにおける

10

20

30

40

50

改善によって反映される、請求項 1 5 2 ～ 1 5 5 に記載の使用のための 5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 5 7】

前記不安の軽減または消失は、少なくとも、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから 2 8 日目の前記 B D R S 不安項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項 1 5 2 ～ 1 5 6 に記載の使用のための 5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 5 8】

前記 B D R S 不安項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記不安の軽減または消失は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約 2 時間後までに生じる、請求項 1 5 2 に記載の使用のための 5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 1 5 9】

前記 B D R S 不安項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記不安の軽減または消失は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも 6 日後まで持続する、請求項 1 5 8 に記載の使用のための 5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 6 0】

前記 B D R S 不安項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記不安の軽減または消失は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも 1 4 日後まで持続する、請求項 1 5 8 に記載の使用のための 5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 1 6 1】

前記 B D R S 不安項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記不安の軽減または消失は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも 2 8 日後まで持続する、請求項 1 5 8 に記載の使用のための 5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 6 2】

前記不安の軽減または消失は、少なくとも、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約 2 時間後の B P R S 不安項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項 1 5 2 に記載の使用のための 5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 1 6 3】

前記不安の軽減または消失は、少なくとも、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから 1 日目、例えば、約 2 4 時間での前記 B P R S 不安項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項 1 5 2 または 1 6 2 に記載の使用のための 5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 6 4】

前記不安の軽減または消失は、少なくとも、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから 7 日目の前記 B P R S 不安項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項 1 5 2、1 6 2 または 1 6 3 に記載の使用のための 5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 1 6 5】

前記不安の軽減または消失は、少なくとも、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから 1 4 日目の前記 B P R S 不安項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項 1 5 2 または 1 6 2 ～ 1 6 4 に記載の使用のための 5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 6 6】

前記不安の軽減または消失は、少なくとも、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから 2 8 日目の前記 B P R S 不安項目の前記スコアにおける

50

改善によって反映される、請求項 1 5 2 または 1 6 2 ～ 1 6 5 に記載の使用のための 5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 6 7】

前記 B P R S 不安項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記不安の軽減または消失は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約 2 時間後までに生じる、請求項 1 5 2 に記載の使用のための 5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 6 8】

前記 B P R S 不安項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記不安の軽減または消失は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも 6 日後まで持続する、請求項 1 6 7 に記載の使用のための 5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 1 6 9】

前記 B P R S 不安項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記不安の軽減または消失は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも 1 4 日後まで持続する、請求項 1 6 7 に記載の使用のための 5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 7 0】

前記 B P R S 不安項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記不安の軽減または消失は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも 2 8 日後まで持続する、請求項 1 6 7 に記載の使用のための 5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 1 7 1】

前記患者は不安に苦しんでおり、不安の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約 2 時間後の前記臨床全般印象度 - 重症度 (C G I - S) スコアにおける低下によって反映される、請求項 1 5 2 に記載の使用のための 5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 7 2】

前記患者は不安に苦しんでおり、不安の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから 1 日目、例えば、約 2 4 時間での前記臨床全般印象度 - 重症度 (C G I - S) スコアにおける低下によって反映される、請求項 1 5 2 または 1 7 1 に記載の使用のための 5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 1 7 3】

前記患者は不安に苦しんでおり、不安の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから 7 日目の前記臨床全般印象度 - 重症度 (C G I - S) スコアにおける低下によって反映される、請求項 1 5 2、1 7 1 または 1 7 2 に記載の使用のための 5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 7 4】

前記患者は不安に苦しんでおり、不安の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから 1 4 日目の前記臨床全般印象度 - 重症度 (C G I - S) スコアにおける低下によって反映される、請求項 1 5 2 または 1 7 1 ～ 1 7 3 に記載の使用のための 5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 1 7 5】

前記患者は不安に苦しんでおり、不安の改善は、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから 2 8 日目の前記臨床全般印象度 - 重症度 (C G I - S) スコアにおける低下によって反映される、請求項 1 5 2 または 1 7 1 ～ 1 7 4 に記載の使用のための 5 - M e O - D M T またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 7 6】

前記患者は不安に苦しんでおり、前記臨床全般印象度 - 重症度 (C G I - S) スコアの低下によって反映されるような不安の改善が、5 - M e O - D M T またはその薬学的に許

50

容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる、請求項1～151に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項177】

前記臨床全般印象度－重症度（CGI－S）スコアの低下によって反映されるような前記不安の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで持続する、請求項176に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項178】

前記臨床全般印象度－重症度（CGI－S）スコアの低下によって反映されるような前記不安の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも14日後まで持続する、請求項176に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項179】

前記臨床全般印象度－重症度（CGI－S）スコアの低下によって反映されるような前記不安の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも28日後まで持続する、請求項176に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項180】

前記患者は認知機能障害に苦しんでおり、前記処置により前記認知機能障害が軽減または消失する、請求項1～179に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項181】

前記認知機能障害の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後のBDRS集中力及び記憶力の障害項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項180に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項182】

前記認知機能障害の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから1日目、例えば、約24時間での前記BDRS集中力及び記憶力の障害項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項180または181に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項183】

前記認知機能障害の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目の前記BDRS集中力及び記憶力の障害項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項180～182に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項184】

前記認知機能障害の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから14日目の前記BDRS集中力及び記憶力の障害項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項180～183に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項185】

前記認知機能障害の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから28日目の前記BDRS集中力及び記憶力の障害項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項180～184に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項186】

前記BDRS集中力及び記憶力の障害項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記認知機能障害の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に

10

20

30

40

50

許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる、請求項180に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項187】

前記BDRS集中力及び記憶力の障害項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記認知機能障害の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで持続する、請求項186に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項188】

前記BDRS集中力及び記憶力の障害項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記認知機能障害の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも14日後まで持続する、請求項186に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項189】

前記BDRS集中力及び記憶力の障害項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記認知機能障害の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも28日後まで持続する、請求項186に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項190】

前記認知機能障害の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後のMADRS集中困難項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項180に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項191】

前記認知機能障害の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから1日目、例えば、約24時間での前記MADRS集中困難項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項180または190に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項192】

前記認知機能障害の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目の前記MADRS集中困難項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項180、190または191に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項193】

前記認知機能障害の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから14日目の前記MADRS集中困難項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項180または190～192に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項194】

前記認知機能障害の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから28日目の前記MADRS集中困難項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項180または190～193に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項195】

前記MADRS集中困難項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記認知機能障害の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる、請求項180に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項196】

前記MADRS集中困難項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記認知機能障害の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩

50

を最後に投与してから少なくとも6日後まで持続する、請求項195に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項197】

前記MADR S集中困難項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記認知機能障害の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも14日後まで持続する、請求項195に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項198】

前記MADR S集中困難項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記認知機能障害の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも28日後まで持続する、請求項195に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項199】

前記患者は認知機能障害に苦しんでおり、認知機能障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後の前記臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアにおける低下によって反映される、請求項180に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項200】

前記患者は認知機能障害に苦しんでおり、認知機能障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから1日目、例えば、約24時間での前記臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアにおける低下によって反映される、請求項180または199に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項201】

前記患者は認知機能障害に苦しんでおり、認知機能障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目の前記臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアにおける低下によって反映される、請求項180、199または200に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項202】

前記患者は認知機能障害に苦しんでおり、認知機能障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから14日目の前記臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアにおける低下によって反映される、請求項180または199～201に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項203】

前記患者は認知機能障害に苦しんでおり、認知機能障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから28日目の前記臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアにおける低下によって反映される、請求項180または199～202に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項204】

前記患者は認知機能障害に苦しんでおり、前記臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの低下によって反映されるような認知機能障害の改善が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる、請求項1～179に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項205】

前記臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの低下によって反映されるような前記認知機能障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで持続する、請求項204に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項206】

前記臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの低下によって反映されるような前

10

20

30

40

50

記認知機能障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも14日後まで持続する、請求項204に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項207】

前記臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの低下によって反映されるような前記認知機能障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも28日後まで持続する、請求項204に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項208】

前記患者は社会的／情動的引きこもりまたは離隔に苦しんでおり、前記処置により前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔が軽減または消失する、請求項1～207に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項209】

前記処置により、快感消失、情動的引きこもり及び感情の平板化のうちの少なくとも1つが軽減または消失する、請求項208に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項210】

前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後のBDRS快感消失、情動的引きこもり及び／または感情の平板化項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項208または209に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項211】

前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから1日目、例えば、約24時間での前記BDRS快感消失、情動的引きこもり及び／または感情の平板化項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項208～210に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項212】

前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目の前記BDRS快感消失、情動的引きこもり及び／または感情の平板化項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項208～211に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項213】

前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから14日目の前記BDRS快感消失、情動的引きこもり及び／または感情の平板化項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項208～212に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項214】

前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから28日目の前記BDRS快感消失、情動的引きこもり及び／または感情の平板化項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項208～213に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項215】

前記BDRS快感消失、情動的引きこもり及び／または感情の平板化項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してか

10

20

30

40

50

ら約2時間後までに生じる、請求項208または209に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項216】

前記BDRS快感消失、情動的引きこもり及び／または感情の平板化項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで持続する、請求項215に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項217】

前記BDRS快感消失、情動的引きこもり及び／または感情の平板化項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも14日後まで持続する、請求項215に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項218】

前記BDRS快感消失、情動的引きこもり及び／または感情の平板化項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも28日後まで持続する、請求項215に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項219】

前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後のMADRS感情を持てないこと項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項208または209に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項220】

前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから1日目、例えば、約24時間での前記MADRS感情を持てないこと項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項208、209または219に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項221】

前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目の前記MADRS感情を持てないこと項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項208、209、219または220に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項222】

前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから14日目の前記MADRS感情を持てないこと項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項208、209または219～221に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項223】

前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから28日目の前記MADRS感情を持てないこと項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項208、209または219～222に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

50

【請求項 2 2 4】

前記 M A D R S 感情を持ってないこと項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約 2 時間後までに生じる、請求項 2 0 8 または 2 0 9 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 2 5】

前記 M A D R S 感情を持ってないこと項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも 6 日後まで持続する、請求項 2 2 4 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 2 2 6】

前記 M A D R S 感情を持ってないこと項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも 1 4 日後まで持続する、請求項 2 2 4 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 2 7】

前記 M A D R S 感情を持ってないこと項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも 2 8 日後まで持続する、請求項 2 2 4 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 2 2 8】

前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約 2 時間後の B P R S 情動的引きこもり項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項 2 0 8 または 2 0 9 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 2 9】

前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから 1 日目、例えば、約 2 4 時間での前記 B P R S 情動的引きこもり項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項 2 0 8、2 0 9 または 2 2 8 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 2 3 0】

前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから 7 日目の前記 B P R S 情動的引きこもり項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項 2 0 8、2 0 9、2 2 8 または 2 2 9 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 2 3 1】

前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから 1 4 日目の前記 B P R S 情動的引きこもり項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項 2 0 8、2 0 9 または 2 2 8 ~ 2 3 0 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 3 2】

前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから 2 8 日目の前記 B P R

50

S 情動的引きこもり項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項 208、209 または 228～231 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 233】

前記 BPRS 情動的引きこもり項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約 2 時間後までに生じる、請求項 208 または 209 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 234】

前記 BPRS 情動的引きこもり項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも 6 日後まで持続する、請求項 233 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 235】

前記 BPRS 情動的引きこもり項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも 14 日後まで持続する、請求項 233 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 236】

前記 BPRS 情動的引きこもり項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも 28 日後まで持続する、請求項 233 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 237】

前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約 2 時間後の BPRS 情動の平板化項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項 208 または 209 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 238】

前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから 1 日目、例えば、約 24 時間での前記 BPRS 情動の平板化項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項 208、209 または 237 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 239】

前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから 7 日目の前記 BPRS 情動の平板化項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項 208、209、237 または 238 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 240】

前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから 14 日目の前記 BPRS 情動の平板化項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項 208、209 または 237～239 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 241】

前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから28日目の前記BPRS情動の平板化項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項208、209または237～240に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項242】

前記BPRS情動の平板化項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる、請求項208または209に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項243】

前記BPRS情動の平板化項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで持続する、請求項242に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項244】

前記BPRS情動の平板化項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも14日後まで持続する、請求項242に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項245】

前記BPRS情動の平板化項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも28日後まで持続する、請求項242に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項246】

前記患者は社会的／情動的引きこもりまたは離隔に苦しんでおり、社会的／情動的引きこもりまたは離隔の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後の前記臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアにおける低下によって反映される、請求項208または209に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項247】

前記患者は社会的／情動的引きこもりまたは離隔に苦しんでおり、社会的／情動的引きこもりまたは離隔の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから1日目、例えば、約24時間での前記臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアにおける低下によって反映される、請求項208、209または246に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項248】

前記患者は社会的／情動的引きこもりまたは離隔に苦しんでおり、社会的／情動的引きこもりまたは離隔の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目の前記臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアにおける低下によって反映される、請求項208、209、246または247に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項249】

前記患者は社会的／情動的引きこもりまたは離隔に苦しんでおり、社会的／情動的引きこもりまたは離隔の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから14日目の前記臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアにおける低下によって反映される、請求項208、209または246～248に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

50

【請求項 250】

前記患者は社会的／情動的引きこもりまたは離隔に苦しんでおり、社会的／情動的引きこもりまたは離隔の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから28日目の前記臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアにおける低下によって反映される、請求項208、209または246～249に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 251】

前記患者は社会的／情動的引きこもりまたは離隔に苦しんでおり、前記臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの低下によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の改善が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる、請求項1～207に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 252】

前記臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの低下によって反映されるような前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで持続する、請求項251に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 253】

前記臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの低下によって反映されるような前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも14日後まで持続する、請求項251に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 254】

前記臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの低下によって反映されるような前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも28日後まで持続する、請求項251に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 255】

前記処置により自殺念慮が軽減または消失する、請求項1～254に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 256】

前記自殺念慮の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後のBDRS自殺念慮項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項255に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 257】

前記自殺念慮の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから1日目、例えば、約24時間での前記BDRS自殺念慮項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項255または256に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 258】

前記自殺念慮の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目の前記BDRS自殺念慮項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項255～257に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 259】

前記自殺念慮の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから14日目の前記BDRS自殺念慮項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項255～258に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

50

【請求項 260】

前記自殺念慮の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから28日目の前記BDRS自殺念慮項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項255～259に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 261】

前記BDRS自殺念慮項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記自殺念慮の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる、請求項255に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 262】

前記BDRS自殺念慮項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記自殺念慮の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで持続する、請求項261に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 263】

前記BDRS自殺念慮項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記自殺念慮の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも14日後まで持続する、請求項261に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 264】

前記BDRS自殺念慮項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記自殺念慮の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも28日後まで持続する、請求項261に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 265】

前記自殺念慮の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後のMADRS自殺思考項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項255に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 266】

前記自殺念慮の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから1日目、例えば、約24時間での前記MADRS自殺思考項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項255または265に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 267】

前記自殺念慮の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目の前記MADRS自殺思考項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項255、265または266に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 268】

前記自殺念慮の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから14日目の前記MADRS自殺思考項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項255または265～267に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 269】

前記自殺念慮の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから28日目の前記MADRS自殺思考項目の前記スコアにおける改善によって反映される、請求項255または265～268に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

50

【請求項 270】

前記 M A D R S 自殺思考項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記自殺念慮の軽減または消失は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約 2 時間後までに生じる、請求項 255 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 271】

前記 M A D R S 自殺思考項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記自殺念慮の軽減または消失は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも 6 日後まで持続する、請求項 270 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 272】

前記 M A D R S 自殺思考項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記自殺念慮の軽減または消失は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも 14 日後まで持続する、請求項 270 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 273】

前記 M A D R S 自殺思考項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記自殺念慮の軽減または消失は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも 28 日後まで持続する、請求項 270 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 274】

前記患者は自殺念慮に苦しんでおり、自殺念慮の改善は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約 2 時間後の前記臨床全般印象度－重症度 (C G I - S) スコアにおける低下によって反映される、請求項 255 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 275】

前記患者は自殺念慮に苦しんでおり、自殺念慮の改善は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから 1 日目、例えば、約 24 時間での前記臨床全般印象度－重症度 (C G I - S) スコアにおける低下によって反映される、請求項 255 または 274 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 276】

前記患者は自殺念慮に苦しんでおり、自殺念慮の改善は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから 7 日目の前記臨床全般印象度－重症度 (C G I - S) スコアにおける低下によって反映される、請求項 255、274 または 275 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 277】

前記患者は自殺念慮に苦しんでおり、自殺念慮の改善は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから 14 日目の前記臨床全般印象度－重症度 (C G I - S) スコアにおける低下によって反映される、請求項 255 または 274～276 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 278】

前記患者は自殺念慮に苦しんでおり、自殺念慮の改善は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから 28 日目の前記臨床全般印象度－重症度 (C G I - S) スコアにおける低下によって反映される、請求項 255 または 274～277 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 279】

前記患者は自殺念慮に苦しんでおり、前記臨床全般印象度－重症度 (C G I - S) スコアの低下によって反映されるような自殺念慮の改善が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約 2 時間後までに生じる、請求項 1～254 に

50

記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 280】

前記臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの低下によって反映されるような前記自殺念慮の改善は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも 6 日後まで持続する、請求項 279 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 281】

前記臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの低下によって反映されるような前記自殺念慮の改善は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも 14 日後まで持続する、請求項 279 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 282】

前記臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの低下によって反映されるような前記自殺念慮の改善は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも 28 日後まで持続する、請求項 279 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 283】

前記処置により、精神病症状、易怒性、不安定性、運動衝動性の亢進、発語の増加、激越のうちの少なくとも 1 つが軽減または消失する、請求項 1～282 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、双極性障害（BD）の改善された処置方法であって、その処置を必要とする患者に、治療有効量の 5-メトキシ-N,N-ジメチルトリプタミン（5-MeO-DMT）またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、当該処置方法を目的とする。本処置法により、抑うつ気分が改善されるだけでなく、特に BD の特徴的な態様（睡眠障害、精神運動発達遅滞（気力及び活動の低下ならびに意欲の低下）、否定的思考（無価値感、無力感及び絶望感、罪責感）、不安、認知機能障害（集中力及び記憶力の障害）、及び社会的／情動的引きこもりまたは離隔（快感消失、情動的引きこもり及び感情の平板化）等）が改善される。

【0002】

また、本処置法は自殺念慮を打ち消すものでもある。またさらに、本処置法によって混合症状（精神病症状、易怒性、不安定性、運動衝動性の亢進、発語の増加、激越）が改善される。

【0003】

本発明による処置法は、治療により発現する躁病または軽躁病のリスクを軽減または消失させるものである。

【背景技術】

【0004】

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

【0005】

うつ病エピソードを示す症状としては、抑うつ気分（悲哀感、空虚感、絶望感または涙もろさ等）、全ての活動またはほとんど全ての活動における顕著な興味の喪失または喜びの喪失、非ダイエット時の有意な体重減少、体重増加、または食欲の減少もしくは増加、不眠または眠りすぎのいずれか、落ち着きのなさまたは行動の緩慢のいずれか、疲労または気力の喪失、無価値のように感じることもしくは過度もしくは不適切な罪責感、思考力も

10

20

30

40

50

しくは集中力の低下、または優柔不断、自殺について考える、計画するまたは試みる事が挙げられる。

【0006】

概して、大うつ病エピソードには、こうした症状の5つ以上が含まれる。大うつ病エピソードには、日々の状況（仕事、学校、社会的活動または人間関係等）における著しい困難を生じさせるのに十分に重度である症状が含まれる。

【0007】

躁病エピソードまたは軽躁病エピソード中、患者は異常に活発に、楽しくもしくは過敏に行動するか、または感じ、当該患者は結果をほとんど考慮せず衝動的に決定を下すことが多い。通常、睡眠の必要性も低下している。

【0008】

気分高揚が重度であるか、または精神病と関連する場合は躁病と呼ばれ、重度でない場合は軽躁病と呼ばれる。軽躁病は精神病症状を伴わない。

【0009】

双極性障害では、抑うつ期間及び異常な気分高揚の期間が、それぞれ数日から数週間持続し得る。気分変動エピソードは、めったに起こることがないか、または年に複数回起こることがある。

【0010】

従来、双極性障害は躁うつ病と呼ばれていた。しかしながら、その病状が大うつ病性障害とは異なることが長いこと認識されてきた。躁病を伴う明確な双極性障害（BD）を、非双極性大うつ病性障害（MDD）から初めて正式に切り離したのは、DSM-III（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders III; 1980）であった。

【0011】

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

【0012】

軽躁病が躁病の軽症型であるのに対し、双極II型障害は、双極I型障害の軽症型ではない。双極II型障害の自然経過に関する13.6年間の研究から、患者が追跡調査週間の53.9%において症状を示し、抑うつ症状が追跡調査週間の50.3%において存在したことが見出された（Judd, L., Akiskal, H., Schettler, P., Coryell, W., Endicott, J., Maser, J., Solomon, D., Leon, A. and Keller, M., 2003. A Prospective Investigation of the Natural History of the Long-term Weekly Symptomatic Status of Bipolar II Disorder. Archives of General Psychiatry, 60 (3), p. 261）。双極I型障害に罹患している患者における同様の研究から、患者が追跡調査週間の47.3%において症状を示し、抑うつ症状が追跡調査週間の31.9%を占めたことが見出された（Judd, L., Akiskal, H., Schettler, P., Endicott, J., Maser, J., Solomon, D., Leon, A., Rice, J. and Keller, M., 2002. The Long-term Natural History of the Weekly Symptomatic Status of Bipolar I Disorder. Archives of General Psychiatry, 59 (6), p. 530）。したがって、双極性障害の両方の型において、抑うつ症状が症候状態を支配していることは明らかである（特に双極II型障害において顕著である）。自殺を試みる割合が双極II型障害に罹患している患者でより高い

10

20

30

40

50

ことをエビデンスが示唆している (Karanti, A., Kardell, M., Joas, E., Runeson, B., Palsson, E. and Landen, M., 2019. Characteristics of bipolar I and II disorder: A study of 8766 individuals. *Bipolar Disorders*, 22 (4), pp. 392–400)。

【0013】

ほとんどの場合、双極性障害は薬物療法及び心理カウンセリング（精神療法）で処置される。しかしながら、現行の治療法では成功が限られている。例えば、治療反応がしばしば限定的であるかまたは非持続的であること、反応の発現が遅いこと、長期にわたる薬物投与を制限する副作用、及び患者の服薬率をしばしば制限する不便な投与計画がその理由である。

10

【0014】

BD患者における抗うつ薬の使用に対する賛否のエビデンスは、大きく相反するままであり (Baldessarini 2020)、最近の全国規模の研究では、双極II型障害に罹患している患者の54.9%が、抗うつ薬で処置されていたことが見出された (Karanti, Kardell et al., 2020)。このことは、BD患者が抗うつ薬で処置されると、臨床的に悪化し、激越、不眠、怒り及び易怒性等の症状を呈し、自殺行動のリスクが増加し得るという、いくつかの報告がある事実と反している (Baldessarini 2020)。治療により発現する躁病または軽躁病 (TEM) は、このような処置に伴う重大なリスクである。

20

【0015】

BDには抗うつ薬以外の多数の治療選択肢が利用可能であるが、これらの多くは有害作用と関連する。双極性I型障害及び双極性II型障害の両方におけるうつ病エピソードの急性期治療薬として承認されているクエチアピンは、体重増加、口渇、鎮静、傾眠、及び眩暈と関連するため、プラセボ対照試験においてクエチアピンを投与されている患者では、有害作用に起因して、中止率がより高くなる (Calabrese, Keck et al., 2005, Thase, Macfadden et al., 2006, Suppes, Datto et al., 2010)。さらに、クエチアピンは通常、複数日にわたる期間で用量設定され、その結果、効果の発現が遅れる。ルラシドンは、プラセボと比較して、悪心及び錐体外路系事象の比率が高いことが示されている (Loebel, Cucchiaro et al., 2014, Loebel, Cucchiaro et al., 2014)。さらに、オランザピン及びオランザピン-フルオキセチンの組み合わせは、傾眠及び体重増加を引き起こし得る (Tohen, Vieta et al., 2003)。

30

【0016】

BDが処置されていても精神病理として抑うつが優性であることは、過剰な罹患率に関連するだけでなく、一般的な内科的疾患の併発による死亡率とも関連している。糖尿病またはメタボリックシンドロームを含む内科的疾患及び心血管障害のリスク、ならびに関連する死亡率は、一般集団または他の精神障害を有する患者における場合の数倍を上回る。

【0017】

さらに、BDでの自殺の標準化死亡比は、一般集団での比率の20倍超に達し、他の主要な精神障害での比率を上回る。

40

【0018】

BDの治療効果の現状について、Baldessarini et alが適切に要約している：

「双極性うつ病に使用される利用可能な薬理学的治療薬は全て、有効性が限定されており、代謝性または神経学上の有害作用リスクがある」。

【0019】

したがって、BDの新規治療薬はアンメット・メディカル・ニーズの主たるものである。

50

【0020】

最近、精神疾患の処置における幻覚剤に対する関心がかなり大きくなってきているが、これまでのところ、幻覚剤はBDの治療薬にはなっていない。このことは、BDにおける幻覚剤の臨床的有用性について結論を引き出すことができるであろう関連臨床データが一般的に不足していること起因しており、それだけでなく、幻覚剤が特に躁病または軽躁病を誘発することによって、実際に疾患の増悪をもたらし得るという、特異的な懸念に起因する。

【0021】

幻覚発動薬を含む幻覚剤は化学化合物であり、あるものは天然起源であり、あるものは合成物である。この化学化合物は、摂取後にヒトに知覚の歪み（聴覚及び視覚の変化等）、ならびに気分及び認知の歪みを誘発する能力によって定義される。幻覚剤という用語には、作用様式が異なるかなり広範な精神活性分子の群が含まれる。いくつかの精神疾患は、原理的には幻覚発動薬等の精神活性分子による処置の対象になると示唆されている。

10

【0022】

しかしながら、幻覚薬は、いかなる規制当局によっても承認されていない。実際、このような分子による臨床経験は、依然としてかなり限られている。

【0023】

臨床試験で既に調査されている化合物の1つは、5-メトキシ-N, N-ジメチルトリプタミン（5-MeO-DMT）である。WO2020/169850では、健常人における試験と共に、治療抵抗性の抑うつ（TRD）（すなわち、大うつ病性障害の一形態）に罹患している患者に関する臨床試験が報告されている。

20

【0024】

この背景に対して、本発明の目的は、特に、先に記載した療法よりも有効である（すなわち、a）臨床反応を経験する患者のパーセンテージがより大きい、b）臨時的反応平均値がより大きい、c）臨床反応の発現がより早い、及び／またはd）臨床反応がより持続する）療法を提供することである。

【0025】

本発明のさらなる目的は、先に記載した療法よりも優れた安全性プロファイルを有する、及び／またはより優れた忍容性を示す、改善された精神活性療法用の化合物及び当該療法用の投与計画を提供することである。本発明の別の目的は、先に記載した療法よりも簡便な、改善された精神活性療法用の化合物及び当該療法用の投与計画を提供することである。本発明の別の目的は、先に記載した療法よりも患者の服薬率が高いこと（処置開始率が高いことを含む）に関連する、改善された精神活性療法用の化合物及び当該療法用の投与計画を提供することである。本発明のよりいっそうの目的は、このような改善された精神活性療法から利益を得る、特定の疾患態様及び特定の疾患態様の亜群を同定することである。

30

【発明の概要】

【0026】

本発明は、双極性障害と診断されている患者の処置に使用するための5-メトキシ-N, N-ジメチルトリプタミン（5-MeO-DMT）またはその薬学的に許容される塩に関する。

40

【0027】

当該患者は、双極II型障害または双極I型障害と診断され得る。典型的には、処置される患者は大うつ病エピソードを経験している最中となる。当該患者は以前に処置されているが、奏功していない可能性がある。

【0028】

5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩は、患者に幻覚至高体験を経験させる用量または投与計画で投与される。

【0029】

投与は、好ましくは吸入によるものである。この目的のためにエアロゾルが使用され得

50

、当該エアロゾルは、(a) 薬学的に許容される気体、(b) 5-メトキシ-N, N-ジメチルトリプタミン (5-MeO-DMT) またはその薬学的に許容される塩のエアロゾル粒子、を含み、当該エアロゾルのエアロゾル粒子質量濃度は、約 0.5 mg/l ~ 約 18 mg/l である。

【0030】

処置の成功は、限定されないが、双極性うつ病評価尺度 (BDRS)、Montgomery-Asberg うつ病評価尺度 (MADRS) 及び臨床全般印象度-重症度 (CGI-S) を含む各種尺度によって評価され得る。処置により、様々な治療効果がもたらされる。

【0031】

例えば、臨床全般印象度-重症度 (CGI-S) スコアの低下によって反映されるような臨床反応は、一般に 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約 2 時間後までに生じる。臨床反応は 1 日目 (例えば、約 24 時間後) に認められる。

【0032】

睡眠障害を処置する場合、例えば、CGI-S スコアの低下によって反映されるような臨床反応は、一般に 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約 24 時間後までに生じる。

【0033】

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

【0034】

患者は、治療により発現する躁病または軽躁病を経験することがない。

【0035】

処置により特に、睡眠障害、精神運動発達遅滞、否定的思考、不安、認知機能障害及び社会的／情動的引きこもりまたは離隔のうちの少なくとも 1 つが改善される。

【0036】

さらに、処置により自殺念慮が軽減または消失する。

【0037】

また、処置により精神病症状、易怒性、不安定性、運動衝動性の亢進、発語の増加、激越のうちの少なくとも 1 つが軽減または消失する。

【発明を実施するための形態】

【0038】

定義

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

【0039】

本発明との関係において使用される場合、処置されることになる「患者」は、免許を有する専門家により、受け入れられている医療行為に従って双極性障害 (双極 II 型障害等) と診断されているヒト対象である。診断は、例えば、米国精神医学会より刊行された *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fifth Edition* (DSM-5) に従ったものであり得る。診断は、医師または心理学者が行う。ヒト対象自身が当該障害に自分が罹患していると考えることでは十分でない。

10

20

30

40

50

【0040】

本発明との関係において使用される場合、「自殺念慮」とは、自殺について考えること、考慮すること、または計画することを指す。患者における自殺念慮の存在は、自殺傾向を診断するための確立されたプロトコル及び方法を用いて、医師または心理学者が診断する。一般に、自分は自殺念慮に苦しんでいると患者自身が考えることでは十分でない。状況によっては、自殺念慮を経験している患者は、自殺する危険が差し迫っている状態にあるか、または「行動する意図」があるとみなされる。

【0041】

本発明との関係において使用される場合、特に断りのない限り、「処置する」及び「処置」という用語には、疾患、病状、または障害の対処を目的とする患者の管理及びケアが含まれるものとし、疾患の徴候及び／または症状を緩和するため、または疾患、病状、もしくは障害を消失させるための本発明による化合物の投与及び方法の実施が含まれる。

10

【0042】

本発明との関係において使用される場合、特に断りのない限り、「治療有効量」という用語は、研究者、医師または他の臨床医により求められているヒトにおける生物学的反応または臨床反応を誘発する、活性化合物または医薬成分の量を意味するものとし、ヒトにおける生物学的反応または臨床反応には、処置される疾患、病状または障害の徴候及び／または症状の緩和が含まれる。

【0043】

「臨床反応」には、限定されないが、評価尺度での改善が含まれる。こうした尺度は、様々な疾患態様を評価するものである。本発明に従って使用され得る尺度としては、簡易精神症状評価尺度（BPRS）、双極性うつ病評価尺度（BDRS）、Montgomery-Asbergうつ病評価尺度（MADRS）及び17項目のハミルトンうつ病評価尺度（HAM-D）が挙げられる。臨床成績を評価するためのさらなる関連尺度としては、ヤング躁病評価尺度（YMRS）、臨床診断解離性尺度（CADSS）、簡易精神症状評価尺度（BPRS）及びコロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）が挙げられる。

20

【0044】

臨床反応はまた、臨床全般印象度－重症度（CGI-S）、患者全般印象度－重症度（PGI-S）、臨床全般印象度－改善度（CGI-I）または患者全般印象度－改善度（PGI-I）に基づいても評価され得る。

30

【0045】

示した尺度の個々の項目の他に、個々の項目の下位の組み合わせを用いて、特定の疾患態様を評価してもよい。

【0046】

より長い想起期間（例えば、MADRSでは通常7日間）で策定されているエンドポイントに基づき、薬物投与後の早い時点（例えば、2時間）で臨床反応を評価する場合、このようなエンドポイントを合理的に修正することができる（例えば、MADRSの想起期間は2時間に変更し、薬物投与前のベースラインで記録した睡眠項目は繰り越す）。想起期間が特異的に指し示されていない限り、同様のことがBDRS（特に睡眠障害の項目）及び本明細書で適用される任意の他の尺度に関して適用される。

40

【0047】

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

【0048】

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

50

【0049】

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

【0050】

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

10

【0051】

各要素には0～3のスコアが割り当てられる。スコアが高いほど、より急性の睡眠障害であることが示される。ピッツバーグ睡眠質問票の採点方法の詳細は、Buysse et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry Res. 1989 May; 28 (2): 193-213の付録で見ることができる。

【0052】

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

20

【0053】

PSQIを用いて処置成績を評価する場合、処置の成功は、（i）スコアが低下することにより、好ましくは（ii）5以下に低下することにより示される。

【0054】

Verbal Recognition Memory (VRM) 検査は、言語記憶及び新規学習を評価するものである。それにおいては、言語情報を符号化し、後で読み出す能力が測定される。この課題ではスクリーンに18個の単語を提示し、その後の自由再生の段階で参加者にそれらを思い出すよう求める。次いで、参加者に36個の単語（ターゲット単語及びディストラクターを含む）を示し、その単語を以前に見たかどうかについて、「はい」または「いいえ」で答えるよう求める認識検査を行う。続いて、20分間の遅延期間の後、今度は新たなディストラクター単語セットを用いた別の認識検査を行う。実施時間は約6分（直後再生及び遅延再生を含む）である。

30

【0055】

Rapid Visual Information Processing (RVP) 検査は、持続性注意を評価するための感度の高いツールである。スクリーン中央に白の囲い枠が表示され、その内側で1桁の数字2～9が、疑似ランダム順序で毎分数字100個の速度にてスクリーンに現れる。患者は一連のターゲット系列（例えば、3-5-7、2-4-6及び4-6-8）を検知し、ターゲット系列の最後の数字を見た場合にボタンをタッチしなければならない。9つの数字のターゲット系列は、毎分数字100個毎に現れる。課題の所要時間は約7分である。

40

【0056】

空間ワーキングメモリー（SWM）課題は、視空間情報の保持及び操作を要求するものである。この自己順序付け検査により、方略の指標の他、ワーキングメモリーエラーの指標が得られる。検査では、いくつかの色つきの正方形（箱）がスクリーン上に表示され、空のカラムを埋めるための選択方略が必要とされる。検査は約4分で完了する。SWMの成績指標にはエラー及び方略が含まれる。本研究で使用されるSWM課題は、コンピュー

50

タ処理された Corsi Block バージョンとなる。

【0057】

数文字置換検査 (DSST) は、ウェクスラー成人知能検査から採用した、紙及び鉛筆によるオリジナルバージョンの課題である (Royer, F. L., and Janowitz, L., 1973. Performance of process and reactive schizophrenics on a symbol-digit substitution task. Percept Mot Skills 37 (1): 63-70)。患者には、スクリーン上部にある横一列に並んだ正方形からなる符号化方式が示され、この符号化方式では、9つの数字が特定の符号にランダムに関連づけられている。スクリーン下部に同一の符号が固定された順序で提示され、同様に個々の回答ボタンが横一列に並ぶ。ランダム化の方法は、符号が両方の列の中で同じ順序の位置に現れることが決してないように選択される。符号化方式及び回答ボタンは、スクリーン中央にある1桁の数字が患者に継続的に提示されている間、表示されたままである。課題は、各数字を符号化リストの符号と一致させ、対応する回答ボタンをクリックすることである。3分以内に正しく符合化された数字の数がパフォーマンス指標である。

10

【0058】

処置成績は、治療コース終了後の1つ以上の時点で、1つ以上の指数または尺度を用いて評価される。

【0059】

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

20

【0060】

1つ超の指数または尺度で評価を行う場合、同時に行うことはできない。したがって、5-MeO-DMTを最後に投与してから約2時間後に1つの指数または尺度で行うことができ、別の指数または尺度では、例えば、5-MeO-DMTを最後に投与してから約3時間後に行うことができる。本明細書では、両時点における評価、または一般に約2〜3時間の時間枠内での評価は、早期の治療成績を等しく反映するとみなされる。

【0061】

1日目における評価または1日目での評価とは、投与翌日の評価を意味する。評価は、最後に投与してから12時間以降、いずれにしても、最後に投与してから1晩以降かつ最後に投与してから36時間後までに行うことになる。評価は約24時間後に行われ得る。

30

【0062】

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

【0063】

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

40

【0064】

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

【0065】

本明細書で使用される場合、「エアロゾル」とは、気体媒体（空気等の薬学的に許容される気体）及び極めて小さい浮遊物質及び／または液体粒子からなる安定な系を意味する。「分解生成物」という用語は、エアロゾル形成中の化学反応の結果として5-MeO-

50

D M T の化学修飾から生じる化合物を指す。このような反応としては、限定されないが、酸化が挙げられる。「分解生成物」のパーセンテージが本発明との関係において記載される場合、これは、試料中に存在する 5-MeO-D M T 分解生成物の量を、試料中に存在する 5-MeO-D M T の量と試料中に存在する 5-MeO-D M T 分解生成物の量とを加えたもので割り、100%を掛けたもの、すなわち、 $(\text{試料中に存在する全 5-MeO-D M T 分解生成物の量の合計}) / ((\text{試料中に存在する 5-MeO-D M T の量}) + (\text{試料中に存在する全 5-MeO-D M T 分解生成物の量の合計})) \times 100\%$ を指す。本明細書で使用される場合、「不純物」という用語は、5-MeO-D M T (またはその薬学的に許容される塩) 試料を汚染する望ましくない化合物を指す。不純物はエアロゾル形成前の出発物質中に含有され得るか、または不純物は分解生成物であり得る。

10

【0066】

「純度」という用語は、100%から、存在する全 5-MeO-D M T 分解生成物及び存在する他の全不純物の割合を引いたもの、すなわち、 $100\% - (\text{存在する全 5-MeO-D M T 分解生成物の量の合計} + \text{存在する他の全不純物の量の合計}) / (\text{存在する 5-MeO-D M T の量} + \text{存在する全 5-MeO-D M T 分解生成物の量の合計} + \text{存在する他の全不純物の量の合計}) \times 100\%$ を指す。

【0067】

「空気力学的質量中位径」(M M A D) という用語は算出された直径を示し、ここで、エアロゾル中に存在する粒子の 50% が当該直径より大きく、50% が当該直径より小さい。「エアロゾル粒子質量濃度」という用語は、エアロゾルの単位体積あたりのエアロゾル粒子の質量を指す。「エアロゾル粒子生成速度」という用語は、エアロゾル化の単位時間あたりのエアロゾル化した 5-MeO-D M T の質量を指す。

20

【0068】

双極性障害

双極性障害は種々の症状によって特徴付けられ、種々の態様を有する。

【0069】

主な精神病理は抑うつであり、うつ病相を呈する患者はまず、大うつ病性障害(M D D)を有すると診断され得る。しかしながら、B D には、たとえうつ病相であってもB D をM D Dとは異なるものと定義する複数の特徴がある。

【0070】

ここで特に興味深いのは、他の精神障害と比較してB D とより強く関連する症状である。というのも、こうした症状は患者への処置を評価する基準であるからである。多くの症状が複数の疾患にまたがっていると言われることがあるにも関わらず、B D 患者に強く現れるいくつかの症状：睡眠障害、精神運動発達遅滞(気力及び活動の低下ならびに意欲の低下)、否定的思考(無価値のように感じる、無力感及び絶望感、罪責感)、不安、認知機能障害(集中力及び記憶力の障害)、及び社会的／情動的引きこもりまたは離隔(快感消失、情動的引きこもり及び感情の平板化)を同定するために、多くの研究がなされてきた。特徴的な症状としてはさらに、自殺念慮が挙げられる。よりいっそうの特徴的な症状としては、混合症状(精神病症状、易怒性、不安定性、運動衝動性の亢進、発語の増加、激越)が挙げられる。

40

【0071】

これらの症状を考慮に入れる双極性うつ病評価尺度(B D R S)等の臨床評価ツールが開発されており、B D における使用が検証されている。

【0072】

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

50

とが示される。

【0073】

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

【0074】

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

【0075】

抑うつ気分は、憂うつ、悲嘆、悲観、絶望感、及び無力感によって明示されるような、自己報告及び／または観察による抑うつがない場合はスコア0であり、短期間もしくは一過性の抑うつ、または軽度の抑うつ気分の場合はスコア1（軽度）であり、抑うつ気分は明らかであるが一貫して存在せず他の感情が表れている場合、または抑うつが強さが中等度である場合はスコア2（中等度）であり、著しく強度な抑うつ気分が全面的または継続的である場合はスコア3（重度）である。

10

【0076】

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

【0077】

不眠症は、スコア0（総睡眠時間の減少なし）、スコア1（軽度、最大2時間の減少）、スコア2（中等度、2～4時間）、スコア3（重度、4時間超）で評価する。

20

【0078】

対する過眠症は、スコア0（日中の睡眠を含む総睡眠時間の増加なし）、スコア1（軽度、2時間未満または通常量だが回復効果なし）、スコア2（中等度、2～4時間）、スコア3（重度、4時間超）で評価する。

【0079】

食欲障害は、食欲及び摂食量の変化に基づいて評価され、外因の作用とは無関係に評価される。食欲障害は、食欲減退の形態または食欲亢進の形態のいずれかを取り得る。

【0080】

食欲減退は、スコア0（食欲及び摂食量に変化なし）、スコア1（軽度、食物の摂取量に変化はないが、無理をして食べなければならないか、または食物の味がなくなったと報告する）、スコア2（中等度、食物の摂取量がいくらか減少）、スコア3（食物の摂取量が著しく減少し、ほとんど食べない）で評価する。

30

【0081】

対する食欲亢進は、スコア0（食欲及び摂食量に変化なし）、スコア1（軽度、食物の摂取量に変化はないが、空腹感が増している）、スコア2（中等度、食物の摂取量がいくらか増加、例えば、食べると安心する）、スコア3（食物の摂取量が著しく増加するか、または食物渴望）で評価する。

【0082】

社会的関与の減少は、社会的及び対人的関与またはやり取りの減少が主観的に報告されない場合はスコア0であり、社会的関与がわずかに減少し、社会的及び対人的機能に障害がない場合はスコア1（軽度）であり、社会的関与が明らかに減少し、いくつかの機能的後遺症がある（例えば、いくつかの社会的関与または会話を避ける）場合はスコア2（中等度）であり、社会的なやり取りが著しく減少しているか、ほとんど全ての社会的接触形態を避ける（例えば、電話に出ること、または友人もしくは家族に会うことを拒否する）場合はスコア3（重度）である。

40

【0083】

気力及び活動の低下は、気力、活力または目標指向の行動が低下していない場合はスコア0であり、通常の活動に従事できるがいつもの努力を伴う場合はスコア1（軽度）で

50

あり、いくつかの役割特有の活動の低下につながる、気力が有意に低下している場合はスコア2（中等度）であり、ほとんど全ての役割特有の活動が活気なく停滞しているかまたは休止している（例えば、ベッドで過度の時間を過ごす、電話に出ることを避ける、個人衛生が悪化している）場合はスコア3（重度）である。

【0084】

意欲の低下は、活力、意欲、及び結果として生じる目標指向の活動の低下が主観的に報告されない場合はスコア0であり、意欲の低下がわずかにあり、機能の低下がない場合はスコア1（軽度）であり、意欲または活力が低下し、意志による活動が著しく低下しているか、または通常の機能レベルを維持するためにかなりの努力を要する場合はスコア2（中等度）であり、目標指向の行動または機能が著しく低下しているように意欲または活力が低下している場合はスコア3（重度）である。

10

【0085】

集中力及び記憶力の障害は、注意力、集中力、または記憶力の低下及び結果として生じる機能障害が主観的に報告されない場合はスコア0であり、注意力、集中力、または記憶力にわずかな障害があり、機能障害がない場合はスコア1（軽度）であり、注意力、集中力、または物覚えに有意な障害があり、いくつかの機能障害がある場合はスコア2（中等度）であり、集中力または記憶力に著しい障害があり、かなりの機能障害がある（例えば、本を読むことまたはテレビを見ることができない）場合はスコア3（重度）である。

【0086】

不安は、心配、緊張、及び／または身体的不安症状（例えば、振戦、動悸、眩暈、意識朦朧、ピンや針で刺されるような感覚、発汗、呼吸困難、胸のざわめき、または下痢）が主観的に報告されない場合はスコア0であり、スコア1（軽度、些細な事柄についての一過性の心配または緊張）、スコア2（中等度、有意な不安、緊張、もしくは心配、または付随するいくつかの身体的特徴）、スコア3（重度、通常の活動を妨げる著しい継続的不安、緊張、または心配、あるいはパニック発作）として点数化される。

20

【0087】

快感消失は、スコア0（日常的な活動で喜びを経験する能力が主観的に低下していない）、スコア1（軽度、通常の楽しい活動からの喜びがわずかに低下している）、スコア2（中等度、通常の楽しい活動からの喜びが有意に低下している、孤立した活動からの喜びはいくらか維持されている）、またはスコア3（重度、完全に喜びを経験することができない）として点数化される。

30

【0088】

感情の平坦化は、感情もしくは情動の強さまたは範囲の減少を主観的に感じない場合はスコア0であり、情緒の範囲がわずかに収縮している、または感情の範囲もしくは強さが一過性に減少している場合はスコア1（軽度）であり、感情の範囲または強さが有意に収縮しており、一部の情動は保たれている（例えば、泣くことができない）場合はスコア2（中等度）であり、情緒の範囲が著しくかつ全面的に収縮しているか、または通常の情動を経験することができない場合はスコア3（重度）である。

【0089】

無価値のように感じる（単に無価値感とも呼ばれる）は、スコア0（自分の評価または自分の価値が低下したという主観的な感覚、または考えがない）、スコア1（軽度、自分の価値に関する感覚がわずかに低下している）、スコア2（中等度、無価値感及び自分の価値が低下したという考えがいくらかある）、スコア3（重度、無価値のように感じる）が著しい、全面的である、または持続している、例えば、自分がいないほうが他者は具合がよいと感じる、肯定的な特質を認めることができない）として点数化される。

40

【0090】

無力及び絶望の感覚（単に無力感及び絶望感とも呼ばれる）は、将来に関する悲観もしくは憂うつ、対処不能、または制御不能感の主観的な感覚を特徴付けるものである。これがない場合、スコアは0である。通常通り対処できないという感覚または悲観が時おりあり、軽度である場合はスコア1（軽度）であり、患者がしばしば対処できないと感じる、ま

50

たは有意な無力または絶望の感覚を有し、たまにそれが晴れる場合はスコア 2（中等度）であり、悲観、無力、または絶望の感覚が著しくかつ全面的にある場合はスコア 3（重度）である。

【0091】

自殺念慮は、人生には価値がないという考えや感情、死や自殺を考えることに関するものであり、このような考えがない場合はスコア 0 であり、人生には価値がない、または人生は無意味であるという考えがある場合はスコア 1（軽度）であり、死ぬことまたは死の考えはあるが、自殺の考えまたは計画が能動的なものではない場合はスコア 2（中等度）であり、自殺の考えまたは計画がある場合はスコア 3（重度）である。

【0092】

罪責の感覚（単に罪責感とも呼ばれる）は、自責、失敗、または現実の過ちもしくは想像上の過去の過ちに対する後悔の主観的感覚がない場合はスコア 0 であり、自尊心がわずかに低下しているか、または自己批判が増大している場合はスコア 1（軽度）であり、失敗を考えること、自己批判、対処不能感、または過去の失敗及び他者への影響に関する反芻が有意であり、それが過度であると認識できている場合はスコア 2（中等度）であり、著しい、全面的な、または持続的な罪責感（例えば、罰に値するという感覚）があるか、またはそれが過度であると明確に認識していない場合はスコア 3（重度）である。

【0093】

精神病症状は、過大評価された考え、妄想、または幻覚がない場合はスコア 0 であり、軽度に過大評価された考え（例えば、行動に明確な影響を与えない自己批判または悲観）がある場合はスコア 1（軽度）であり、行動に明確な影響を与える、有意に過大評価された考え（例えば、強い罪責の感覚、自分がいないほうが他者は具合がよいはずであるという明確な考え）がある場合はスコア 2（中等度）であり、明確な精神病症状（例えば、妄想または幻覚）がある場合はスコア 3（重度）である。

【0094】

易怒性では、特徴的でない主観的な過敏性、短気、怒りやすさ、言語的または身体的な感情爆発の現れが報告され、それらがなくない場合はスコア 0 であり、明らかに示される可能性がない、わずかな主観的易怒性がある場合はスコア 1（軽度）であり、面接ではっきりと観察できる言葉の厳しさ及び過敏性がある場合はスコア 2（中等度）であり、身体的な感情爆発（例えば、物を投げる／壊す）、または著しく乱暴な言葉による感情爆発が報告される場合はスコア 3（重度）である。

【0095】

不安定性は、気分の不安定性が観察されない場合、または気分変動が報告されない場合はスコア 0 である。気分の不安定性が軽度に増していることが主観的に報告される場合はスコア 1（軽度）であり、気分の不安定性が明らかに観察可能で、強度が中等度である場合はスコア 2（中等度）であり、気分の不安定性が顕著かつ支配的で、気分が頻繁または劇的に変動する場合はスコア 3（重度）である。

【0096】

運動衝動性の亢進は、運動衝動性及び運動活性の亢進についての主観的報告及び客観的エビデンスに関するものである。運動衝動性が正常である場合はスコア 0 であり、面接では観察できないが、わずかに衝動性が増している場合はスコア 1（軽度）であり、活動性及び衝動性の増加が明白かつ観察可能である場合はスコア 2（中等度）であり、衝動性が顕著または継続的に増加している場合はスコア 3（重度）である。

【0097】

発語の増加は、発語の速度または量のいずれかにおいて観察される増加、または観察される考えの飛躍に関するものである。この項目では、このような観察がない場合はスコア 0 であり、発語の速度または量が増加している場合はスコア 1（軽度）であり、思考奔逸の場合、または患者が有意に饒舌になり、明らかに注意散漫である場合、あるいはいくらか迂遠がある場合であって、このことにより面接が妨げられない場合はスコア 2（中等度）であり、考えの飛躍によって面接が妨げられる場合はスコア 3（重度）である

10

20

30

40

50

。

【0098】

激越は、落ち着きのなさまたは激越が観察されない場合はスコア0であり、わずかに落ち着きがない場合はスコア1（軽度）であり、激越の程度が明らかに増している場合はスコア2（中等度）であり、激越が著しい（例えば、近くをうろうろし続ける、または手をもみ続ける）場合はスコア3（重度）である。

【0099】

BDRS尺度のスコアが高いほど重症であることが指し示されるが、患者がどの場合で中等症または重症とみなされることになるかについて、一般的に受け入れられている境界はない。双極性障害を有する患者におけるうつ病エピソードの重症度を示すための本明細書で使用されるBDRSスコアの範囲では、「軽度の疾患」が13～18、「中等度の疾患」が19～23、「顕著な疾患」が24～36、「重度の疾患」が37～39、「非常に重度の疾患」が ≥ 40 である。

10

【0100】

また、疾患の重症度その他、処置の臨床成績を評価するには、他の様々な尺度も有用である。

【0101】

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

20

【0102】

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

【0103】

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

30

【0104】

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

【0105】

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

40

【0106】

Montgomery-Asbergうつ病評価尺度（MADRS）は、気分障害を有する患者におけるうつ病エピソードの重症度を測定するために用いられる、10項目の診断質問票である（Montgomery, S. A., & Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. The British Journal of

50

f Psychiatry 134, p. 382)。これはハミルトンうつ病評価尺度 (HAM-D) の補助として設計されており、抗うつ薬及び他の形態の治療薬によってもたらされる変化に対してより感度を高くしたものである。MADRSスコアが高いほど、抑うつがより重度であることが指し示される。考慮される項目は、外見に表出される悲しみ、言葉で表現された悲しみ、内的緊張、睡眠減少、食欲減退、集中困難、制止、感情を持ってないこと、悲観的思考、自殺思考であり、各項目には0～6のスコアが与えられる。総合スコアは0～60の範囲である。双極性障害を有する患者におけるうつ病エピソードの重症度を評価するための本明細書で使用するスコアの範囲では、「軽度の疾患」が13～18、「中等度の疾患」が19～23、「顕著な疾患」が24～36、「重度の疾患」が37～39、「非常に重度の疾患」が ≥ 40 である (Thase, 2021)。

10

【0107】

MADRSの構造化面接ガイド (SIGMA) を使用することで、所与の尺度の信頼性が高まる (Williams, J. B. W and Kobak, K. A., 2008. Development and reliability of a structured interview guide for the Montgomery Asberg Depression Rating Scale (SIGMA). The British Journal of Psychiatry 192, p. 52、Freeman, M. P., Pooley, J., Flynn, M. J., Baer, L., Mischoulon, D., Mou, D. and Fava, M., 2017. Guarding the Gate. Remote Structured Assessments to Enhance Enrollment Precision in Depression Trials. Journal of Clinical Pharmacology 37 (2), p. 176)。

20

【0108】

ハミルトンうつ病評価尺度 (HAM-D) は、臨床医が実施するうつ病評価尺度である。オリジナルバージョンには、抑うつ症状に関する17項目 (HDRS 17) が含まれている (Hamilton, M., 1960. A Rating Scale for Depression, J Neurol Neurosurg Psychiatry 23:56-62、Hamilton, M., 1967. Development of a rating scale for primary depressive illness. Br J Soc Clin Psychol 1967;6(4):278-96)。当該尺度は、非構造化臨床面接の後に記入するよう設計されたが、現在では半構造化面接ガイドが利用可能である (Williams, J. B., 1988. A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale. Arch Gen Psychiatry 45(8):742-7)。後の21項目バージョンには、うつ病の下位分類を目的とした4項目が含まれている。

30

【0109】

ヤング躁病評価尺度 (YMRS、Young, R. C., Biggs, J. T., Ziegler, V. E., & Meyer, D. A. (1978). A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. The British journal of psychiatry, 133 (5), 429-435) は、躁症状を評価するために最も頻繁に利用される評価尺度のうちの1つである。当該尺度は11項目を有し、過去48時間にわたる臨床状態についての患者の主観的報告に基づくものである。さらなる情報は、臨床面接の過程でなされた臨床観察に基づく。項目は、躁病の中核的な症状についての公開記述に基づき選択されている。YMRSはHAM-Dの様式になっており、各項目には重症度評価が与えられている。4つの項目は0～8の程度で段階分けされ (易怒性、発語、思考内容、及び破壊的／攻撃的行動)、残りの7項目は0～4の程度で段階分けされる。これらの4項目には、重症患者の協力が乏しいことを補うために、他の項目の2倍の重みが与

40

50

えられている。各重症度にはアンカーポイントが十分に記載されている。著者らは、当該尺度の使用経験を積んだら、全ポイントまたは半ポイントを評価に使用することを奨励している。当該尺度は一般に、躁病患者を専門とする臨床医または他の訓練された評価者によって行われる。

【0110】

簡易精神症状評価尺度（BPRS）は、構造化された様式で精神症状をスクリーニングすることを目的としている。当該尺度は、精神症状を測定するために最も広く使用されている尺度のうちの1つであり、1962年に初めて公表された。その設計は後に更新されている。今日最もよく使用されるバージョンには、医師または心理学者が評価するための異なる18の領域が含まれている（Overall, J. E. and Gorham, D. R., 1962. The brief psychiatric rating scale. Psychological Reports 10, p. 799、Overall, J. E. and Gorham, D. R., 1988. The Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS): recent developments in ascertainment and scaling. Psychopharmacology Bulletin 22, p. 97）。

10

【0111】

18項目（心気症、不安、情動的引きこもり、概念の統合障害、罪責感、緊張、衝動性、不自然な姿勢、誇大性、抑うつ気分、敵意、猜疑心、幻覚による行動、運動減退、非協調性、不自然な思考内容、情動の平板化、興奮及び失見当識）が点数化され、各項目は1～7の程度で評価される。

20

【0112】

医師または心理学者は、患者との約15分の面接中に2つの作業を完了させる：

- 患者にリストの一連の質問をする。
- 患者が特定の行動を示すかどうかを確認する。

【0113】

医師または心理学者は、回答及び観察された行動に基づき、各領域の重症度を1～7の程度でランク付けしてBPRSフォームに記入する。スコア1は徴候または症状がないことを意味し、最大スコア7は徴候または症状があり、かつ重度であることを意味する。特有の徴候または症状を評価できない場合は、スコア0または「評価なし」を記録する。

30

【0114】

臨床診断解離性尺度（CADSS）は、試験医師が患者との面接を介して評価するものである。CADSSは27項目の尺度であり、19項目は被験者が評点し、8項目は観察者が点数化する。評点範囲は、0「まったくない」～4「非常に」である（Bremner, J. D., Krystal, J. H., Putnam, F. W., Southwick, S. M., Marmar, C., Charney, D. S., and Mazure, C. M., 1998. Measurement of Dissociative States with the Clinician-Administered Dissociative States Scale (CADSS). Journal of Traumatic Stress 11 (1), p. 125）。

40

【0115】

CADSSは3つの要素に分けられる：1）離人症、2）現実感消失、及び3）健忘症。これらの下位尺度を合計すると解離性総スコアとなる。CADSSは特に、現状の全解離性症候の標準化指標となるように設計されている。

【0116】

コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）は、自殺行動及び自殺念慮の両方を評価する詳細な質問票であり、医療行為の差し迫った必要性があるかどうかを確認するのに役立つだけでなく、自殺傾向に関する治療効果を全体的に評価するためのデータを提供するものである。C-SSRSはエビデンスに裏付けられており、自殺傾向の評価を伴う国内及び国際的公衆衛生イニシアティブの一部である（Posner, K., Brown,

50

G. K. , Stanley, B. , Brent, D. A. , Yershova, K. V. , Oquendo, M. A. , Currier, G. W. , Melvin, G. A. , Greenhill, L. , Shen, S. , and Mann, J. J. , 2011. The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: Initial Validity and Internal Consistency Findings From Three Multisite Studies With Adolescents and Adults. *American Journal of Psychiatry* 168 (12) , p. 1266-77)。

【0117】

当該質問票は、公認心理士または医師による面接として実施されることになる。

10

【0118】

本発明は、本明細書に定義されるように、双極性障害（とりわけ、双極ⅠⅡ型障害）と診断された患者、特に、大うつ病エピソードを経験している最中である双極性障害と診断された患者の処置法を提供するものである。特に本処置法には、上述の疾患態様、すなわち、睡眠障害、精神運動発達遅滞（気力及び活動の低下ならびに意欲の低下）、否定的思考（無価値感、無力感及び絶望感、罪責感）、不安、認知機能障害（集中力及び記憶力の障害）、及び社会的／情動的引きこもりまたは離隔（快感消失、情動的引きこもり及び感情の平板化）の処置が含まれる。

【0119】

また、本処置法は自殺念慮を打ち消すものでもある。またさらに、本処置法によって混合症状（精神病症状、易怒性、不安定性、運動衝動性の亢進、発語の増加、激越）が改善される。

20

【0120】

本発明は特に、軽躁病または躁病を誘発することのない、BD患者における抑うつの処置法を提供するものである。

【0121】

活性薬剤

上の説明から、BDはいくつかの態様によって特徴付けられ、そのようなものとして、著しい疾患負担をもたらし、適切な処置を受けるにふさわしいことが示される。したがって、全体的な疾患スコアを改善するための処置（特に、薬理学的介入による処置）が必要とされるだけでなく、疾患の特定の態様を改善するための処置も必要とされる。

30

【0122】

本発明者らは、注意深く選択された幻覚剤により、BDの重要な態様の処置が改善され得、疾患が全体的に改善され得ると考えた。

【0123】

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

40

【0124】

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

【0125】

各種セロトニン作動性幻覚発動薬は、各種セロトニン受容体（特に、5-HT1A、5-HT2A、及び5-HT2C）に対して異なる結合親和性及び活性化効力を有し、それ

50

らの活性は、他の標的（モノアミントランスポーター及び微量のアミン関連受容体等）との相互作用によっても調節され得る。

【0126】

LSD、シロシビン及びDMT（シャーマン用アヤワスカ調合物を使用）等のセロトニン作動性幻覚薬を特定の精神疾患に使用した、最近発表された臨床研究は、それらの化合物が特定の精神疾患に対する現在利用可能な治療薬の代替となり得ることを示唆している。しかしながら、こうした化合物が抑うつ症状に苦しむ患者における躁病を誘発し得るという報告があり、このことがBD患者の処置における当該化合物の使用を妨げている可能性がある。

【0127】

例えば、Lake et al. (Lake, C. R., Stirba, A. L., Kinneman, R. E. Jr, Carlson, B., Holloway, H. C., 1981. Mania associated with LSD ingestion. American Journal of Psychiatry. 138 (11): 1508-9) は、LSDまたはLSDアナログを摂取した後に躁病発作を起こした患者について報告している。その患者はLSD中毒の急性症状を経験し、その後それは消失したが、精神病規模の典型的な躁病エピソードが約3週間後に続いた。Hendin and Penn (Hendin, H. M., Penn, A. D., 2021. An episode of mania following self-reported ingestion of psilocybin mushrooms in a woman previously not diagnosed with bipolar disorder: A case report. Bipolar Disorders 23 (4): 1-3) は、シロシビンマッシュルーム摂取後の自己申告による躁病エピソードについて報告している。Szmulewicz et al. (Szmulewicz, A. G., Valerio, M. P., and Jose M Smith, J. M., 2015. Switch to mania after ayahuasca consumption in a man with bipolar disorder: a case report. International Journal of Bipolar Disorders (2015) 3: 4) は、双極性障害を有する男性におけるアヤワスカ（DMT含有調合物）摂取後の躁状態への転換について報告している。

【0128】

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

【0129】

本発明者らは、特にBD患者の処置において、躁病または軽躁病の誘発を回避するために、または少なくとも躁病または軽躁病の誘発のリスクを低減するために、投与される化合物は適切に選択されなければならない、特定の投与計画で投与されることが好ましいと考えた。

【0130】

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

【0131】

5-MeO-DMTは、強力な速効性の天然に存在するセロトニン（5-HT）作動薬

10

20

30

40

50

であり、5-HT_{1A}受容体及び5-HT_{2A}受容体の両方に作用し、他の古典的幻覚発動薬と比較して5-HT_{1A}受容体サブタイプに対する親和性が高い。

【0132】

下の実施例の節でさらに詳述するように、死後のヒト脳の海馬に位置する5-HT_{1A}受容体における、シロシン（シロシピンが脱リン酸化されたものであり、シロシピンの取り込み後に形成される）、DMT及び5-MeO-DMTの阻害定数（ K_i 値）は、それぞれ、48、38及び1.80 nMである。したがって、5-HT_{1A}受容体に対して、5-MeO-DMTは高い親和性を示し、シロシン及びDMTは中程度の親和性を示す。死後のヒト脳の前頭皮質に位置する5-HT_{2A}受容体における、シロシン、DMT及び5-MeO-DMTの阻害定数（ K_i 値）は、それぞれ、37、117及び122 nMである。したがって、5-HT_{2A}受容体に対して、シロシンは中程度／強度の親和性を示し、DMT及び5-MeO-DMTは比較的弱い親和性を示す。

10

【0133】

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

20

【0134】

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

【0135】

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

30

【0136】

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

40

【0137】

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

【0138】

またさらに、治療抵抗性の抑うつ（TRD）に罹患している患者における、抗うつ薬による単発の軽躁病イベントの誘発が報告されている（Bader, Cynthia D., and David L. Dunner. "Antidepressant-induced hypomania in treatment-resistant depression." *Journal of Psychiatric Practice* 13. 4 (2007): 233-237）。しかしながら、最近終了したTRD患者にお

50

ける 5-MeO-DMT の臨床試験では、軽躁病を誘発するエビデンスは示されなかった。

【0139】

5-MeO-DMT は、至高体験（すなわち「自我の喪失」と説明される情緒的パースペクティブの転換によって特徴付けられる経験）を誘導することができ、これにより、しばしば他の幻覚発動薬よりも急速に「宇宙との一体感」という圧倒的な感覚に至る。また、5-MeO-DMT は、急性幻覚効果の持続期間が短い（例えば、経口シロシビン及び経口 LSD での数時間に対し、吸入後 5～30 分）。こうした 5-MeO-DMT の特性は、5-MeO-DMT 処置下での安静時ネットワーク（RSN）活性の特異的变化により説明され得る治療プロファイルの改善と関連している。

10

【0140】

特に、いくつかの RSN のうちの 1 つであるデフォルトモードネットワークは、多数の精神疾患に関係しており、これらの精神疾患では、機能的 MRI によって結合異常が確認されている。このことは、双極性障害において示されている（Chai et al 2011、Wang et al 2016）が、いくつかの追加の RSN との間（Rai, 2021）及び／または皮質辺縁系結合（例えば、前頭前野と扁桃体との間（de Almeida 2009））との間の多数の特徴的結合パターンと関連しており、これは双極性うつ病と単極性うつ病とを区別するものと思われる。双極性における DMN と他の RSN との関係は、単極性のそれとは異なり得るが、結合異常の存在と、最近の臨床試験における BD 関連症状で観察された改善及び誘発された躁病エピソードの非存在とを合わせるにより、本発明者らは、5-MeO-DMT が、特に本明細書に記載されるように投与される場合、双極性障害の処置に適していると結論付けている。

20

【0141】

双極性障害の各種態様（睡眠障害、精神運動発達遅滞（気力及び活動の低下ならびに意欲の低下）、否定的思考（無価値感、無力感及び絶望感、罪責感）、不安、認知機能障害（集中力及び記憶力の障害）、及び社会的／情動的引きこもりまたは離隔（快感消失、情動的引きこもり及び感情の平板化）等）が改善され得る。改善され得る疾患のさらなる態様としては、自殺念慮及び混合症状（精神病症状、易怒性、不安定性、運動衝動性の亢進、発語の増加、激越）が挙げられる。達成され得る改善は、臨床的に適切な尺度で反映される。

30

【0142】

LSD、シロシビンまたは DMT 等の他の幻覚発動薬と比較して、5-MeO-DMT は、本明細書に記載される投与スキームを使用して、躁病または軽躁病を誘発する重大なリスクを伴うことなく、BD 患者に投与することができる。

【0143】

さらに、5-MeO-DMT は 5-HT₇ 受容体作動薬であり、当該受容体に対して高い親和性を示す。本発明者らは、組換えヒト 5-HT₇ 受容体、放射性リガンドとしての [³H] LSD、及びセロトニンを用いて非特異的結合を推定し、K_i を 2.3 nM と決定した。

【0144】

したがって、5-MeO-DMT は、上述した 5-HT_{1A} 受容体及び 5-HT_{2A} 受容体の他に、5-HT₇ 受容体とも相互作用する。5-MeO-DMT は、この受容体に対して作動薬として作用し、高い（ナノモル）結合親和性を示す。

40

【0145】

5-HT₇ 受容体は、神経発生、シナプス形成及び樹状突起棘形成における役割を有する。とりわけ、5-HT₇ 受容体は、学習及び記憶等の中枢プロセス、睡眠調節及び概日リズム、ならびに侵害受容に関連している。

【0146】

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

50

【0147】

視交叉上核は概日時間調整系の中心的ペースメーカーである。視交叉上核は様々な脳領域で概日リズムを調整している。この調整が崩れると、疾患状態、特に睡眠障害を伴う疾患状態が生じることになる。睡眠障害に罹患している患者における安静時機能的結合解析により、視交叉上核とデフォルトモードネットワーク内の領域との間での機能的結合の変調が明らかになった。

【0148】

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

10

【0149】

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

【0150】

本発明者らはさらに、ネットワークの機能的結合の「リセット」及び神経可塑性効果を含む、5-MeO-DMTが及ぼす効果の2つのメディエーターとしての、5-MeO-DMTの5-HT7受容体に対する結合、加えて5-HT1A受容体に対する結合により、認知機能障害、不安、精神運動発達遅滞、否定的思考または社会的／情動的引きこもり等の他の症状または病状に罹患している患者においても、薬効を及ぼすことが可能になると考える。このことは、本明細書で言及される研究において実証された臨床結果によって支持されている。

20

【0151】

5-MeO-DMTの別の特徴は、半減期の短さである。

【0152】

5-MeO-DMTは、主にモノアミンオキシダーゼAが媒介する脱アミノ経路によって不活性化され、シトクロムP450 2D6 (CYP2D6) 酵素によってO-脱メチル化される。

30

【0153】

本発明者らは、5-MeO-DMTの薬物動態特性を調査し、吸入された5-MeO-DMTの迅速な吸収及び分布を認め、最大濃度及び薬理学的効果を投与中及び投与直後に認めた。

【0154】

吸入後の5-MeO-DMTの薬物動態特性を分析すると、血漿中濃度が非常に急速に低下することが示される。投与10分後には既に濃度がCmaxの10%以下に下がっており、2時間後にはCmaxの1%以下となり、3時間後にはもはや5-MeO-DMTは血漿中で検出されない。このことは、試験した全用量範囲(6mg、12mg、18mg)にわたり当てはまる。1～4時間の時間枠内で反復投与しても蓄積は認められなかった。本明細書に開示されるように用量設定を漸増させても蓄積されることがなく、したがって、例えば、投与してから10分、2時間、または3時間後に血漿中濃度が高くなることはない。

40

【0155】

5-MeO-DMTの特性により、本化合物は、双極II型障害等のBD、特に大うつ病エピソードを経験している最中である患者の処置にとりわけ適したものとなる。

【0156】

また、以下でより詳しく述べるように、5-MeO-DMTの特性により、特異的投与計画も可能になる。

【0157】

50

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

【0158】

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

【0159】

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

【0160】

5-MeO-DMTの重水素化形態は、特に、1つ以上の規定の水素位置に重水素が導入されている形態である。

【0161】

5-MeO-DMTの重水素化形態の例としては、限定されないが、1-ジュウテリオ-2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジメチルエタンアミン、1, 1-ジジュウテリオ-2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジメチルエタンアミン、1, 1, 2, 2-テトラジュウテリオ-2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジメチルエタンアミン、及びN, N-ジメチル-2-[5-(トリジュウテリオメトキシ)-1H-インドール-3-イル]エタンアミンが挙げられる。

【0162】

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

【0163】

これらの化合物の調製方法は、当該技術分野において公知である。

【0164】

本発明によれば、5-MeO-DMT重水素化形態の混合物、1つ以上の重水素化形態と非重水素化5-MeO-DMTとの混合物、5-MeO-DMT重水素化形態の薬学的に許容される塩、かかる塩の混合物、加えて、重水素化5-MeO-DMTの塩と非重水素化5-MeO-DMTの塩との混合物も使用され得る。

【0165】

さらに本発明によれば、重水素化5-MeO-DMT及び重水素化5-MeO-DMTの塩は、対応する非重水素化形態の量と等モルの量で使用される。

【0166】

本発明によれば、5-MeO-DMTのプロドラッグ及びかかるプロドラッグの薬学的に許容される塩も使用され得る。このような5-MeO-DMTのプロドラッグは、5-MeO-DMTに代謝性に変換され得る。したがって、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の使用に対する言及がなされる場合、この言及について5-MeO-DMTプロドラッグまたはその塩に置き換えることができる。

【0167】

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

【0168】

好適な有機部分の例は、 $-C(O)OR^1$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CH(R^3)OR^4$ 、 $-C(O)OCH(R^3)OC(O)R^4$ 、 $-C(O)OCH(R^3)OC(O)OR^4$ 、 $-CH(R^3)C(O)R^4$ 、 $-CH(R^3)OC(O)R^4$ 、 $-CH(R^3)OC(O)OR^4$ であり、各 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、独立して水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、またはヘテロアリール

10

20

30

40

50

であり、各アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して置換されているかまたは置換されていない。

【0169】

有機部分の好ましい例は、 $-CH(R^3)OC(O)R^4$ 及び $-C(O)OR^1$ であり、 R^1 、 R^3 、及び R^4 は上記のように定義される。

【0170】

プロドラッグ（とりわけ、上記構造のもの）は、薬学的に許容される塩の形態で使用することもできる。

【0171】

プロドラッグの具体例は、5-MeO-DMTカルボキシイソプロピルバリネート、好ましくは特に、ニトリフルオロ酢酸塩としての塩形態（1-（（S）-2-アミノ-3-メチルブタノイル）オキシ）-2-メチルプロピル3-（2-（ジメチルアミノ）エチル）-5-メトキシ-1H-インドール-1-カルボキシレートニトリフルオロ酢酸塩）及び5-MeO-DMTピバル酸メチル（3-（2-（ジメチルアミノ）エチル）-5-メトキシ-1H-インドール-1-イル）ピバル酸メチル）である。

【0172】

本明細書で述べたプロドラッグの調製方法は、当該技術分野において公知である。

【0173】

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

【0174】

さらに本発明によれば、5-MeO-DMTのプロドラッグ及び5-MeO-DMTのプロドラッグの塩は、対応する非プロドラッグ形態の量と等モルの量で使用される。

【0175】

患者

本発明に従って処置される患者は、免許を有する専門家により、受け入れられている医療行為に従って双極性障害と診断される。診断は、例えば、米国精神医学会より刊行されたDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Fifth Edition（DSM-5）に従ったものであり得る。

【0176】

1つの態様において、患者は双極II型障害と診断される。別の態様において、患者は双極I型障害と診断される。

【0177】

典型的には、双極II型障害と診断されているか、または双極I型障害と診断されているかを問わず、患者は大うつ病エピソードを経験している最中である。

【0178】

目下の大うつ病エピソードの重症度は、Montgomery-Asbergうつ病評価尺度（MADRS）を用いて評価され得る。患者の総スコアは19以上、例えば24以上、特に37以上であり得る。

【0179】

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

【0180】

さらに代替的に、または加えて、患者のハミルトンうつ病評価尺度（HAM-D）総スコアは19、例えば24以上、特に37以上であり得る。

【0181】

患者は治療抵抗性の疾患に罹患している可能性がある。治療抵抗性とは、患者が少なく

10

20

30

40

50

とも2つの適切な治療コースの後に十分な改善を示さなかったことを意味する。特に、患者は、少なくとも2つの適切な治療コースの後に十分な改善を示さず、ここで、2つのコースのうちの少なくとも1つは薬物療法であった。例えば、患者は、少なくとも2つの適切な薬物療法コースの後に十分な改善を示さなかった。少なくとも2つの過去の治療コースは、特に抑うつエピソードの最中に施されたものであった。

【0182】

大うつ病エピソードを有する患者では、本発明に従って処置されると、通常、ヤング躁病評価尺度（Y M R S）総スコアが8以下になる。

【0183】

B Dの処置態様

上で示したように、本発明による処置法は、双極性障害の各種態様に対処するものである。

【0184】

これらには、睡眠障害、精神運動発達遅滞（気力及び活動の低下ならびに意欲の低下）、否定的思考（無価値感、無力感及び絶望感、罪責感）、不安、認知機能障害（集中力及び記憶力の障害）、及び社会的／情動的引きこもりまたは離隔（快感消失、情動的引きこもり及び感情の平板化）が含まれる。

【0185】

また、本処置法は自殺念慮を打ち消すものでもある。またさらに、本処置法によって混合症状（精神病症状、易怒性、不安定性、運動衝動性の亢進、発語の増加、激越）が改善される。

【0186】

双極性障害に罹患している患者の本発明による処置法は、典型的には、上記態様のうちの1つ超に対処するものとなる。本処置法により、典型的には、上記態様のいくつかまたは全てにおいて臨床反応がもたらされ、全体的な改善も同時にもたらされる。

【0187】

本発明によれば、上記態様は、それらが双極性障害とは無関係に（例えば、異なる精神障害との関係において）生じる場合にも処置され得る。臨床反応は、患者が双極性障害と診断されているか否かに関わらず達成され得る。

【0188】

本発明による処置法により、疾患の態様が軽減または消失（あるいは改善または消失）する。本明細書で使用される際、このことは、その態様がB D R S尺度で評価される場合に、少なくとも1点の改善（軽減）があるか、または患者が処置後に完全寛解（消失）の状態にある（すなわち、それぞれの態様はスコア0である）ことを意味する。

【0189】

その態様がM A D R S尺度で評価される場合、少なくとも1点の改善（軽減）があるか、または患者が処置後に完全寛解（消失）の状態にある（すなわち、それぞれの態様はスコア0である）。

【0190】

その態様がB P R S尺度で評価される場合、少なくとも1点の改善（軽減）があるか、または患者が処置後に完全寛解（消失）の状態にある（すなわち、それぞれの態様はスコア1である）。

【0191】

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

【0192】

B Dに罹患している患者における5－M e O－D M Tの臨床応用をさらに支持するため

10

20

30

40

50

に、本発明者らは、精神障害が理由で処置された患者における 5-MeO-DMT の使用に関する臨床データを評価し、双極性障害を有する患者でも通常認められる疾患態様における特定の改善に注目した。特に、本発明者らは、BD の特徴である各種症状及び症状の組み合わせにおける改善に注意した。

【0193】

データは、治療抵抗性の抑うつ (TRD、以下の実施例の節も参照のこと) と診断された患者の処置における 5-MeO-DMT の使用を検討する、最近終了した臨床試験に由来するものである。TRD は BD と異なる病状であるが、以下に詳述するように、本発明者らは、当該試験で得られた特定の臨床所見が BD の治療薬の考案に関連すると判断した。

10

【0194】

当該臨床試験では、5-MeO-DMT が吸入によって投与された (以下の実施例の節でより詳細に記載する)。患者は種々の群に割り付けられた。本発明との関係において興味深いのは、12 mg の単一用量が投与された群及び日内個別化投与計画 (IDR) を受けた群であり、この IDR は、患者が申告した幻覚体験の強さによって推進される 1 日のうちに複数回の漸増用量 (6 mg、12 mg 及び 18 mg) を考慮に入れたものである。

【0195】

集められたデータには、Montgomery-Asberg うつ病評価尺度 (MADRS) 及び簡易精神症状評価尺度 (BPRS) を含むいくつかの尺度を背景にした、処置された患者の評価が含まれる。当該試験の焦点は MADRS スコア全体の改善による治療効果の実証であったが、本発明者らは各種評価尺度を構成する項目に焦点を合わせ、これらのサブスコア項目のいくつかと、BD 患者において特に注目すべき症状として概説した上記の症状との間に共通点があることに気づいた。集められたコホート内の複数の患者が、1 つ以上のこれらのサブスコア項目において有意な改善を示した。この結果は、5-MeO-DMT が BD 患者、特にこれらの症状を呈する BD 患者の処置に適切な化合物であるという、本発明者らの所見を確実にするものである。

20

【0196】

各尺度の具体的なサブスコア項目を以下でより詳しく確認する。これらの項目は、上で概説した BD 関連症状と必ずしも逐語的に一致しないが、本発明者らは、これらの項目とそれらの症状との間に存在する共通点を認識し、これらの項目に対して示された改善は、BDRS 等の BD に特異的な評価尺度内に明示的に含まれている関連症状に対する改善ということになると結論付けた。実際、これらの症状の BD との関連が文献内で支持されているという程度からして、本発明者らは、1 つ以上のこれらの症状の処置における効力により、5-MeO-DMT を用いて処置された BD 患者における全体的な転帰が有意に改善するであろうと結論を下している。

30

【0197】

5-MeO-DMT の投与によって処置することができる双極性障害、特に双極 II 型障害の 1 つの態様は、睡眠障害である。5-MeO-DMT を BD 患者に投与して、当該患者の睡眠の質を改善することができる。

【0198】

Kaplan et al、Gottlieb et al 及びその他が述べているように、双極性障害に罹患している患者において、総睡眠時間の変動 (不眠症 / 過眠症) 及び概日リズム異常を含む睡眠障害が特に認められている。

40

【0199】

さらに、デフォルトモードネットワーク (DMN) と不眠が関連していることが示唆されている (De Havas et al、Nie et al)。本発明者らは、DMN と不眠との関連と、適切な投与及び投薬による 5-MeO-DMT の DMN に対する影響とから、睡眠調節異常が 5-MeO-DMT で処置され得ることが示されると考える。

【0200】

5-MeO-DMT の投与を伴う上述した臨床試験では、とりわけ MADRS の「睡眠

50

減少」項目（不眠症を反映する）が評価された。

【0201】

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

【0202】

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

【0203】

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

【0204】

したがって、特に睡眠障害への関連性がある尺度項目「睡眠減少」のスコアは、著しく改善される。本発明者らは、患者、特にBD等の精神疾患に罹患している患者の睡眠障害を処置するために5-MeO-DMTを使用することができると結論付けている。

【0205】

したがって、本発明によれば、睡眠障害に苦しむ患者を5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩で処置することにより、睡眠障害は軽減または消失する。

【0206】

睡眠障害の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから1日目（例えば、約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目のBDRS睡眠障害項目のスコアにおける改善によって反映される。

【0207】

BDRS睡眠障害項目のスコアにおける改善によって反映されるような睡眠障害の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間後までに生じる。BDRS睡眠障害項目のスコアにおける改善によって反映されるような睡眠障害の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0208】

睡眠障害が睡眠減少である場合、睡眠障害の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから1日目（例えば、約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目のMADRS睡眠減少項目のスコアにおける改善によって反映され得る。

【0209】

MADRS睡眠減少項目のスコアにおける改善によって反映されるような睡眠障害の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間後までに生じる。MADRS睡眠減少項目のスコアにおける改善によって反映されるような睡眠障害の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0210】

患者が睡眠障害に苦しんでいる場合、睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから1日目（例えば、約24時間後）、7日目、14日目及び／または28日目の臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアにおける低下によって反映される。

【0211】

臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの低下によって反映されるような睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間後までに生じる。

【0212】

臨床全般印象度－改善度（CGI-I）スコアまたは患者全般印象度－改善度（PGI-I）スコアにおける、少なくとも「非常に改善した」のスコアによって反映されるような睡眠障害の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間後までに生じる。

【0213】

CGI-Sスコアの低下により、またはCGI-IスコアもしくはPGI-Iスコアにおける少なくとも「非常に改善した」のスコアにより反映されるような睡眠障害の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0214】

上で示したように、睡眠障害はBDRSの項目である。睡眠障害はさらにBDの他の態様にも影響を及ぼすので、本発明者らは、MADRSの「睡眠減少」項目のスコアで認められた改善は、BDRS尺度の「睡眠障害」項目のスコアにおける関連した改善をもたらすだけでなく、BDRSスコアの全体的な改善にさらに寄与することになると結論付けている。

【0215】

患者が睡眠障害に苦しんでいる場合、睡眠障害の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから1日目（例えば、約24時間後）、7日目、14日目及び／または28日目のピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）総合スコアにおける改善によって反映され、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点から評価時点までにわたる。

【0216】

患者が睡眠障害に苦しんでいる場合、ピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）総合スコアにおける改善によって反映されるような睡眠障害の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間後までに生じ、想起期間は、最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点から評価時点までにわたる。PSQIのスコアにおける改善によって反映されるような睡眠障害の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0217】

5-MeO-DMTの投与によって処置することができる双極性障害、特に双極II型障害の別の態様は、精神運動発達遅滞（すなわち、気力及び活動の低下と意欲の低下との組み合わせ）である。精神運動発達遅滞は、個人における思考の鈍化及び身体運動の低下を伴う。精神運動障害は、身体的及び感情的反応の目に見える鈍化を引き起こし得る。精神運動発達遅滞は、双極性障害に罹患している患者において認められている。5-MeO-DMTをBD患者に投与して、当該患者における精神運動発達遅滞を軽減または消失させる（すなわち、気力及び活動の低下ならびに意欲の低下を打ち消す）ことができる。

【0218】

5-MeO-DMTの投与を伴う上述した臨床試験では、とりわけMADRSの「制止

10

20

30

40

50

」項目が評価された。

【0219】

「制止」は、日常的な活動を始めるのが困難なこと、または開始し実行するのが遅いことを示す。

【0220】

スコア0は、何かを始めることにほとんど何の困難もなく、緩慢さはないことを意味する。患者が活動を始めることが困難である場合、スコア2が割り当てられる。スコア4は、いつも行っている簡単な活動を始めることが困難で、実行に努力を要することを意味する。まったくの制止、援助がないと何もできない患者の場合、スコア6が割り当てられる。

10

【0221】

このMADRS尺度の項目は、特に精神運動発達遅滞（すなわち、気力及び活動の低下ならびに意欲の低下）への関連性がある。

【0222】

個別化投与計画を受けている試験群の全患者8例にわたるMADRS「制止」項目のスコアを集計すると、ベースラインが27であった。

【0223】

2時間後にはスコアが10に低下し、これは17点または63%の改善に相当する。処置後1日目にはスコアが5に低下し、これは22点または81%の改善に相当する。処置後7日目にはスコアが3に低下し、これは24点または89%の改善に相当する。

20

【0224】

12mg群の全患者4例にわたるMADRS「制止」項目のスコアを集計すると、ベースラインが16であった。2時間後にはスコアが10に低下し、これは6点または38%の改善に相当する。処置後1日目にはスコアが0に低下し、これは16点または100%の改善に相当する。処置後7日目にはスコアが3に低下し、これは13点または81%の改善に相当する。

【0225】

したがって、特に精神運動発達遅滞への関連性がある尺度項目「制止」のスコアは、著しく改善される。本発明者らは、患者、特にBD等の精神疾患に罹患している患者の精神運動発達遅滞を処置する（すなわち、気力及び活動の低下ならびに意欲の低下を打ち消す）ために5-MeO-DMTを使用することができると結論付けている。

30

【0226】

したがって、本発明によれば、精神運動発達遅滞に苦しむ患者を処置することにより、精神運動発達遅滞は軽減または消失する。処置により、気力及び活動の低下及び／または意欲の低下が改善または消失する。

【0227】

精神運動発達遅滞の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後、1日目（例えば、約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目のBDRS気力及び活動の低下及び／または意欲の低下項目のスコアにおける改善によって反映され得る。

40

【0228】

BDRS気力及び活動の低下及び／または意欲の低下項目のスコアにおける改善によって反映されるような精神運動発達遅滞の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる。BDRS気力及び活動の低下及び／または意欲の低下項目のスコアにおける改善によって反映されるような精神運動発達遅滞の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0229】

代替的にまたは追加的に、精神運動発達遅滞の軽減または消失は、5-MeO-DMT

50

またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後、1日目（例えば、約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目のMADRS制止項目のスコアにおける改善によって反映され得る。

【0230】

MADRS制止項目のスコアにおける改善によって反映されるような精神運動発達遅滞の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる。MADRS制止項目のスコアにおける改善によって反映されるような精神運動発達遅滞の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

10

【0231】

患者が精神運動発達遅滞に苦しんでいる場合、精神運動発達遅滞の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後、1日目（例えば、約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目の臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアにおける低下によって反映される。

【0232】

臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの低下によって反映されるような精神運動発達遅滞の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる。

【0233】

臨床全般印象度－改善度（CGI-I）スコアまたは患者全般印象度－改善度（PGI-I）スコアにおける、少なくとも「非常に改善した」のスコアによって反映されるような精神運動発達遅滞の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる。

20

【0234】

CGI-Sスコアの低下により、またはCGI-IスコアもしくはPGI-Iスコアにおける少なくとも「非常に改善した」のスコアにより反映されるような精神運動発達遅滞の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

30

【0235】

上で示したように、「気力及び活動の低下」及び「意欲の低下」はBDRSの項目である。精神運動発達遅滞はさらにBDの他の態様にも影響を及ぼすので、本発明者らは、MADRSの「制止」項目のスコアで認められた改善は、BDRS尺度の「気力及び活動の低下」及び／または「意欲の低下」項目のスコアにおける関連した改善をもたらすだけでなく、BDRSスコアの全体的な改善にさらに寄与することになると結論付けている。

【0236】

5-MeO-DMTの投与によって処置することができる双極性障害、特に双極II型障害のさらなる態様は、否定的思考である。この否定的思考には、無価値のように感じる、無力及び絶望の感覚、ならびに罪責の感覚が含まれる。5-MeO-DMTをBD患者に投与して、当該患者におけるこのような症状を軽減または消失させることができる。

40

【0237】

双極性障害に罹患している患者において、悲観、無価値のように感じる、ならびに無力及び絶望の感覚等の症状が認められている。またBD患者は、MDD患者と比較して、病的、過剰または不適切な罪責の感覚に陥りやすいと報告されている。

【0238】

本明細書では、これらの症状を否定的思考としてまとめている。

【0239】

特にこのBD態様への関連性があるMADRS尺度項目は「悲観的思考」であり、悲観

50

的思考は罪業念慮、劣等感、自責感、罪悪感、悔恨及び破滅感を示すものである。

【0240】

悲観的思考はない場合、スコア0が割り当てられる。失敗、自責あるいは自己卑下に関する動揺性のある場合、スコアは2である。スコアは、持続的な自責、あるいは明白だが了解可能な罪業念慮や罪悪感、加えて患者が将来に対してますます悲観的であることを意味する。破滅や悔恨あるいは償いようのない罪悪に関する妄想及び不合理で揺るぎない自責がある場合、スコア6が割り当てられる。

【0241】

個別化投与計画を受けている試験群の全患者8例にわたるMADRS「悲観的思考」項目のスコアを集計すると、ベースラインが28であった。

10

【0242】

2時間後にはスコアが7に低下し、これは21点または75%の改善に相当する。処置後1日目にはスコアが4に低下し、これは24点または86%の改善に相当する。処置後7日目にはスコアが3に低下し、これは25点または89%の改善に相当する。

【0243】

12mg群の全患者4例にわたるMADRS「悲観的思考」項目のスコアを集計すると、ベースラインが16であった。2時間後にはスコアが8に低下し、これは8点または50%の改善に相当する。処置後1日目にはスコアが7に低下し、これは9点または56%の改善に相当する。

【0244】

20

処置後7日目にはスコアが8に低下し、これは8点または50%の改善に相当する。

【0245】

特に罪責感への関連性があるBPRS項目は、「罪責感」である。この項目は、過去の行動についての過剰なこだわりまたは自責感に関する。あり得るスコアは以下の通りである。

1－罪責感はない。

2－ごく軽度。誰かを失望させたことまたは何かに失敗したことにこだわっているが、気を取られてはいない。他の事柄に容易に思考を移すことができる。

3－軽度。誰かを失望させたことまたは何かに失敗したことにこだわっており、若干気を取られている。他人に罪責感を表明する傾向がある。

30

4－中等度。罪責感、間違ったことをしたこと、何かをしたことやし損なったことで他人を傷つけたことに不相応に気を取られているが、直ちに他のことに注意を向けることができる。

5－やや重度。罪責感、誰かを失望させたことまたは何かに失敗したことに気を取られており、他のことに注意を向けることはできるが、ただ多大な努力を要する。妄想性ではない。

6－重度。妄想性の罪責感、または事情に対し大いに不相応である不合理な自責。中等度に気を取られている。

7－最重度。妄想性の罪責感、または事情に対し著しく不相応である不合理な自責。本人は罪責感に非常に気を取られており、他人に開示したり、妄想に基づいて行動したりする可能性がある。

40

【0246】

個別化投与計画を受けている試験群の全患者8例にわたるBPRS「罪責感」項目のスコアを集計すると、ベースラインが34であった。

【0247】

3時間後にはスコアが14に低下し、これは20点または59%の改善に相当する。処置後1日目にはスコアが11に低下し、これは23点または68%の改善に相当する。処置後7日目にはスコアが10に低下し、これは24点または71%の改善に相当する。

【0248】

12mg群の全患者4例にわたるBPRS「罪責感」項目のスコアを集計すると、ベー

50

スラインが18であった。

【0249】

3時間後にはスコアが9に低下し、これは9点または50%の改善に相当する。処置後1日目にはスコアが5に低下し、これは13点または72%の改善に相当する。処置後7日目にはスコアが5に低下し、これは13点または72%の改善に相当する。

【0250】

したがって、特に否定的思考への関連性があるMADRS尺度項目「悲観的思考」のスコアは著しく改善され、BPRS項目「罪責感」のスコアも同様に著しく改善される。本発明者らは、患者、特にBD等の精神疾患に罹患している患者の否定的思考を処置するために5-MeO-DMTを使用することができると結論付けている。

10

【0251】

したがって、本発明によれば、否定的思考に苦しむ患者を処置することにより、否定的思考は軽減または消失する。処置により、無価値のように感じる事、無力及び絶望の感覚、及び／または罪責の感覚は軽減または消失する。

【0252】

否定的思考の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後、1日目（例えば、約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目のBDRS無価値感、無力感及び絶望感、及び／または罪責感項目のスコアにおける改善によって反映され得る。

【0253】

20

BDRS無価値感、無力感及び絶望感、及び／または罪責感項目のスコアにおける改善によって反映されるような否定的思考の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる。BDRS無価値感、無力感及び絶望感、及び／または罪責感項目のスコアにおける改善によって反映されるような否定的思考の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0254】

代替的にまたは追加的に、否定的思考の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後、1日目（例えば、約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目のMADRS悲観的思考項目のスコアにおける改善によって反映され得る。

30

【0255】

MADRS悲観的思考項目のスコアにおける改善によって反映されるような否定的思考の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる。MADRS悲観的思考項目のスコアにおける改善によって反映されるような否定的思考の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0256】

40

代替的にまたは追加的に、否定的思考の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後、1日目（例えば、約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目のBPRS罪責感項目のスコアにおける改善によって反映され得る。

【0257】

BPRS罪責感項目のスコアにおける改善によって反映されるような否定的思考の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる。BPRS罪責感項目のスコアにおける改善によって反映されるような否定的思考の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日

50

後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0258】

患者が否定的思考に苦しんでいる場合、否定的思考の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後、1日目（例えば、約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目の臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアにおける低下によって反映される。

【0259】

臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの低下によって反映されるような否定的思考の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる。

【0260】

臨床全般印象度－改善度（CGI-I）スコアまたは患者全般印象度－改善度（PGI-I）スコアにおける、少なくとも「非常に改善した」のスコアによって評価されるような否定的思考の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる。

【0261】

CGI-Sスコアの低下により、またはCGI-IスコアもしくはPGI-Iスコアにおける少なくとも「非常に改善した」のスコアにより反映されるような否定的思考の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0262】

上で示したように、無力感及び絶望感、無価値感、ならびに罪責感はBDRSの項目である。否定的思考はさらにBDの他の態様にも影響を及ぼすので、本発明者らは、MADRSの「悲観的思考」項目及びBPRSの「罪責感」項目のスコアで認められた改善は、BDRS尺度の「無価値感」、「無力感及び絶望感」及び／または「罪責感」項目のスコアにおける相関した改善をもたらすだけでなく、BDRSスコアの全体的な改善にさらに寄与することになると結論付けている。例えば、BDRSの「精神病症状」項目には、強い罪責の感覚が寄与因子として含まれている。

【0263】

5-MeO-DMTの投与によって処置することができる双極性障害、特に双極II型障害のさらなる態様は、不安である。5-MeO-DMTをBD患者に投与して、当該患者における不安感を軽減または消失させることができる。

【0264】

特に不安への関連性があるBPRS項目は、「不安」である。この項目は、報告された憂慮、緊張、恐れ、パニックまたは心配に関する。あり得るスコアは以下の通りである。

1－不安はない。

2－ごく軽度。ほとんどの健常者にとっての通常よりも多く生じる心配または稀な心配による若干の不快感を報告する。

3－軽度。頻繁に心配しているが、直ちに他のことに注意を向けることができる。

4－中等度。ほとんどの時間で心配しており、容易に他のことに注意を向けることができないが、機能に障害はないか、または時おり自律神経性の不安を伴うが機能に障害はない。

5－やや重度。自律神経性の不安を伴う期間が毎日ではないが頻繁にあるか、または機能の一部の領域が不安や心配によって損なわれている。

6－重度。自律神経性の不安が1日中持続することはないが毎日伴うか、または機能の多くの領域が不安や絶え間ない心配によって損なわれている。

7－最重度。自律神経性の不安が1日中持続して伴うか、または機能のほとんどの領域が不安や絶え間ない心配によって損なわれている。

【0265】

個別化投与計画を受けている試験群の全患者 8 例にわたる B P R S 「不安」項目のスコアを集計すると、ベースラインが 37 であった。

【0266】

3 時間後にはスコアが 19 に低下し、これは 18 点または 49 % の改善に相当する。処置後 1 日目にはスコアが 16 に低下し、これは 21 点または 57 % の改善に相当する。処置後 7 日目にはスコアが 17 に低下し、これは 20 点または 54 % の改善に相当する。

【0267】

12 mg 群の全患者 4 例にわたる B P R S 「不安」項目のスコアを集計すると、ベースラインが 25 であった。

【0268】

3 時間後にはスコアが 11 に低下し、これは 14 点または 56 % の改善に相当する。処置後 1 日目にはスコアが 6 に低下し、これは 19 点または 76 % の改善に相当する。処置後 7 日目にはスコアが 6 に低下し、これは 19 点または 76 % の改善に相当する。

【0269】

本発明者らは、患者、特に B D 等の精神疾患に罹患している患者の不安を処置するために 5-MeO-DMT を使用することができると結論付けている。

【0270】

したがって、本発明によれば、不安に苦しむ患者を処置することにより、不安は軽減または消失する。

【0271】

不安の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから 2 時間後、1 日目（例えば、約 24 時間後）、7 日目、14 日目、及び／または 28 日目の B D R S 不安項目における改善によって反映され得る。

【0272】

B D R S 不安項目における改善によって反映されるような不安の軽減または消失は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約 2 時間後までに生じる。B D R S 不安項目における改善によって反映されるような不安の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも 6 日後まで、特に少なくとも 14 日後まで、より好ましくは少なくとも 28 日後まで持続する。

【0273】

代替的にまたは追加的に、不安の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約 2 時間後、1 日目（例えば、約 24 時間後）、7 日目、14 日目、及び／または 28 日目の B P R S 不安項目における改善によって反映され得る。

【0274】

B P R S 不安項目における改善によって反映されるような不安の軽減または消失は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約 2 時間後までに生じる。B P R S 不安項目における改善によって反映されるような不安の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも 6 日後まで、特に少なくとも 14 日後まで、より好ましくは少なくとも 28 日後まで持続する。

【0275】

患者が不安に苦しんでいる場合、不安の改善は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約 2 時間後、1 日目（例えば、約 24 時間後）、7 日目、14 日目、及び／または 28 日目の臨床全般印象度－重症度（C G I－S）スコアにおける低下によって反映される。

【0276】

臨床全般印象度－重症度（C G I－S）スコアの低下によって反映されるような不安の改善は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約 2

10

20

30

40

50

時間後までに生じる。

【0277】

臨床全般印象度－改善度（C G I－I）スコアまたは患者全般印象度－改善度（P G I－I）スコアにおける、少なくとも「非常に改善した」のスコアによって反映されるような不安の改善は、好ましくは、5－Me O－DM Tまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる。

【0278】

C G I－Sスコアの低下により、またはC G I－IスコアもしくはP G I－Iスコアにおける少なくとも「非常に改善した」のスコアにより反映されるような不安の改善は、好ましくは、5－Me O－DM Tまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0279】

上で示したように、「不安」はB D R Sの項目である。不安はさらにB Dの他の態様にも影響を及ぼすので、本発明者らは、B P R Sの「不安」項目で認められた改善は、B D R S尺度の「不安」項目における関連した改善をもたらすだけでなく、B D R Sスコアの全体的な改善にさらに寄与することになると結論付けている。

【0280】

5－Me O－DM Tの投与によって処置することができる双極性障害、特に双極I I型障害のさらなる態様は、認知機能障害、特に集中困難である。5－Me O－DM TをB D患者に投与して、当該患者における認知機能障害、特に集中困難を軽減または消失させることができる。

【0281】

双極性うつ病患者は記憶及び実行機能の領域で障害を示し、双極性うつ病対象では、単極性うつ病対象と比較して、実行機能がよくないといういくつかのエビデンスがある。加えて、双極性患者は、当該患者の精神運動発達遅滞に認知の要素があるとして報告されている。

【0282】

特に集中力及び記憶力の障害への関連性があるM A D R S項目は、「集中困難」である。

【0283】

この項目は、自分の考えをまとめることの困難さを示し、さらには集中力の欠如を示す。患者が無理せず集中する場合は、スコアは0である。時おり自分の考えをまとめることが困難である場合、スコアは2である。集中したり考え続けることが困難で、読んだり会話を続ける力が低下している場合、スコア4が割り当てられる。患者が本を読んだり会話することが非常に困難である場合、スコアは6である。

【0284】

個別化投与計画を受けている試験群の全患者8例にわたるM A D R S「集中困難」項目のスコアを集計すると、ベースラインが30であった。

【0285】

2時間後にはスコアが11に低下し、これは19点または63%の改善に相当する。処置後1日目にはスコアが1に低下し、これは29点または97%の改善に相当する。処置後7日目にはスコアが9に低下し、これは21点または70%の改善に相当する。

【0286】

12mg群の全患者4例にわたるM A D R S「集中困難」項目のスコアを集計すると、ベースラインが16であった。

【0287】

2時間後にはスコアが7に低下し、これは9点または56%の改善に相当する。処置後1日目にはスコアが2に低下し、これは14点または88%の改善に相当する。処置後7日目にはスコアが3に低下し、これは13点または81%の改善に相当する。

【0288】

したがって、特に集中力及び記憶力の障害への関連性がある尺度項目のスコアは、著しく改善される。本発明者らは、患者、特にBD等の精神疾患に罹患している患者の集中力及び記憶力の障害を処置するために5-MeO-DMTを使用することができると結論付けている。

【0289】

したがって、本発明によれば、認知機能障害に苦しむ患者を処置することにより、認知機能障害は軽減または消失する。処置により、集中力及び記憶力の障害が軽減または消失する。

【0290】

認知機能障害の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後、1日目（例えば、約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目のBDRS集中力及び記憶力の障害項目のスコアにおける改善によって反映され得る。

【0291】

BDRS集中力及び記憶力の障害項目のスコアにおける改善によって反映されるような認知機能障害の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる。BDRS集中力及び記憶力の障害項目のスコアにおける改善によって反映されるような認知機能障害の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0292】

代替的にまたは追加的に、認知機能障害の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後、1日目（例えば、約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目のMADRS集中困難項目のスコアにおける改善によって反映され得る。

【0293】

MADRS集中困難項目のスコアにおける改善によって反映されるような認知機能障害の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる。MADRS集中困難項目のスコアにおける改善によって反映されるような認知機能障害の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0294】

患者が認知機能障害に苦しんでいる場合、認知機能障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後、1日目（例えば、約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目の臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアにおける低下によって反映される。

【0295】

臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの低下によって反映されるような認知機能障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる。

【0296】

臨床全般印象度－改善度（CGI-I）スコアまたは患者全般印象度－改善度（PGI-I）スコアにおける、少なくとも「非常に改善した」のスコアによって評価されるような認知機能障害の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる。

【0297】

CGI-Sスコアの低下により、またはCGI-IスコアもしくはPGI-Iスコアに

10

20

30

40

50

おける少なくとも「非常に改善した」のスコアにより反映されるような認知機能障害の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

【0298】

上で示したように、「集中力及び記憶力の障害」はBDRSの項目である。集中力及び記憶力の障害はさらにBDの他の態様にも影響を及ぼすので、本発明者らは、MADRSの「集中困難」項目のスコアで認められた改善は、BDRS尺度の「集中力及び記憶力の障害」項目のスコアにおける関連した改善をもたらすだけでなく、BDRSスコアの全体的な改善にさらに寄与することになると結論付けている。

10

【0299】

5-MeO-DMTの投与によって処置することができる双極性障害、特に双極II型障害のさらなる態様は、社会的／情動的引きこもりまたは離隔であり、その症状には、快感消失、情動的引きこもり及び感情喪失が含まれる。5-MeO-DMTをBD患者に投与して、当該患者における社会的／情動的引きこもりまたは離隔を軽減または消失させることができる。

【0300】

快感消失（快感を経験できないこと）は、双極性障害の重要な症状として認められている。

20

【0301】

特に社会的／情動的引きこもりまたは離隔への関連性がある尺度項目は、「感情を持っていないこと」、「情動的引きこもり」及び「情動の平板化」である。最初の項目はMADRSから取られ、後の2項目はBPRSに示されている。

【0302】

MADRSの「感情を持っていないこと」という項目は、周囲への、あるいは通常は楽しい活動への興味の減退の自覚を示す。周囲の状況や人に対し、適切な感情を持って反応する能力が減退している。

【0303】

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

30

【0304】

BPRSの情動的引きこもりという項目は、面接状況において感情的に関係をもつ患者の能力の欠如に関する。あり得るスコアは以下の通りである。

1－情動的引きこもりなし。

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

40

3－軽度。感情的関わり合いの欠如は、意見を返せないのが目立つこと、気を取られているように見えること、または温かみに欠けることによって示されるが、話を振られると面接者に反応する。

4－中等度。本人の反応がそっけない、目を合わせない、面接者が聞いているか気にしているように見えない、または精神病性の内容に夢中になっている可能性があるため、面接の大半で感情的接触が存在しない。

5－やや重度。「4」と同様であるが、面接の大部分で感情的接触が存在しない。

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

50

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

【0305】

BPRSの情動の平板化という項目は、顔、声、及び身振りの感情表現の幅が制限されていることだけでなく、苦痛を伴う話題について話し合っている時でさえ、著しく無関心または平坦であることに関する。あり得るスコアは以下の通りである。

1－情動の平板化はない。

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

3－軽度。全体的な感情の幅が縮小している、抑えられている、または遠慮がちであり、自発的かつ適切な情動反応が多くない。声の調子がやや単調である。

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

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

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

7－最重度。感情の幅または感情表出が実質的になく、動きが堅い。全ての時間、声の調子が単調である。

【0306】

個別化投与計画を受けている試験群の全患者8例にわたるMADRS「感情を持てないこと」項目のスコアを集計すると、ベースラインが36であった。

【0307】

2時間後にはスコアが12に低下し、これは24点または67%の改善に相当する。処置後1日目にはスコアが2に低下し、これは34点または94%の改善に相当する。処置後7日目にはスコアが6に低下し、これは30点または83%の改善に相当する。

【0308】

BPRS「情動的引きこもり」項目のスコアを集計すると、ベースラインが13であった。

【0309】

3時間後にはスコアが8に低下し、これは5点または38%の改善に相当する。処置後1日目にはスコアが8に低下し、これは5点または38%の改善に相当する。処置後7日目にはスコアが8に低下し、これは5点または38%の改善に相当する。

【0310】

BPRS「情動の平板化」項目のスコアを集計すると、ベースラインが15であった。

【0311】

3時間後にはスコアが11に低下し、これは4点または27%の改善に相当する。処置後1日目にはスコアが8に低下し、これは7点または47%の改善に相当する。処置後7日目にはスコアが8に低下し、これは7点または47%の改善に相当する。

【0312】

12mg群の全患者4例にわたるMADRS「感情を持てないこと」項目のスコアを集計すると、ベースラインが16であった。

【0313】

2時間後にはスコアが9に低下し、これは7点または44%の改善に相当する。処置後1日目にはスコアが1に低下し、これは15点または94%の改善に相当する。処置後7日目にはスコアが1に低下し、これは15点または94%の改善に相当する。

【0314】

12mg群のBPRS「情動的引きこもり」項目のスコアを集計すると、ベースラインが13であった。

【0315】

3時間後にはスコアが11に低下し、これは2点または15%の改善に相当する。処置後1日目にはスコアが8に低下し、これは5点または38%の改善に相当する。処置後7日目にはスコアが6に低下し、これは7点または54%の改善に相当する。

【0316】

12mg群のBPRS「情動の平板化」項目のスコアを集計すると、ベースラインが11であった。

【0317】

3時間後にはスコアが8に低下し、これは3点または27%の改善に相当する。処置後1日目にはスコアが6に低下し、これは5点または45%の改善に相当する。処置後7日目にはスコアが5に低下し、これは6点または55%の改善に相当する。

【0318】

したがって、特に社会的／情動的引きこもりまたは離隔への関連性がある尺度項目、すなわち、MADRS項目「感情を持てないこと」、BPRS項目「情動的引きこもり」及びBPRS項目「情動の平板化」のスコアは、著しく改善される。本発明者らは、患者、特にBD等の精神疾患に罹患している患者の社会的／情動的引きこもりまたは離隔を処置するために、すなわち、「社会的関与の減少」、「快感消失」及び／または「感情の平板化」を打ち消すために、5-MeO-DMTを使用することができると結論付けている。

【0319】

したがって、本発明によれば、社会的／情動的引きこもりまたは離隔に苦しむ患者を処置することにより、社会的／情動的引きこもりまたは離隔は軽減または消失する。処置により、快感消失、情動的引きこもり及び感情の平板化のうちの少なくとも1つが軽減または消失する。

【0320】

社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後、1日目（例えば、約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目のBDRS快感消失、情動的引きこもり及び／または感情の平板化項目のスコアにおける改善によって反映される。

【0321】

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

【0322】

代替的にまたは追加的に、社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後、1日目（例えば、約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目のMADRS感情を持てないこと項目のスコアにおける改善によって反映される。

【0323】

MADRS感情を持てないこと項目のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる。MADRS感情を持てないこと項目のスコアにおける改善によって反映されるような社会的／情動的引きこ

10

20

30

40

50

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

【0324】

代替的にまたは追加的に、社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後、1日目（例えば、約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目のBPRS情動的引きこもり項目のスコアにおける改善によって反映される。

【0325】

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

【0326】

代替的にまたは追加的に、社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後、1日目（例えば、約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目のBPRS情動の平板化項目のスコアにおける改善によって反映される。

【0327】

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

【0328】

患者が社会的／情動的引きこもりまたは離隔に苦しんでいる場合、社会的／情動的引きこもりまたは離隔の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後、1日目（例えば、約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目の臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアにおける低下によって反映される。

【0329】

臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの低下によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる。

【0330】

臨床全般印象度－改善度（CGI-I）スコアまたは患者全般印象度－改善度（PGI-I）スコアにおける、少なくとも「非常に改善した」のスコアによって評価されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる。

【0331】

CGI-Sの低下により、またはCGI-IスコアもしくはPGI-Iスコアにおける少なくとも「非常に改善した」のスコアにより反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

10

20

30

40

50

【0332】

上で示したように、「社会的関与の減少」、「快感消失」及び「感情の平板化」はBDRSの項目である。社会的／情動的引きこもりまたは離隔はさらにBDの他の態様にも影響を及ぼすので、本発明者らは、MADRSの「感情を持ってないこと」項目のスコアならびにBPRSの「情動的引きこもり」及び「情動の平板化」のスコアで認められた改善は、BDRS尺度の「社会的関与の減少」、「快感消失」及び／または「感情の平板化」項目のスコアにおける関連した改善をもたらすだけでなく、BDRSスコアの全体的な改善にさらに寄与することになると結論付けている。

【0333】

5-MeO-DMTの投与によって処置することができる双極性障害、特に双極II型障害のさらなる態様は、自殺念慮である。5-MeO-DMTをBD患者に投与して、当該患者における自殺念慮を軽減または消失させることができる。

10

【0334】

5-MeO-DMTの投与を伴う上述した臨床試験では、とりわけMADRSの「自殺思考」項目が評価された。

【0335】

「自殺思考」は、生きる意味がない、自然に死ぬのならいつでもかまわないという感じ、自殺思考、及び／または自殺の準備を示す。自殺企図そのもので本MADRS項目の評価が影響されてはならない。

【0336】

スコア0は、患者が人生を楽しんでいることを意味する。患者が人生に飽きている、及び／またはごく一時的な自殺思考のみを有する場合、スコア2が割り当てられる。スコア4は、患者が死んだほうがましと考えたりする、自殺思考がしばしばあり、自殺は1つのあり得る解決法と考えられているが、患者には特別の計画または意図はないことを意味する。患者には自殺しようとする明確な計画がある、及び／または患者が自殺の積極的な準備をしている場合、スコア6が割り当てられる。

20

【0337】

このMADRS尺度の項目は、特に自殺念慮への関連性がある。

【0338】

個別化投与計画を受けている試験群の全患者8例にわたるMADRS「自殺思考」項目のスコアを集計すると、ベースラインが11であった。

30

【0339】

2時間後にはスコアが3に低下し、これは8点または73%の改善に相当する。処置後1日目にはスコアが1に低下し、これは10点または91%の改善に相当する。処置後7日目にはスコアが3に低下し、これは8点または73%の改善に相当する。

【0340】

12mg群の全患者4例にわたるMADRS「自殺思考」項目のスコアを集計すると、ベースラインが8であった。

【0341】

2時間後にはスコアが3に低下し、これは5点または63%の改善に相当する。処置後1日目にはスコアが5に低下し、これは3点または38%の改善に相当する。処置後7日目にはスコアが7に低下し、これは1点または13%の改善に相当する。

40

【0342】

したがって、特に自殺念慮への関連性がある尺度項目「自殺思考」のスコアは、少なくとも個別化投与計画での患者において著しく改善される。本発明者らは、患者、特にBD等の精神疾患に罹患している患者の自殺念慮を処置するために5-MeO-DMTを使用することができることを結論付けている。

【0343】

したがって、本発明によれば、自殺念慮に苦しむ患者を処置することにより、自殺念慮が軽減または消失する。

50

【0344】

自殺念慮の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後、1日目（例えば、約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目のBDRS自殺念慮項目のスコアにおける改善によって反映され得る。

【0345】

BDRS自殺念慮項目のスコアにおける改善によって反映されるような自殺念慮の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる。BDRS自殺念慮項目のスコアにおける改善によって反映されるような自殺念慮の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

10

【0346】

代替的にまたは追加的に、自殺念慮の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後、1日目（例えば、約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目のMADRS自殺思考項目のスコアにおける改善によって反映され得る。

【0347】

MADRS自殺思考項目のスコアにおける改善によって反映されるような自殺念慮の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる。MADRS自殺思考項目のスコアにおける改善によって反映されるような自殺念慮の軽減または消失は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

20

【0348】

患者が自殺念慮に苦しんでいる場合、自殺念慮の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後、1日目（例えば、約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目の臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアにおける低下によって反映される。

【0349】

臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの低下によって反映されるような自殺念慮の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる。

30

【0350】

臨床全般印象度－改善度（CGI-I）スコアまたは患者全般印象度－改善度（PGI-I）スコアにおける、少なくとも「非常に改善した」のスコアによって評価されるような自殺念慮の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる。

【0351】

CGI-Sスコアの低下により、またはCGI-IスコアもしくはPGI-Iスコアにおける少なくとも「非常に改善した」のスコアにより評価されるような自殺念慮の改善は、好ましくは、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで、特に少なくとも14日後まで、より好ましくは少なくとも28日後まで持続する。

40

【0352】

上で示したように、自殺念慮はBDRSの項目である。自殺念慮はさらにBDの他の態様にも影響を及ぼすので、本発明者らは、MADRSの「自殺思考」項目のスコアで認められた改善は、BDRS尺度の「自殺念慮」項目のスコアにおける関連した改善をもたらすだけでなく、BDRSスコアの全体的な改善にさらに寄与することになると結論付けている。

50

【0353】

5-MeO-DMTの投与によって処置することができる双極性障害、特に双極ⅠⅡ型障害のさらなる態様は、患者が上述の抑うつ症状を呈するが、精神病症状、易怒性、不安定性、運動衝動性の亢進、発語の増加、及び激越等の症状も示し得る、混ざり合った特徴を有するエピソードである。こうした追加症状への関連性があるMADRS項目としては、易怒性及び激越に関連し得る内的緊張（IDRコホートで観察された2時間後の改善58%、1日目の改善77%、7日目の改善54%、12mgコホートで観察された2時間後の改善85%、1日目の改善77%、7日目の改善62%）、精神病症状（悲観、罪責感または妄想に反映される）に関連し得る悲観的思考（罪責の感覚または破滅の妄想に反映される）、及び発語の増加（他の要因の中で特に転導性に反映される）に関連し得る集中困難が挙げられる。さらに、BPRS「罪責感」項目は、精神病症状に関連し得、BPRS「緊張」項目（IDRコホートで観察された3時間後及び1日目の改善31%ならびに7日目の改善38%、12mgコホートで観察された3時間後の改善36%ならびに1日目及び7日目の改善57%）は、易怒性及び激越に関連し得る。

10

【0354】

BDの1つ以上の態様における改善は、全体的な改善にもつながる。好ましくは、処置によって寛解に至る。

【0355】

抑うつ症状の寛解は、10以下のMADRSスコアによって反映され得、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに得られ、1日目（例えば、約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目に認められる。

20

【0356】

抑うつ症状の寛解は、10以下のBDRSスコアによって反映され得、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに得られ、1日目（例えば、約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目に認められる。

【0357】

さらに代替的に、または加えて、抑うつ症状の寛解は、7以下のHAM-Dスコアによって反映され得、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに得られ、1日目（例えば、約24時間後）、7日目、14日目、及び／または28日目に認められる。

30

【0358】

本発明は特に、軽躁病または躁病を誘発することのない、BD患者における抑うつ処置法を提供するものである。好ましくは、本発明の処置法により、患者が軽躁病エピソードまたは躁病エピソードを発症するリスクが軽減または消失する。

【0359】

治療により発現する躁病または軽躁病（TEM）のリスクは、臨床試験のデザインに重要な要因であり、双極性障害の処置に関する重大な制限である。

【0360】

本発明者らは、本発明による5-MeO-DMTでの処置法により、化合物それ自体及びそれが投与される様式に関連するいくつかの因子に起因して、TEMのリスクが軽減及び／または消失すると結論付けている。

40

【0361】

TEMと関連して報告されている精神活性物質は、DMT、アヤワスカ（DMT及びMAO阻害剤含有）、シロシビン及びLSDである。これらの物質は、数分間にわたって蓄積され、数時間持続する精神活性状態を誘発するものであり、この精神活性状態には、肯定的及び／または否定的な感情体験が生じる機会が十分にある中で、その状態自体に使用者がはまり込む段階が含まれる。この遅延性の経験時間帯により、躁病を引き起こすイベントの出現機会が増加する。

50

【0362】

対照的に、5-MeO-DMTでは効果の発現が急速であり（ほんの数秒）、持続時間は通常30分未満である。これにより、短期ではあるが強烈な体験がもたらされ、患者の経験時間帯は限定されたものになる。

【0363】

さらに、5-MeO-DMTの精神活性期の性質は、自我溶解または自己喪失をもたらすという、前述の精神活性物質で報告されている性質とは質的に異なっており、先にTEMと関連づけた物質の使用に伴う体験に認知的にはまり込む感覚はない。本発明者らは、深く強烈な5-MeO-DMT体験により、躁病または軽躁病を引き起こすリスクが有意に軽減すると結論付けている。

10

【0364】

前述した他の精神活性化合物と比較して5-MeO-DMTは、5-HT1A受容体に対する親和性が高まっており、強力な作動薬として作用する。それに対して、こうした他の化合物の効果は、主に5-HT2A受容体活性化作用を通して媒介される。5-HT1A受容体活性化作用は衝動性及び攻撃性を低下させるが、5-HT2A受容体活性化作用はこれらと同一の特性を短期的に増加させる可能性があると報告されている（Carrhart-Harris and Nutt 2017）。さらに、ドーパミン系は躁病の原因に関係しており（Chen 2010）、ドーパミンの作動が増加すると躁病につながる（Berk 2007）。LSD、シロシビン及びDMTは全て、種々のドーパミン受容体に対する親和性が5-MeO-DMTと比較して増大している（Ray, 2019）。

20

【0365】

さらに、精神活性物質の使用に関連したTEMの報告は、それぞれの化合物（例えば、DMT／アヤワスカ、シロシビン、LSD）が大量に使用されたことを示しているようである。

【0366】

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

【0367】

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

30

【0368】

この同一の臨床試験では、睡眠減少に対するMADRSスコアの著しい改善が実証されたが、（軽）躁病エピソードは、他の要因の中でも特に睡眠減少によって引き起こされると報告されている（Pancheri, 2019）。

40

【0369】

それゆえに、本発明に従って処置された場合、患者は治療により発現する躁病または軽躁病を経験することがない。

【0370】

治療により発現する躁病または軽躁病の発症は、ヤング躁病評価尺度（YMRS）を用いて評価され得る。本明細書では、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後、1日目、7日目、14日目及び／または28日目に評価して、患者のヤング躁病評価尺度（YMRS）総スコアが15以下、好ましくは12以下であれば、治療により発現する躁病または軽躁病が避けられているとみなしている。

50

【0371】

投与様式

治療有効量の5-MeO-DMTは、吸入により、鼻腔投与により、頬側投与によりまたは舌下投与により投与される。これらの経路を介した投与により、迅速な作用発現が保証され得る。最も好ましい投与経路は、吸入による投与である。好ましくは、治療有効量の5-MeO-DMTは、1回の呼吸で吸入される。

【0372】

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

10

【0373】

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

【0374】

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

20

【0375】

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

【0376】

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

30

【0377】

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

【0378】

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

【0379】

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

40

【0380】

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

【0381】

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

50

層上を通過し得る。

【0382】

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

【0383】

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

10

【0384】

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

20

【0385】

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

30

【0386】

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

【0387】

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

40

【0388】

エアロゾル体積において1%wt未満の不純物及び0.5%wt未満の5-MeO-DMT分解生成物を含み、1回の吸入によって患者に送達され得る、空気力学的質量中位径が3ミクロン未満であることによって特徴付けられるエアロゾル粒子の生成は、a) 5-MeO-DMTの薄層中に含有される5-MeO-DMTの投薬量、b) 5-MeO-

50

DMTの薄層の厚さ、c) 5-MeO-DMTの薄層が曝される熱エネルギー（温度及び曝露持続時間により規定される）、及びd) 5-MeO-DMTの薄層上を通過する空気の総量（空気流量及び空気流の持続時間により規定される）を規定することにより達成される。

【0389】

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

【0390】

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

【0391】

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

【0392】

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

【0393】

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

【0394】

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

【0395】

固体支持体を構成するために、いくつかの異なる材料が使用される。このような材料の種類としては、限定されないが、金属、無機材料、炭素を含む材料及びポリマーが挙げられる。材料の種類は以下である：アルミニウム、銀、金、ステンレス鋼、銅及びタングステン、シリカ、ガラス、シリコン及びアルミナ、グラファイト、多孔質炭素、炭素ヤーン及び炭素フェルト、ポリテトラフルオロエチレン及びポリエチレングリコール。材料の組み合わせ及びコーティングされている変種の材料も同様に使用される。

【0396】

アルミニウムが固体支持体として使用される場合、アルミ箔が適切な材料である。シリカ、アルミナ及びシリコンをベースとする材料の例としては、非晶質シリカS-5631（Sigma, St. Louis, Mo.）、BCR171（規定表面積2m²/g超のアルミナ、Aldrich, St. Louis, Mo.）及び半導体産業で使用されるようなシリコンウエハが挙げられる。炭素ヤーン及び炭素フェルトは、American Kynol, Inc., New York, N. Y. から入手できる。

10

20

30

40

50

【0397】

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

【0398】

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

【0399】

エアロゾル生成速度は、0.1 mg/秒超である。

【0400】

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

【0401】

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

【0402】

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

【0403】

治療有効量の5-MeO-DMTを送達するための組成物は、エアロゾルを含み得、当該エアロゾルは、a) 厚さ5ミクロン未満の薄層として固体支持体上に構成された投薬量12 mgの5-MeO-DMTを、210℃の温度に、その薄層上に加熱した空気を通して15秒間曝すことによって形成され、ここで、当該エアロゾルは、1つ以上の以下の特徴を有する：1) 空気力学的質量中位径が3ミクロン未満であることによって特徴付けられるエアロゾル粒子を含有すること、2) 1%未満の不純物及び0.5%wt未満の5-MeO-DMT分解生成物によって特徴付けられるエアロゾル粒子を含有すること、3) 1回の吸入によって患者に送達され得ること。

【0404】

本発明で定義されるエアロゾル特性及びエアロゾル化条件を知っている当業者は、必要とされるエアロゾル特性を導く適切な気化デバイスまたはシステムを同定することができる。このような適切な気化デバイスまたはシステムの例としては、例えば、関連するドリップパッド付き投与カプセルを含むVolcano Medic Vaporization System (Storz & Bickel, Germany、例えば、EP 0 933 093 B1、及びEP 1 884 254 B1ならびに登録共同体意匠003387299-0001に開示されている)、及びStaccatoデバイス(A

Lexza Pharmaceuticals, Mountain View, USA、例えば、US 7, 458, 374 B2、US 9, 370, 629 B2及びUS 9, 687, 487 B2に開示されている)が挙げられる。生成したエアロゾルは、バルーン内に集められ、そのバルーンから患者によって吸入され得る。

【0405】

投与計画

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

【0406】

本発明は、5-MeO-DMTを投与した後の急性期における幻覚至高体験の発現が、BD、特に上で定義した1つ以上の態様に苦しむ患者における5-MeO-DMTの治療効果を、因果関係において促進するか、または少なくとも根底にある未知の治療機序の代理行動マーカーとして促進する、という本発明者らの結論に一部基づいている。

10

【0407】

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

【0408】

さらに、本発明は、至高体験の発現率を増加させ、それによって治療効果を増大させるように設計された、再投与を頻繁に伴う投与計画（1日1回超、または毎日等）を可能にする根拠として、5-MeO-DMTの作用持続時間が短いこと、及び関連する耐性がないこと（すなわち、再投与後の幻覚効果の減弱または消失がないこと）にも依拠している。このような短時間内での反復投与は、個人内の用量最適化も可能にし、それによって、そうでない場合に身体的副作用（セロトニン症候群等）、負の精神反応（後の時点における、体験のフラッシュバック等）、躁病や軽躁病の誘発、または変性状態の記憶がほとんどないかまったくなく、あまり意味のない幻覚体験（いわゆる「ホワイタアウト」）をもたらし得る、過剰投与のリスクが低減される。さらに、低用量から始めることによって、患者は一般的に幻覚体験に慣れ、高用量で生じるいっそう強烈な症状に対する準備ができ、それによって、その高用量での体験に肯定的な影響が及ぶことになる。また、低用量で処置を開始できるという見通しは、治療アプローチに対する患者の受容性を高め、患者集団レベルでの全体的な服薬率を向上させるであろう。

20

30

【0409】

至高体験率の増加及び至高体験の再現性の調整を意図し、また、治療効果を改善し、副作用を減少させ、服薬率を向上させることを意図する、セロトニン作動性幻覚発動薬の頻繁な再投与は、他の幻覚発動薬ではできない可能性がある。これは、幻覚効果の発現が遅く、持続時間が長いことに起因し、また、数日間持続し得る耐性が急速に出現する（すなわち、再投与後に幻覚効果が減弱するか、または消失する）ことに起因する。

【0410】

双極性障害（とりわけ、双極II型障害）と診断され、特に、大うつ病エピソードを経験している最中である（これらの障害の治療抵抗型を含む、また、自殺念慮と関連するこれらの障害を含む）、本明細書において定義される患者は、5-MeO-DMTの投与によって処置される。好ましい実施形態において、5-MeO-DMTは単独療法として投与される（すなわち、患者は、BDまたはBDに関連する症状に対する他の処置を一切受けない）。

40

【0411】

双極性障害（とりわけ、双極II型障害）と診断され、特に、大うつ病エピソードを経験している最中である（これらの障害の治療抵抗型を含む、また、自殺念慮と関連するこれらの障害を含む）、本明細書において定義される患者に投与される5-MeO-DMTの投薬量は、約1mg～約25mgの範囲、またはその範囲内の任意の量であり、好ましくは約2mg～約20mg、より好ましくは約4mg～約20mgである。有効である具体量は、例えば、約4mg、約6mg、約8mg、約10mg、約12mg、約14mg

50

、約 16 mg、約 18 mg、及び約 20 mg である。患者はまた、等モル用量の 5-MeO-DMT の薬学的に許容される塩（臭化水素酸塩等）で処置され得る。本明細書において、「約 1 mg ～ 約 25 mg」等の範囲が示される場合、本発明者は、その範囲内の全ての離散値を企図しており、そのうちのいくつかは具体的に言及されているが、（単に簡潔性のため）それら全ては言及されていないことに留意されたい。

【0412】

好ましい実施形態において、双極性障害（とりわけ、双極 II 型障害）と診断され、特に、大うつ病エピソードを経験している最中である（これらの障害の治療抵抗型を含む、また、自殺念慮と関連するこれらの障害を含む）、本明細書において定義される患者を、治療有効量の 5-MeO-DMT で処置するための改善された方法は、5-MeO-DMT を投与してから約 2 時間後までに臨床反応を発生させることを含む。

10

【0413】

好ましい実施形態において、双極性障害（とりわけ、双極 II 型障害）と診断され、特に、大うつ病エピソードを経験している最中である（これらの障害の治療抵抗型を含む、また、自殺念慮と関連するこれらの障害を含む）、本明細書において定義される患者を、治療有効量の 5-MeO-DMT で処置するための改善された方法は、5-MeO-DMT を投与してから約 2 時間後までに発生した臨床反応を含む臨床反応を、5-MeO-DMT を最後に投与してから少なくとも約 6 日後まで、好ましくは 5-MeO-DMT を最後に投与してから少なくとも約 14 日後まで、より好ましくは 5-MeO-DMT を最後に投与してから少なくとも約 28 日後まで持続させることを含む。

20

【0414】

好ましい実施形態において、双極性障害（とりわけ、双極 II 型障害）と診断され、特に、大うつ病エピソードを経験している最中である（これらの障害の治療抵抗型を含む、また、自殺念慮と関連するこれらの障害を含む）、本明細書において定義される患者を、治療有効量の 5-MeO-DMT で処置するための改善された方法は、5-MeO-DMT の用量を 1 回超投与することを含む。

【0415】

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

30

【0416】

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

【0417】

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

40

【0418】

ある実施形態において、各投与及び各処置ブロックにおいて個々の患者に投与される 5-MeO-DMT の投薬量は、その個々の患者に対して一定であり、約 1 mg ～ 約 25 mg、好ましくは約 2 mg ～ 約 20 mg、より好ましくは約 4 mg ～ 約 20 mg から選択される。有効である具体量は、例えば、約 4 mg、約 6 mg、約 8 mg、約 10 mg、約 12 mg、約 14 mg、約 16 mg、約 18 mg、及び約 20 mg である。

【0419】

好ましい実施形態において、個々の患者に投与される 5-MeO-DMT の投薬量は、各処置ブロック内の第 1 の投与については約 2 mg ～ 約 8 mg から選択され、次いで、各

50

処置ブロック内の後続の各投与については、20 mg に達するかまたはその処置ブロック内の投与が全て行われるかのいずれか早い方まで増加される。

【0420】

よりいっそう好ましい実施形態において、個々の患者に投与される 5-MeO-DMT の投薬量は、各処置ブロック内の第 1 の投与については約 2 mg ～約 8 mg から選択され、次いで、各処置ブロック内の後続の各投与については、20 mg に達するかまたはその処置ブロック内の投与が全て行われるかのいずれか早い方まで増加され、あるいは患者が幻覚至高体験を経験するか、または管理する医師が認められた副作用に基づいてさらなる用量の増加は不適切であると判断するまで増加される。

【0421】

後続の投与で投薬量を増加させる実施形態に関し、次の投与の投薬量は、前の投与の投薬量に約 2 mg ～約 10 mg、好ましくは約 4 mg ～約 8 mg、最も好ましくは約 6 mg を加えることによって決定される。例えば、第 1 の投与の投薬量が 6 mg であり、投薬量の増加が 6 mg である場合、先に言及した停止基準のうちの 1 つに達していない限り、第 2 の投与の投薬量は 12 mg となる。好ましくは、第 3 の投与の投薬量は 18 mg となる。

【0422】

好ましい実施形態において、各処置ブロックにおいて個々の患者に投与される 5-MeO-DMT の投薬量は、第 1 の投与については約 2 mg ～約 8 mg から選択され、次いで、患者がその処置ブロック内で幻覚至高体験をまだ経験していないか、または管理する医師が認められた副作用に基づいてさらなる用量の増加は不適切であると判断していない限り、第 2 の投与については約 8 mg ～約 14 mg から選択される投薬量に、第 3 の投与については約 14 mg ～約 20 mg から選択される投薬量に増加される。第 1、第 2 及び第 3 の投与について、有効である具体量は、例えば、約 6 mg、約 12 mg、及び約 18 mg である。

【0423】

さらに好ましい実施形態において、個々の患者に投与される 5-MeO-DMT の投薬量は、第 1 の処置ブロックの第 1 の投与については約 2 mg ～約 8 mg から選択され、次いで、第 1 の処置ブロック内の後続の各投与については、20 mg に達するかまたはその処置ブロック内の投与が全て行われるかのいずれか早い方まで増加され、あるいは患者が幻覚至高体験を経験するか、または管理する医師が認められた副作用に基づいてさらなる用量の増加は不適切であると判断するまで増加され、その第 1 の処置ブロックにおける最高投薬量が、全ての後続の処置ブロック及びそれらの後続の処置ブロック内の投与についての投薬量として使用される。例えば、患者が 18 mg の用量で幻覚至高体験を経験したため、第 1 の処置ブロックにおける最高投薬量が 18 mg であった場合、全ての後続の処置ブロック及びそれらの後続の処置ブロック内の投与についての投薬量は 18 mg となる。

【0424】

最も好ましい実施形態において、個々の患者に投与される 5-MeO-DMT の投薬量は、第 1 の処置ブロックの第 1 の投与については約 2 mg ～約 8 mg から選択され、次いで、患者がその処置ブロック内で幻覚至高体験をまだ経験していないか、または管理する医師が認められた副作用に基づいてさらなる用量の増加は不適切であると判断していない限り、第 1 の処置ブロックの第 2 の投与については約 8 mg ～約 14 mg から選択される投薬量に、第 1 の処置ブロックの第 3 の投与については約 14 mg ～約 20 mg から選択される投薬量に増加され、その第 1 の処置ブロックにおける最高投薬量が、全ての後続の処置ブロック及びそれらの後続の処置ブロック内の投与についての投薬量として使用される。第 1 の処置ブロックにおける第 1、第 2 及び第 3 の投与について、有効である具体量は、例えば、約 6 mg、約 12 mg、及び約 18 mg である。

【0425】

5-MeO-DMT の薬学的に許容される塩もまた、上記の投与計画の全てにおいて使

10

20

30

40

50

用され得、投与されることになる塩の適切な重量は、等モル量が使用されると仮定して、記載された遊離塩基の重量から算出され得ることが理解される。

【0426】

本発明によれば、5-MeO-DMTは、MAO阻害剤と共に投与されないことが好ましい。

【0427】

患者における「幻覚至高体験」の発現は、30項目の改訂版Mystical Experience Questionnaire (MEQ-30)の4つのサブスケール（神秘的、肯定的な気分、時間及び空間の超越、ならびに言いようのなさ）の各々において、最大スコアの少なくとも60%を達成することによって同定され得る（Barrett FS, J Psychopharmacol. 2015; 29(11):1182-90に記載されている通り）。

【0428】

患者における「幻覚至高体験」の発現はまた、Altered States of Consciousness (ASC)質問票のOceanic Boundlessness (OBN)次元において、最大スコアの少なくとも60%を達成することによって同定され得る（Roseman L et al., Front Pharmacol. 2018; 8:974に記載されている通り）。

【0429】

本発明に従って、患者における「幻覚至高体験」の発現は、Peak Experience Scale (PES) Total Score (Peak Psychodelic Experience Questionnaire (PPEQ)とも呼ばれる)において、少なくともスコア75を達成することによって同定されることが好ましく、このスコアは、以下の3つの質問：1. その体験はどれくらい強烈であったか、2. どの程度自制を失ったか、3. その体験はどれくらい深遠（すなわち、意義深い）であったか、に対して患者が0～100で点数化した回答を平均したものである。

【0430】

本発明の態様

1. 双極性障害と診断されている患者の処置に使用するための5-メトキシー-N, N-ジメチルトリプタミン (5-MeO-DMT) またはその薬学的に許容される塩。

【0431】

2. 前記患者は、双極II型障害と診断されている、態様1に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0432】

3. 前記患者は、双極I型障害と診断されている、態様1に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0433】

4. 前記患者は、大うつ病エピソードを経験している最中である、態様1～3に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0434】

5. 前記患者は、Montgomery-Asbergうつ病評価尺度 (MADRS)の総スコアが19以上、例えば24以上、特に37以上である、態様4に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0435】

6. 前記患者は、双極性うつ病評価尺度 (BDRS)の総スコアが19以上、例えば24以上、特に37以上である、態様4または態様5に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0436】

7. 前記患者は、少なくとも2つの適切な治療コースの後に十分な改善を示さなかった、態様1～6に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩

10

20

30

40

50

。

【0437】

8. 前記患者は、少なくとも2つの適切な治療コースの後に十分な改善を示さず、ここで、前記2つのコースのうちの少なくとも1つは薬物療法であった、態様1～6に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0438】

9. 前記患者は、少なくとも2つの適切な薬物療法コースの後に十分な改善を示さなかった、態様1～6に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0439】

10. 前記患者は、ヤング躁病評価尺度(YMRS)の総スコアが8以下である、態様1～9に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0440】

11. 前記5-MeO-DMTまたはその塩は、前記患者に幻覚至高体験を経験させる用量または投与計画で投与される、態様1～10に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0441】

12. 投与量約4mg～約20mgの5-MeO-DMTが投与される、または5-MeO-DMTの代わりに等モル量の前記薬学的に許容される塩が投与される、態様1～11に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0442】

13. 投与量約6mg、もしくは約12mg、もしくは約18mgが投与される、または5-MeO-DMTの代わりに等モル量の前記薬学的に許容される塩が投与される、態様1～11に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0443】

14. 前記5-MeO-DMTまたはその塩は、第1の投与について第1の投薬量で投与され、かつ、前記5-MeO-DMTまたはその塩は、0～6回の後続の投与で投与され、後続の各投与では、前記患者が幻覚至高体験を経験しない限り、前の投与よりも多い投薬量を使用される、態様1～12に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0444】

15. 前記5-MeO-DMTは、第1の投与については約2mg～約8mgの投与量で投与され、次いで、前記患者が幻覚至高体験をまだ経験していない限り、第2の投与については約8mg～約14mgの投与量に増加され、次いで、前記患者が幻覚至高体験をまだ経験していない限り、第3の投与については約14mg～約20mgの投与量に増加される、または5-MeO-DMTの代わりに等モル量の前記薬学的に許容される塩が投与される、態様1～14に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0445】

16. 前記5-MeO-DMTの第1の投与量は約6mgであり、前記5-MeO-DMTの第2の投与量は約12mgであり、前記5-MeO-DMTの第3の投与量は約18mgである、または5-MeO-DMTの代わりに等モル量の前記薬学的に許容される塩が投与される、態様15に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0446】

17. 2回の投与の間隔が、1時間以上かつ24時間以下、約1～4時間等、好ましくは1～2時間である、態様14～16に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0447】

18. 前記幻覚至高体験の発現は、30項目の改訂版Mystical Experi

10

20

30

40

50

ence Questionnaire (MEQ30) の4つのサブスケール (神秘的、肯定的な気分、時間及び空間の超越、ならびに言いようのなさ) の各々において、最大スコアの少なくとも60%を達成することによって同定される、またはAltered States of Consciousness (ASC) 質問票のOceanic Boundlessness (OBN) 次元において、最大スコアの少なくとも60%を達成することによって同定される、またはPeak Experience Scale (PES) Total Scoreにおいて、少なくとも75を達成することによって同定される、態様11~17に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0448】

10

19. 前記幻覚至高体験の発現は、Peak Experience Scale (PES) Total Scoreにおいて、少なくとも75を達成することによって同定される、態様18に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0449】

20. 前記5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩は、吸入によって、または鼻腔投与、頬側投与もしくは舌下投与により投与される、先行態様のいずれかに記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0450】

21. 5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩は、エアロゾルの形態で投与され、前記エアロゾルは、(a) 薬学的に許容される気体、(b) 5-メトキシ-N, N-ジメチルトリプタミン (5-MeO-DMT) またはその薬学的に許容される塩のエアロゾル粒子、を含み、前記エアロゾルのエアロゾル粒子質量濃度は、約0.5mg/l~約18mg/l、例えば約0.5mg/l~約12.5mg/lである、態様20に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

20

【0451】

22. 前記エアロゾルは、a) 固体支持体上に構成された5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の薄層を熱エネルギーに曝すこと、及びb) 前記薄層上に空気を通過させてエアロゾル粒子を生じさせることによって生成される、態様21に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

30

【0452】

23. 前記患者に投与されることになる前記5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩の投薬量は、1回の呼吸で吸入される、態様20~22に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0453】

24. 前記5-MeO-DMTは遊離塩基の形態で使用される、態様20~23に記載の使用のための5-MeO-DMT。

【0454】

25. 臨床全般印象度-重症度 (CGI-S) スコアの低下によって反映されるような臨床反応が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる、態様1~24に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

40

【0455】

26. 前記臨床全般印象度-重症度 (CGI-S) スコアの低下によって反映されるような臨床反応が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから1日目、例えば、約24時間で認められる、態様1~25に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0456】

27. 前記臨床全般印象度-重症度 (CGI-S) スコアの低下によって反映されるような臨床反応が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与して

50

から少なくとも6日後まで持続する、態様1～26に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0457】

28. 前記臨床全般印象度-重症度(CGI-S)スコアの低下によって反映されるような臨床反応が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも14日後まで持続する、態様1～27に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0458】

29. 前記臨床全般印象度-重症度(CGI-S)スコアの低下によって反映されるような臨床反応が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも28日後まで持続する、態様1～28に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

10

【0459】

30. 前記BDRSスコア、前記MADRSスコアまたはHAM-Dスコアが、処置前のそれぞれのスコアと比較して、少なくとも50%改善することにより反映されるような臨床反応が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる、態様1～29に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0460】

31. 10以下のBDRSスコア、10以下のMADRSスコア、または7以下のHAM-Dスコアによって反映されるような抑うつ症状の寛解が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる、態様1～30に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

20

【0461】

32. 前記BDRSスコア、前記MADRSスコアまたは前記HAM-Dスコアが、処置前のそれぞれのスコアと比較して、少なくとも50%改善することにより反映されるような臨床反応が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから1日目、例えば、約24時間で認められる、態様1～31に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0462】

30

33. 10以下のBDRSスコア、10以下のMADRSスコア、または7以下のHAM-Dスコアによって反映されるような抑うつ症状の寛解が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから1日目、例えば、約24時間で認められる、態様1～32に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0463】

34. 前記BDRSスコア、前記MADRSスコアまたは前記HAM-Dスコアが、処置前のそれぞれのスコアと比較して、少なくとも50%改善することにより反映されるような臨床反応が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで持続する、態様1～33に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

40

【0464】

35. 前記BDRSスコア、前記MADRSスコアまたは前記HAM-Dスコアが、処置前のそれぞれのスコアと比較して、少なくとも75%改善することにより反映されるような臨床反応が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目にある、態様1～34に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0465】

36. 前記患者は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目で、10以下のBDRSスコア、10以下のMADRSスコア、または7

50

以下のHAM-Dスコアによって反映されるような抑うつ症状の寛解状態にある、態様1～35に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0466】

37. 前記BDRSスコア、前記MADRSスコアまたは前記HAM-Dスコアが、処置前のそれぞれのスコアと比較して、少なくとも50%改善することにより反映されるような臨床反応が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも14日後まで持続する、態様1～36に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0467】

38. 前記BDRSスコア、前記MADRSスコアまたは前記HAM-Dスコアが、処置前のそれぞれのスコアと比較して、少なくとも75%改善することにより反映されるような臨床反応が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから14日目にある、態様1～37に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0468】

39. 前記患者は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから14日目で、10以下のBDRSスコア、10以下のMADRSスコア、または7以下のHAM-Dスコアによって反映されるような抑うつ症状の寛解状態にある、態様1～38に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0469】

40. 前記BDRSスコア、前記MADRSスコアまたは前記HAM-Dスコアが、処置前のそれぞれのスコアと比較して、少なくとも50%改善することにより反映されるような臨床反応が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも28日後まで持続する、態様1～39に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0470】

41. 前記BDRSスコア、前記MADRSスコアまたは前記HAM-Dスコアが、処置前のそれぞれのスコアと比較して、少なくとも75%改善することにより反映されるような臨床反応が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから28日目にある、態様1～40に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0471】

42. 前記患者は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから28日目で、10以下のBDRSスコア、10以下のMADRSスコア、または7以下のHAM-Dスコアによって反映されるような抑うつ症状の寛解状態にある、態様1～41に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0472】

43. 前記患者は、治療により発現する躁病または軽躁病を経験しない、態様1～42に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0473】

44. 前記患者は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後に評価して、ヤング躁病評価尺度(YMRS)の総スコアが15以下、好ましくは12以下である、態様1～43に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0474】

45. 前記患者は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから1日目、例えば、約24時間で評価して、ヤング躁病評価尺度(YMRS)の総スコアが15以下、好ましくは12以下である、態様1～44に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0475】

10

20

30

40

50

46. 前記患者は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目に評価して、ヤング躁病評価尺度（YMRS）の総スコアが15以下、好ましくは12以下である、態様1～45に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0476】

47. 前記患者は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから14日目に評価して、ヤング躁病評価尺度（YMRS）の総スコアが15以下、好ましくは12以下である、態様1～46に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0477】

48. 前記患者は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから28日目に評価して、ヤング躁病評価尺度（YMRS）の総スコアが15以下、好ましくは12以下である、態様1～47に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0478】

49. 前記処置により、睡眠障害、精神運動発達遅滞、否定的思考、不安、認知機能障害及び社会的／情動的引きこもりまたは離隔のうちの少なくとも1つが改善される、態様1～48に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0479】

50. 前記患者は睡眠障害に苦しんでおり、前記処置により前記睡眠障害が軽減または消失する、態様1～49に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0480】

51. 前記患者は不眠症に苦しんでおり、前記処置により不眠症が軽減または消失する、態様50に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0481】

52. 前記患者は過眠症に苦しんでおり、前記処置により過眠症が軽減または消失する、態様50に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0482】

53. 前記睡眠障害の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから1日目、例えば、約24時間でのBDRS睡眠障害項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様50～52に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0483】

54. 前記睡眠障害の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目の前記BDRS睡眠障害項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様50～53に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0484】

55. 前記睡眠障害の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから14日目の前記BDRS睡眠障害項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様50～54に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0485】

56. 前記睡眠障害の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから28日目の前記BDRS睡眠障害項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様50～55に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0486】

57. 前記BDRS睡眠障害項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような

10

20

30

40

50

前記睡眠障害の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間後までに生じる、態様50に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0487】

58. 前記BDRS睡眠障害項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記睡眠障害の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで持続する、態様57に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0488】

59. 前記BDRS睡眠障害項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記睡眠障害の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも14日後まで持続する、態様57に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0489】

60. 前記BDRS睡眠障害項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記睡眠障害の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも28日後まで持続する、態様57に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0490】

61. 前記睡眠障害は睡眠減少であり、前記睡眠障害の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから1日目、例えば、約24時間でのMADRS睡眠減少項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様50に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0491】

62. 前記睡眠障害は睡眠減少であり、前記睡眠障害の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目の前記MADRS睡眠減少項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様50または61に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0492】

63. 前記睡眠障害は睡眠減少であり、前記睡眠障害の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから14日目の前記MADRS睡眠減少項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様50、61または62に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0493】

64. 前記睡眠障害は睡眠減少であり、前記睡眠障害の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから28日目の前記MADRS睡眠減少項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様50または61～63に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0494】

65. 前記睡眠障害は睡眠減少であり、前記MADRS睡眠減少項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記睡眠障害の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間後までに生じる、態様50に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0495】

66. 前記睡眠障害は睡眠減少であり、前記MADRS睡眠減少項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記睡眠障害の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで持続する

10

20

30

40

50

、態様 65 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【0496】

67. 前記睡眠障害は睡眠減少であり、前記 MADRS 睡眠減少項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記睡眠障害の軽減または消失は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも 14 日後まで持続する、態様 65 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【0497】

68. 前記睡眠障害は睡眠減少であり、前記 MADRS 睡眠減少項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記睡眠障害の軽減または消失は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも 28 日後まで持続する、態様 65 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

10

【0498】

69. 前記患者は睡眠障害に苦しんでおり、睡眠障害の改善は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから 1 日目、例えば、約 24 時間での前記臨床全般印象度－重症度 (CGI-S) スコアにおける低下によって反映される、態様 50 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【0499】

70. 前記患者は睡眠障害に苦しんでおり、睡眠障害の改善は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから 7 日目の前記臨床全般印象度－重症度 (CGI-S) スコアにおける低下によって反映される、態様 50 または 69 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

20

【0500】

71. 前記患者は睡眠障害に苦しんでおり、睡眠障害の改善は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから 14 日目の前記臨床全般印象度－重症度 (CGI-S) スコアにおける低下によって反映される、態様 50、69 または 70 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【0501】

72. 前記患者は睡眠障害に苦しんでおり、睡眠障害の改善は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから 28 日目の前記臨床全般印象度－重症度 (CGI-S) スコアにおける低下によって反映される、態様 50 または 69～71 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

30

【0502】

73. 前記患者は睡眠障害に苦しんでおり、前記臨床全般印象度－重症度 (CGI-S) スコアの低下によって反映されるような睡眠障害の改善が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約 24 時間後までに生じる、態様 1～49 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【0503】

74. 前記臨床全般印象度－重症度 (CGI-S) スコアの低下によって反映されるような前記睡眠障害の改善は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも 6 日後まで持続する、態様 73 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

40

【0504】

75. 前記臨床全般印象度－重症度 (CGI-S) スコアの低下によって反映されるような前記睡眠障害の改善は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも 14 日後まで持続する、態様 73 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【0505】

76. 前記臨床全般印象度－重症度 (CGI-S) スコアの低下によって反映されるよ

50

うな前記睡眠障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも28日後まで持続する、態様73に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0506】

77. 前記患者は睡眠障害に苦しんでおり、前記睡眠障害の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから1日目、例えば、約24時間でのピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）総合スコアにおける改善によって反映され、想起期間は、前記最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点から評価時点までにわたる、態様1～49に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

10

【0507】

78. 前記患者は睡眠障害に苦しんでおり、前記睡眠障害の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目の前記ピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）総合スコアにおける改善によって反映され、前記想起期間は、前記最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点から評価時点までにわたる、態様1～49または77に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0508】

79. 前記患者は睡眠障害に苦しんでおり、前記睡眠障害の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから14日目の前記ピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）総合スコアにおける改善によって反映され、前記想起期間は、前記最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点から評価時点までにわたる、態様1～49、77または78に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

20

【0509】

80. 前記患者は睡眠障害に苦しんでおり、前記睡眠障害の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから28日目の前記ピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）総合スコアにおける改善によって反映され、前記想起期間は、前記最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点から評価時点までにわたる、態様1～49または77～79に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

30

【0510】

81. 前記患者は睡眠障害に苦しんでおり、前記ピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）総合スコアにおける改善によって反映されるような前記睡眠障害の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約24時間後までに生じ、前記想起期間は、前記最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点から評価時点までにわたる、態様50に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0511】

82. 前記患者は睡眠障害に苦しんでおり、前記ピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）総合スコアにおける改善によって反映されるような前記睡眠障害の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで持続し、前記想起期間は、前記最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点から評価時点までにわたる、態様81に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

40

【0512】

83. 前記患者は睡眠障害に苦しんでおり、前記ピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）総合スコアにおける改善によって反映されるような前記睡眠障害の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも14日後まで持続し、前記想起期間は、前記最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点から

50

評価時点までにわたる、態様 8 1 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【0513】

84. 前記患者は睡眠障害に苦しんでおり、前記ピッツバーグ睡眠質問票 (PSQI) 総合スコアにおける改善によって反映されるような前記睡眠障害の軽減または消失は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも 28 日後まで持続し、前記想起期間は、前記最後の投与後の急性幻覚体験が弱まった時点から評価時点までにわたる、態様 8 1 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【0514】

85. 前記患者は精神運動発達遅滞に苦しんでおり、前記処置により前記精神運動発達遅滞が軽減または消失する、態様 1 ~ 8 4 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【0515】

86. 前記処置により、気力及び活動の低下及び／または意欲の低下が改善または消失する、態様 8 5 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【0516】

87. 前記精神運動発達遅滞の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約 2 時間後の BDRS 気力及び活動の低下及び／または意欲の低下項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様 8 5 または 8 6 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【0517】

88. 前記精神運動発達遅滞の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから 1 日目、例えば、約 24 時間での前記 BDRS 気力及び活動の低下及び／または意欲の低下項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様 8 5 ~ 8 7 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【0518】

89. 前記精神運動発達遅滞の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから 7 日目の前記 BDRS 気力及び活動の低下及び／または意欲の低下項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様 8 5 ~ 8 8 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【0519】

90. 前記精神運動発達遅滞の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから 14 日目の前記 BDRS 気力及び活動の低下及び／または意欲の低下項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様 8 5 ~ 8 9 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【0520】

91. 前記精神運動発達遅滞の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから 28 日目の前記 BDRS 気力及び活動の低下及び／または意欲の低下項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様 8 5 ~ 9 0 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【0521】

92. 前記 BDRS 気力及び活動の低下及び／または意欲の低下項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記精神運動発達遅滞の軽減または消失は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約 2 時間後までに生じ

10

20

30

40

50

る、態様 85 または 86 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【0522】

93. 前記 BDRS 気力及び活動の低下及び／または意欲の低下項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記精神運動発達遅滞の軽減または消失は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも 6 日後まで持続する、態様 92 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【0523】

94. 前記 BDRS 気力及び活動の低下及び／または意欲の低下項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記精神運動発達遅滞の軽減または消失は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも 14 日後まで持続する、態様 92 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【0524】

95. 前記 BDRS 気力及び活動の低下及び／または意欲の低下項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記精神運動発達遅滞の軽減または消失は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも 28 日後まで持続する、態様 92 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【0525】

96. 前記精神運動発達遅滞の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約 2 時間後の MADRS 制止項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様 85 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【0526】

97. 前記精神運動発達遅滞の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから 1 日目、例えば、約 24 時間での前記 MADRS 制止項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様 85 または 96 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【0527】

98. 前記精神運動発達遅滞の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから 7 日目の前記 MADRS 制止項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様 85、96 または 97 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【0528】

99. 前記精神運動発達遅滞の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから 14 日目の前記 MADRS 制止項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様 85 または 96～98 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【0529】

100. 前記精神運動発達遅滞の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから 28 日目の前記 MADRS 制止項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様 85、または 96～99 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【0530】

101. 前記 MADRS 制止項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記精神運動発達遅滞の軽減または消失は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約 2 時間後までに生じる、態様 85 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

10

20

30

40

50

【0531】

102. 前記MADR S 制止項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記精神運動発達遅滞の軽減または消失は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで持続する、態様101に記載の使用のための5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【0532】

103. 前記MADR S 制止項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記精神運動発達遅滞の軽減または消失は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも14日後まで持続する、態様101に記載の使用のための5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

10

【0533】

104. 前記MADR S 制止項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記精神運動発達遅滞の軽減または消失は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも28日後まで持続する、態様101に記載の使用のための5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【0534】

105. 前記患者は精神運動発達遅滞に苦しんでおり、精神運動発達遅滞の改善は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後の前記臨床全般印象度-重症度 (CGI-S) スコアにおける低下によって反映される、態様85に記載の使用のための5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

20

【0535】

106. 前記患者は精神運動発達遅滞に苦しんでおり、精神運動発達遅滞の改善は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから1日目、例えば、約24時間での前記臨床全般印象度-重症度 (CGI-S) スコアにおける低下によって反映される、態様85または105に記載の使用のための5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【0536】

107. 前記患者は精神運動発達遅滞に苦しんでおり、精神運動発達遅滞の改善は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目の前記臨床全般印象度-重症度 (CGI-S) スコアにおける低下によって反映される、態様85、105または106に記載の使用のための5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

30

【0537】

108. 前記患者は精神運動発達遅滞に苦しんでおり、精神運動発達遅滞の改善は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから14日目の前記臨床全般印象度-重症度 (CGI-S) スコアにおける低下によって反映される、態様85または105～107に記載の使用のための5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【0538】

109. 前記患者は精神運動発達遅滞に苦しんでおり、精神運動発達遅滞の改善は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから28日目の前記臨床全般印象度-重症度 (CGI-S) スコアにおける低下によって反映される、態様85または105～108に記載の使用のための5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

40

【0539】

110. 前記患者は精神運動発達遅滞に苦しんでおり、前記臨床全般印象度-重症度 (CGI-S) スコアの低下によって反映されるような精神運動発達遅滞の改善が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる、態様1～84に記載の使用のための5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

50

【0540】

111. 前記臨床全般印象度－重症度（CGI－S）スコアの低下によって反映されるような前記精神運動発達遅滞の改善は、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで持続する、態様110に記載の使用のための5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0541】

112. 前記臨床全般印象度－重症度（CGI－S）スコアの低下によって反映されるような前記精神運動発達遅滞の改善は、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも14日後まで持続する、態様110に記載の使用のための5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩。

10

【0542】

113. 前記臨床全般印象度－重症度（CGI－S）スコアの低下によって反映されるような前記精神運動発達遅滞の改善は、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも28日後まで持続する、態様110に記載の使用のための5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0543】

114. 前記患者は否定的思考に苦しんでおり、前記処置により前記否定的思考が軽減または消失する、態様1～113に記載の使用のための5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0544】

115. 前記処置により、無価値のように感じること、無力及び絶望の感覚、及び／または罪責の感覚が軽減または消失する、態様114に記載の使用のための5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩。

20

【0545】

116. 前記否定的思考の軽減または消失は、少なくとも、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後のBDRS無価値感、無力感及び絶望感、及び／または罪責感項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様114または115に記載の使用のための5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0546】

117. 前記否定的思考の軽減または消失は、少なくとも、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから1日目、例えば、約24時間での前記BDRS無価値感、無力感及び絶望感、及び／または罪責感項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様114～116に記載の使用のための5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩。

30

【0547】

118. 前記否定的思考の軽減または消失は、少なくとも、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目の前記BDRS無価値感、無力感及び絶望感、及び／または罪責感項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様114～117に記載の使用のための5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩。

40

【0548】

119. 前記否定的思考の軽減または消失は、少なくとも、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから14日目の前記BDRS無価値感、無力感及び絶望感、及び／または罪責感項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様114～118に記載の使用のための5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0549】

120. 前記否定的思考の軽減または消失は、少なくとも、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから28日目の前記BDRS無価値感、無力

50

感及び絶望感、及び／または罪責感項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様 114～119 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【0550】

121. 前記 BDRS 無価値感、無力感及び絶望感、及び／または罪責感項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記否定的思考の軽減または消失は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約 2 時間後までに生じる、態様 114 または 115 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【0551】

122. 前記 BDRS 無価値感、無力感及び絶望感、及び／または罪責感項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記否定的思考の軽減または消失は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも 6 日後まで持続する、態様 121 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【0552】

123. 前記 BDRS 無価値感、無力感及び絶望感、及び／または罪責感項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記否定的思考の軽減または消失は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも 14 日後まで持続する、態様 121 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【0553】

124. 前記 BDRS 無価値感、無力感及び絶望感、及び／または罪責感項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記否定的思考の軽減または消失は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも 28 日後まで持続する、態様 121 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【0554】

125. 前記否定的思考の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約 2 時間後の MADRS 悲観的思考項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様 114 または 115 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【0555】

126. 前記否定的思考の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから 1 日目、例えば、約 24 時間での前記 MADRS 悲観的思考項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様 114、115 または 125 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【0556】

127. 前記否定的思考の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから 7 日目の前記 MADRS 悲観的思考項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様 114、115、125 または 126 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【0557】

128. 前記否定的思考の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから 14 日目の前記 MADRS 悲観的思考項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様 114、115 または 125～127 に記載の使用のための 5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【0558】

129. 前記否定的思考の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMT または

10

20

30

40

50

その薬学的に許容される塩を最後に投与してから28日目の前記MADRS悲観的思考項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様114、115または125～128に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0559】

130. 前記MADRS悲観的思考項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記否定的思考の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる、態様114または115に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0560】

131. 前記MADRS悲観的思考項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記否定的思考の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで持続する、態様130に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

10

【0561】

132. 前記MADRS悲観的思考項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記否定的思考の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも14日後まで持続する、態様130に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0562】

133. 前記MADRS悲観的思考項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記否定的思考の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも28日後まで持続する、態様130に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

20

【0563】

134. 前記否定的思考の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後のBPRS罪責感項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様114または115に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0564】

135. 前記否定的思考の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから1日目、例えば、約24時間での前記BPRS罪責感項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様114、115または134に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

30

【0565】

136. 前記否定的思考の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目の前記BPRS罪責感項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様114、115、134または135に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0566】

137. 前記否定的思考の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから14日目の前記BPRS罪責感項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様114、115または134～136に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

40

【0567】

138. 前記否定的思考の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから28日目の前記BPRS罪責感項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様114、115または134～137に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0568】

139. 前記BPRS罪責感項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような

50

前記否定的思考の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる、態様114または115に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0569】

140. 前記BPRS罪責感項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記否定的思考の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで持続する、態様139に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0570】

141. 前記BPRS罪責感項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記否定的思考の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも14日後まで持続する、態様139に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0571】

142. 前記BPRS罪責感項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記否定的思考の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも28日後まで持続する、態様139に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0572】

143. 前記患者は否定的思考に苦しんでおり、否定的思考の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後の前記臨床全般印象度-重症度(CGI-S)スコアにおける低下によって反映される、態様114または115に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0573】

144. 前記患者は否定的思考に苦しんでおり、否定的思考の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから1日目、例えば、約24時間での前記臨床全般印象度-重症度(CGI-S)スコアにおける低下によって反映される、態様114、115または143に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0574】

145. 前記患者は否定的思考に苦しんでおり、否定的思考の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目の前記臨床全般印象度-重症度(CGI-S)スコアにおける低下によって反映される、態様114、115、143または144に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0575】

146. 前記患者は否定的思考に苦しんでおり、否定的思考の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから14日目の前記臨床全般印象度-重症度(CGI-S)スコアにおける低下によって反映される、態様114、115または143~145に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0576】

147. 前記患者は否定的思考に苦しんでおり、否定的思考の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから28日目の前記臨床全般印象度-重症度(CGI-S)スコアにおける低下によって反映される、態様114、115または143~146に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0577】

148. 前記患者は否定的思考に苦しんでおり、前記臨床全般印象度-重症度(CGI-S)スコアの低下によって反映されるような否定的思考の改善が、5-MeO-DMT

10

20

30

40

50

またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる、態様1～113に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0578】

149. 前記臨床全般印象度－重症度（CGI－S）スコアの低下によって反映されるような前記否定的思考の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで持続する、態様148に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0579】

150. 前記臨床全般印象度－重症度（CGI－S）スコアの低下によって反映されるような前記否定的思考の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも14日後まで持続する、態様148に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

10

【0580】

151. 前記臨床全般印象度－重症度（CGI－S）スコアの低下によって反映されるような前記否定的思考の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも28日後まで持続する、態様148に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0581】

152. 前記患者は不安に苦しんでおり、前記処置により前記不安が軽減または消失する、態様1～151に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

20

【0582】

153. 前記不安の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから2時間後のBDRS不安項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様152に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0583】

154. 前記不安の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから1日目、例えば、約24時間での前記BDRS不安項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様152または153に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

30

【0584】

155. 前記不安の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目の前記BDRS不安項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様152～154に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0585】

156. 前記不安の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから14日目の前記BDRS不安項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様152～155に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

40

【0586】

157. 前記不安の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから28日目の前記BDRS不安項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様152～156に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0587】

158. 前記BDRS不安項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記不安の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる、態様152に記載の使用のための5-MeO-

50

D M T またはその薬学的に許容される塩。

【0588】

159. 前記 B D R S 不安項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記不安の軽減または消失は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで持続する、態様158に記載の使用のための5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【0589】

160. 前記 B D R S 不安項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記不安の軽減または消失は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも14日後まで持続する、態様158に記載の使用のための5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【0590】

161. 前記 B D R S 不安項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記不安の軽減または消失は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも28日後まで持続する、態様158に記載の使用のための5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【0591】

162. 前記不安の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後のBPRS不安項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様152に記載の使用のための5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【0592】

163. 前記不安の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから1日目、例えば、約24時間での前記BPRS不安項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様152または162に記載の使用のための5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【0593】

164. 前記不安の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目の前記BPRS不安項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様152、162または163に記載の使用のための5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【0594】

165. 前記不安の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから14日目の前記BPRS不安項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様152または162～164に記載の使用のための5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【0595】

166. 前記不安の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから28日目の前記BPRS不安項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様152または162～165に記載の使用のための5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【0596】

167. 前記BPRS不安項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記不安の軽減または消失は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる、態様152に記載の使用のための5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【0597】

168. 前記BPRS不安項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記不安の軽減または消失は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで持続する、態様167に記載の使用のための5-M

10

20

30

40

50

e O-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【0598】

169. 前記BPRS不安項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記不安の軽減または消失は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも14日後まで持続する、態様167に記載の使用のための5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【0599】

170. 前記BPRS不安項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記不安の軽減または消失は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも28日後まで持続する、態様167に記載の使用のための5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

10

【0600】

171. 前記患者は不安に苦しんでおり、不安の改善は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後の前記臨床全般印象度-重症度 (CGI-S) スコアにおける低下によって反映される、態様152に記載の使用のための5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【0601】

172. 前記患者は不安に苦しんでおり、不安の改善は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから1日目、例えば、約24時間での前記臨床全般印象度-重症度 (CGI-S) スコアにおける低下によって反映される、態様152または171に記載の使用のための5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

20

【0602】

173. 前記患者は不安に苦しんでおり、不安の改善は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目の前記臨床全般印象度-重症度 (CGI-S) スコアにおける低下によって反映される、態様152、171または172に記載の使用のための5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【0603】

174. 前記患者は不安に苦しんでおり、不安の改善は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから14日目の前記臨床全般印象度-重症度 (CGI-S) スコアにおける低下によって反映される、態様152または171~173に記載の使用のための5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

30

【0604】

175. 前記患者は不安に苦しんでおり、不安の改善は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから28日目の前記臨床全般印象度-重症度 (CGI-S) スコアにおける低下によって反映される、態様152または171~174に記載の使用のための5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【0605】

176. 前記患者は不安に苦しんでおり、前記臨床全般印象度-重症度 (CGI-S) スコアの低下によって反映されるような不安の改善が、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる、態様1~151に記載の使用のための5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

40

【0606】

177. 前記臨床全般印象度-重症度 (CGI-S) スコアの低下によって反映されるような前記不安の改善は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで持続する、態様176に記載の使用のための5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩。

【0607】

178. 前記臨床全般印象度-重症度 (CGI-S) スコアの低下によって反映されるような前記不安の改善は、5-MeO-DMT またはその薬学的に許容される塩を最後に

50

投与してから少なくとも14日後まで持続する、態様176に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0608】

179. 前記臨床全般印象度-重症度(CGI-S)スコアの低下によって反映されるような前記不安の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも28日後まで持続する、態様176に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0609】

180. 前記患者は認知機能障害に苦しんでおり、前記処置により前記認知機能障害が軽減または消失する、態様1~179に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0610】

181. 前記認知機能障害の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後のBDRS集中力及び記憶力の障害項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様180に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0611】

182. 前記認知機能障害の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから1日目、例えば、約24時間での前記BDRS集中力及び記憶力の障害項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様180または181に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0612】

183. 前記認知機能障害の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目の前記BDRS集中力及び記憶力の障害項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様180~182に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0613】

184. 前記認知機能障害の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから14日目の前記BDRS集中力及び記憶力の障害項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様180~183に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0614】

185. 前記認知機能障害の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから28日目の前記BDRS集中力及び記憶力の障害項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様180~184に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0615】

186. 前記BDRS集中力及び記憶力の障害項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記認知機能障害の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる、態様180に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0616】

187. 前記BDRS集中力及び記憶力の障害項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記認知機能障害の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで持続する、態様186に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0617】

188. 前記BDRS集中力及び記憶力の障害項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記認知機能障害の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその

10

20

30

40

50

薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも14日後まで持続する、態様186に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0618】

189. 前記BDRS集中力及び記憶力の障害項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記認知機能障害の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも28日後まで持続する、態様186に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0619】

190. 前記認知機能障害の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後のMADRS集中困難項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様180に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0620】

191. 前記認知機能障害の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから1日目、例えば、約24時間での前記MADRS集中困難項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様180または190に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0621】

192. 前記認知機能障害の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目の前記MADRS集中困難項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様180、190または191に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0622】

193. 前記認知機能障害の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから14日目の前記MADRS集中困難項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様180または190～192に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0623】

194. 前記認知機能障害の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから28日目の前記MADRS集中困難項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様180または190～193に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0624】

195. 前記MADRS集中困難項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記認知機能障害の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる、態様180に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0625】

196. 前記MADRS集中困難項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記認知機能障害の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで持続する、態様195に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0626】

197. 前記MADRS集中困難項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記認知機能障害の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも14日後まで持続する、態様195に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0627】

198. 前記MADRS集中困難項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記認知機能障害の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容

10

20

30

40

50

される塩を最後に投与してから少なくとも28日後まで持続する、態様195に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0628】

199. 前記患者は認知機能障害に苦しんでおり、認知機能障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後の前記臨床全般印象度-重症度(CGI-S)スコアにおける低下によって反映される、態様180に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0629】

200. 前記患者は認知機能障害に苦しんでおり、認知機能障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから1日目、例えば、約24時間での前記臨床全般印象度-重症度(CGI-S)スコアにおける低下によって反映される、態様180または199に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0630】

201. 前記患者は認知機能障害に苦しんでおり、認知機能障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目の前記臨床全般印象度-重症度(CGI-S)スコアにおける低下によって反映される、態様180、199または200に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0631】

202. 前記患者は認知機能障害に苦しんでおり、認知機能障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから14日目の前記臨床全般印象度-重症度(CGI-S)スコアにおける低下によって反映される、態様180または199~201に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0632】

203. 前記患者は認知機能障害に苦しんでおり、認知機能障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから28日目の前記臨床全般印象度-重症度(CGI-S)スコアにおける低下によって反映される、態様180または199~202に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0633】

204. 前記患者は認知機能障害に苦しんでおり、前記臨床全般印象度-重症度(CGI-S)スコアの低下によって反映されるような認知機能障害の改善が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる、態様1~179に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0634】

205. 前記臨床全般印象度-重症度(CGI-S)スコアの低下によって反映されるような前記認知機能障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで持続する、態様204に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0635】

206. 前記臨床全般印象度-重症度(CGI-S)スコアの低下によって反映されるような前記認知機能障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも14日後まで持続する、態様204に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0636】

207. 前記臨床全般印象度-重症度(CGI-S)スコアの低下によって反映されるような前記認知機能障害の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩

10

20

30

40

50

を最後に投与してから少なくとも28日後まで持続する、態様204に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0637】

208. 前記患者は社会的／情動的引きこもりまたは離隔に苦しんでおり、前記処置により前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔が軽減または消失する、態様1～207に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0638】

209. 前記処置により、快感消失、情動的引きこもり及び感情の平板化のうちの少なくとも1つが軽減または消失する、態様208に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0639】

210. 前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後のBDRS快感消失、情動的引きこもり及び／または感情の平板化項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様208または209に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0640】

211. 前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから1日目、例えば、約24時間での前記BDRS快感消失、情動的引きこもり及び／または感情の平板化項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様208～210に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0641】

212. 前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目の前記BDRS快感消失、情動的引きこもり及び／または感情の平板化項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様208～211に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0642】

213. 前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから14日目の前記BDRS快感消失、情動的引きこもり及び／または感情の平板化項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様208～212に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0643】

214. 前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから28日目の前記BDRS快感消失、情動的引きこもり及び／または感情の平板化項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様208～213に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0644】

215. 前記BDRS快感消失、情動的引きこもり及び／または感情の平板化項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる、態様208または209に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0645】

216. 前記BDRS快感消失、情動的引きこもり及び／または感情の平板化項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投

10

20

30

40

50

与してから少なくとも6日後まで持続する、態様215に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0646】

217. 前記BDRS快感消失、情動的引きこもり及び／または感情の平板化項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも14日後まで持続する、態様215に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0647】

218. 前記BDRS快感消失、情動的引きこもり及び／または感情の平板化項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも28日後まで持続する、態様215に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0648】

219. 前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後のMADRS感情を持てないこと項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様208または209に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0649】

220. 前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから1日目、例えば、約24時間での前記MADRS感情を持てないこと項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様208、209または219に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0650】

221. 前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目の前記MADRS感情を持てないこと項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様208、209、219または220に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0651】

222. 前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから14日目の前記MADRS感情を持てないこと項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様208、209または219～221に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0652】

223. 前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから28日目の前記MADRS感情を持てないこと項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様208、209または219～222に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0653】

224. 前記MADRS感情を持てないこと項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる、態様208または209に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0654】

225. 前記MADR S感情を持ってないこと項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで持続する、態様224に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0655】

226. 前記MADR S感情を持ってないこと項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも14日後まで持続する、態様224に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

10

【0656】

227. 前記MADR S感情を持ってないこと項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも28日後まで持続する、態様224に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0657】

228. 前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後のBPRS情動的引きこもり項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様208または209に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

20

【0658】

229. 前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから1日目、例えば、約24時間での前記BPRS情動的引きこもり項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様208、209または228に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

30

【0659】

230. 前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目の前記BPRS情動的引きこもり項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様208、209、228または229に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0660】

231. 前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから14日目の前記BPRS情動的引きこもり項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様208、209または228～230に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

40

【0661】

232. 前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから28日目の前記BPRS情動的引きこもり項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様208、209または228～231に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0662】

233. 前記BPRS情動的引きこもり項目の前記スコアにおける改善によって反映さ

50

れるような前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる、態様208または209に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0663】

234. 前記BPRS情動的引きこもり項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで持続する、態様233に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

10

【0664】

235. 前記BPRS情動的引きこもり項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも14日後まで持続する、態様233に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0665】

236. 前記BPRS情動的引きこもり項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも28日後まで持続する、態様233に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

20

【0666】

237. 前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後のBPRS情動の平板化項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様208または209に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0667】

238. 前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから1日目、例えば、約24時間での前記BPRS情動の平板化項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様208、209または237に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

30

【0668】

239. 前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目の前記BPRS情動の平板化項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様208、209、237または238に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0669】

240. 前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから14日目の前記BPRS情動の平板化項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様208、209または237～239に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

40

【0670】

241. 前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから28日目の前記BPRS情動の平板化項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様208、209または237～240に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学

50

的に許容される塩。

【0671】

242. 前記BPRS情動の平板化項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる、態様208または209に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0672】

243. 前記BPRS情動の平板化項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで持続する、態様242に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

10

【0673】

244. 前記BPRS情動の平板化項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも14日後まで持続する、態様242に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0674】

245. 前記BPRS情動の平板化項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも28日後まで持続する、態様242に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

20

【0675】

246. 前記患者は社会的／情動的引きこもりまたは離隔に苦しんでおり、社会的／情動的引きこもりまたは離隔の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後の前記臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアにおける低下によって反映される、態様208または209に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

30

【0676】

247. 前記患者は社会的／情動的引きこもりまたは離隔に苦しんでおり、社会的／情動的引きこもりまたは離隔の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから1日目、例えば、約24時間での前記臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアにおける低下によって反映される、態様208、209または246に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0677】

248. 前記患者は社会的／情動的引きこもりまたは離隔に苦しんでおり、社会的／情動的引きこもりまたは離隔の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目の前記臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアにおける低下によって反映される、態様208、209、246または247に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

40

【0678】

249. 前記患者は社会的／情動的引きこもりまたは離隔に苦しんでおり、社会的／情動的引きこもりまたは離隔の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから14日目の前記臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアにおける低下によって反映される、態様208、209または246～248に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0679】

50

250. 前記患者は社会的／情動的引きこもりまたは離隔に苦しんでおり、社会的／情動的引きこもりまたは離隔の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから28日目の前記臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアにおける低下によって反映される、態様208、209または246～249に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0680】

251. 前記患者は社会的／情動的引きこもりまたは離隔に苦しんでおり、前記臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの低下によって反映されるような社会的／情動的引きこもりまたは離隔の改善が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる、態様1～207に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

10

【0681】

252. 前記臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの低下によって反映されるような前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで持続する、態様251に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0682】

253. 前記臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの低下によって反映されるような前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも14日後まで持続する、態様251に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

20

【0683】

254. 前記臨床全般印象度－重症度（CGI-S）スコアの低下によって反映されるような前記社会的／情動的引きこもりまたは離隔の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも28日後まで持続する、態様251に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0684】

255. 前記処置により自殺念慮が軽減または消失する、態様1～254に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0685】

30

256. 前記自殺念慮の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後のBDRS自殺念慮項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様255に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0686】

257. 前記自殺念慮の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから1日目、例えば、約24時間での前記BDRS自殺念慮項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様255または256に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0687】

40

258. 前記自殺念慮の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目の前記BDRS自殺念慮項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様255～257に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0688】

259. 前記自殺念慮の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから14日目の前記BDRS自殺念慮項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様255～258に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0689】

50

260. 前記自殺念慮の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから28日目の前記BDRS自殺念慮項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様255~259に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0690】

261. 前記BDRS自殺念慮項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記自殺念慮の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる、態様255に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0691】

262. 前記BDRS自殺念慮項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記自殺念慮の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで持続する、態様261に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0692】

263. 前記BDRS自殺念慮項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記自殺念慮の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも14日後まで持続する、態様261に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0693】

264. 前記BDRS自殺念慮項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記自殺念慮の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも28日後まで持続する、態様261に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0694】

265. 前記自殺念慮の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後のMADRS自殺思考項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様255に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0695】

266. 前記自殺念慮の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから1日目、例えば、約24時間での前記MADRS自殺思考項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様255または265に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0696】

267. 前記自殺念慮の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目の前記MADRS自殺思考項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様255、265または266に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0697】

268. 前記自殺念慮の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから14日目の前記MADRS自殺思考項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様255または265~267に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0698】

269. 前記自殺念慮の軽減または消失は、少なくとも、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから28日目の前記MADRS自殺思考項目の前記スコアにおける改善によって反映される、態様255または265~268に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0699】

10

20

30

40

50

270. 前記MADRS自殺思考項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記自殺念慮の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる、態様255に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0700】

271. 前記MADRS自殺思考項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記自殺念慮の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで持続する、態様270に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0701】

272. 前記MADRS自殺思考項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記自殺念慮の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも14日後まで持続する、態様270に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0702】

273. 前記MADRS自殺思考項目の前記スコアにおける改善によって反映されるような前記自殺念慮の軽減または消失は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも28日後まで持続する、態様270に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0703】

274. 前記患者は自殺念慮に苦しんでおり、自殺念慮の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後の前記臨床全般印象度-重症度(CGI-S)スコアにおける低下によって反映される、態様255に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0704】

275. 前記患者は自殺念慮に苦しんでおり、自殺念慮の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから1日目、例えば、約24時間での前記臨床全般印象度-重症度(CGI-S)スコアにおける低下によって反映される、態様255または274に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0705】

276. 前記患者は自殺念慮に苦しんでおり、自殺念慮の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから7日目の前記臨床全般印象度-重症度(CGI-S)スコアにおける低下によって反映される、態様255、274または275に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0706】

277. 前記患者は自殺念慮に苦しんでおり、自殺念慮の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから14日目の前記臨床全般印象度-重症度(CGI-S)スコアにおける低下によって反映される、態様255または274~276に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0707】

278. 前記患者は自殺念慮に苦しんでおり、自殺念慮の改善は、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから28日目の前記臨床全般印象度-重症度(CGI-S)スコアにおける低下によって反映される、態様255または274~277に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0708】

279. 前記患者は自殺念慮に苦しんでおり、前記臨床全般印象度-重症度(CGI-S)スコアの低下によって反映されるような自殺念慮の改善が、5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから約2時間後までに生じる、態様1~254に記載の使用のための5-MeO-DMTまたはその薬学的に許容される塩。

10

20

30

40

50

【0709】

280. 前記臨床全般印象度－重症度（CGI－S）スコアの低下によって反映されるような前記自殺念慮の改善は、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも6日後まで持続する、態様279に記載の使用のための5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0710】

281. 前記臨床全般印象度－重症度（CGI－S）スコアの低下によって反映されるような前記自殺念慮の改善は、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも14日後まで持続する、態様279に記載の使用のための5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩。

10

【0711】

282. 前記臨床全般印象度－重症度（CGI－S）スコアの低下によって反映されるような前記自殺念慮の改善は、5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩を最後に投与してから少なくとも28日後まで持続する、態様279に記載の使用のための5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【0712】

283. 前記処置により、精神病症状、易怒性、不安定性、運動衝動性の亢進、発語の増加、激越のうちの少なくとも1つが軽減または消失する、態様1～282に記載の使用のための5－MeO－DMTまたはその薬学的に許容される塩。

【実施例】

20

【0713】

以下の実施例は、本発明の理解を助けるために列挙されたものであり、いかなる形であれ、後続の特許請求の範囲に示される本発明の限定を意図するものではなく、また本発明を限定するように解釈されるべきではない。

【0714】

実施例1　－　5－MeO－DMTエアロゾルの生成及び投与

ステップ1：吸入によって被験者または患者に投与されることになる5－MeO－DMT遊離塩基の標的投与量が溶液量200μl中に含有されるように、100%エタノール中の5－MeO－DMT遊離塩基の原液をメスフラスコ中で調製する。5－MeO－DMTの典型的な標的投与量は、1mg～25mgである。例えば、5－MeO－DMTの標的投与量を18mgとすると、90mgの5－MeO－DMTを100%エタノール中に溶解させて、最終溶液量を1mlとすることになる。次いで、原液のアリコートをし、使用する時までバイアル中で保管することができる。

30

【0715】

ステップ2：200μlの溶液をドリップパッドを含有する投与カプセル（Storz & Bickel, Germany）に移し、次いで、その投与カプセルの蓋を閉じる。

【0716】

ステップ3：5－MeO－DMTエタノール溶液が充填された投与カプセルを、温度を55℃に設定して予熱した第1のVolcano Medic Vaporizerの充填チャンバーに移す。次いで、気化器の空気流を、あらかじめ設定した約12l／分の流量で60秒間オンにする。加熱された空気が投与カプセル中に流れ、エタノールを蒸発させ、標的投与量の5－MeO－DMTが、ステンレス鋼のワイヤメッシュを覆う薄層としてカプセル内に残る。空のカプセルの重量と比較したカプセルの最終的な重量の増加が、5－MeO－DMTの標的投与量にほぼ等しいことを実証することにより、投与カプセルが正確に調製されたことを確認することができる。

40

【0717】

ステップ4：調製した投与カプセルを充填チャンバーから取り出す。次いで、その投与カプセルを第2のVolcano Medic Vaporizerの充填チャンバーに移すが、第2のVolcano Medic Vaporizerは、温度を210℃に設定して予熱し、空気流を少なくとも5分間オンにして、カプセルを移す直前にオフにし

50

ておく。バルブ付きの吸入バルーン（Storz & Bickel, Germany）を充填チャンバーのソケットに取り付け、充填チャンバーをしっかりと閉め、その後すぐに、空気流をあらかじめ設定した約12 l／分の流量で正確に15秒間オンにし、次いでオフにする。これにより、全用量の5-MeO-DMTがエアロゾル化され、吸入バルーン内の約3リットルの空気中に分散される。カプセルの重量がその初期重量にほぼ戻っていることを実証することにより、5-MeO-DMTが正確にエアロゾル化されたことを確認することができる。

【0718】

ステップ5：次いで、バルーンを充填チャンバーから取り外す。この際バルブは自動的に閉じる。マウスピースをバルーンに取り付ければ、被験者または患者にエアロゾルを直ちに投与する準備が整う。

10

【0719】

ステップ6：投与の準備のために、深く息を吸い込んで完全に吐き出すことを最初に1～2回行い、この順序を深く吐き出すことで終わるよう患者に求める。次いで、マウスピースを唇にしっかりと当てて保持して、吸入バルーンの全量を1回の吸い込みで完全に吸入し、10（±2.5）秒間息を止め、その後普通に吐き出す。吸入手順完了後、患者に横になるよう指示する。

【0720】

吸入による5-MeO-DMTの投与に関するさらなる詳細は、WO 2020／169850 A1の実施例1に開示されており、その内容は参照により本明細書に組み込まれる。

20

【0721】

実施例2 — 高純度5-MeO-DMTの調製

5-MeO-DMT（2.0 g）を35～40℃でMTBE（4 mL、2.0体積）中に溶解させた後、30分かけて室温まで冷却した。室温で50分間攪拌した後、結晶化が認められなかったため、バッチ温度を30分かけて7～12℃まで下げた。7～12℃で10分間攪拌した後、結晶化が生じた。7～12℃で1時間攪拌し、それに続いてバッチを濾過した。MTBE（1 mL、0.5体積）で洗浄した後、7～12℃にて、バッチを真空下で3.5時間乾燥させて、淡いオレンジ色の固体1.02 g（回収率50%）を得た。単離した固体を、WO 2020／169850 A1に記載されている通り、HPLCによって純度について分析した。純度が99.74%面積であることを見出した。

30

【0722】

分析の結果さらに、個々の不純物のレベルが0.10%面積を下回ったことが示されている。試料の溶媒分析により、MTBEレベルが17 ppmであることが指し示された。

【0723】

実施例3 — 5-MeO-DMT臭化水素酸塩の調製

5-MeO-DMT HBrは、100 mgスケールで調製した。

【0724】

5-MeO-DMTの遊離塩基を酢酸イソプロピル（10体積）と混合し、得られた5-MeO-DMT溶液を50℃まで加熱した。HBrを、単一アリコートで充填した（エタノール中1 M、1当量）。混合物をその温度で維持し、3時間平衡させた。

40

【0725】

1時間後、懸濁液が生じた。懸濁液を最終的に室温まで冷却し、18時間平衡させた。濾過して固体を単離し、真空中40℃で18時間乾燥させた。

【0726】

オフホワイトの結晶性物質を得た。

【0727】

当該塩は、174℃の融点を有し、Cu K α 線を用いて測定した14.5°2 θ ±0.2°2 θ 、16.7°2 θ ±0.2°2 θ 、17.0°2 θ ±0.2°2 θ 、20.6°2 θ ±0.2°2 θ 、20.7°2 θ ±0.2°2 θ 、21.4°2 θ ±0.2°2 θ

50

、 $24.2^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $24.8^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $25.3^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $27.4^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ でのピークを含むX線回折パターンによって特徴付けられる。

【0728】

実施例4 — 死後のヒト脳膜調製物における中枢5-HT_{1A}受容体及び5-HT_{2A}受容体に対する阻害定数の決定

この研究では、死後ヒト脳組織における海馬及び前頭皮質にそれぞれ由来する、5-HT_{1A}受容体及び5-HT_{2A}受容体に対する、3種の幻覚発動試験化合物（シロシン、DMT及び5-MeO-DMT）の親和性を、放射性リガンド結合技術を用いて決定した。

10

【0729】

ヒト脳試料は、Edinburgh Sudden Death Brain Bankから入手した。全ドナーが突然死で、昏睡、精神障害または神経障害の既往歴がなく、65歳未満であり、試料は死後72時間以内のものであった。

【0730】

死後のヒト海馬の5-HT_{1A}受容体に対する結合

氷冷した0.25Mスクロース（1：30w/v）中で、海馬をモーター駆動のテフロン製ペストルを用いてホモジナイズした（120rpmで12ストローク）。1,000gで10分間遠心分離することにより、ミエリン及び細胞片を除去した。上清を氷上で保管し、0.25Mスクロース（1：15w/v）中でペレットを再度ホモジナイズし、750gで10分間遠心分離した。上清を合わせ、氷冷した膜調製用バッファー（1：100w/v）で希釈し、隙間の狭いガラス／テフロン製ホモジナイザー（12ストローク、800rpm）を用い、そして20,500gで10分間遠心分離した。氷冷した膜調製バッファー中にペレットを再懸濁させ、37℃で10分間インキュベートした後、20,500gで10分間遠心分離した。ペレットを再懸濁させ、最後の遠心分離にかけて（20,500xg、10分間）、組織を洗浄した。次いで、氷冷したアッセイバッファー中に得られたペレットを再懸濁させ、3.125mg湿重量の組織／mlに相当する組織濃度とした。遠心分離は全て4℃で行った。膜調製バッファーは、50mMトリス-HCl（pH7.7）、4mM CaCl₂及び0.1%アスコルビン酸からなるものであった。アッセイバッファーは、50mMトリス（pH7.7）、4mM CaCl₂、0.1%アスコルビン酸及び10μMパルギリンからなるものであった。

20

30

【0731】

飽和結合分析のために、海馬膜（400μl、1.25mg湿重量の組織／チューブに相当）を、50μlの0.075～9.6nM [³H] 8-OH-DPATと、50μlのアッセイバッファー（全結合）または50μlの1μM WAY 100635（非特異的結合）のいずれかと共に25℃で30分間インキュベートした。洗浄バッファーは、50mMトリス（pH7.7）からなるものであった。

【0732】

置換アッセイでは、海馬膜（400μl、1.25mg湿重量の組織／チューブに相当）を、50μlの0.6nM [³H] 8-OH-DPATと、50μlのアッセイバッファー（全結合）または50μlの1μM WAY 100635（非特異的結合）のいずれか、または1～10000nMからなる10種の濃度のうちの1つにおける50μlの試験化合物のうちの1つと共に25℃で30分間インキュベートした。

40

【0733】

膜に結合した放射能は、Skatronセルハーベスターを用いて、0.5%ポリエチレンイミン（PEI）にあらかじめ浸したSkatron 11731フィルターを通して真空下で濾過することにより回収した。氷冷した洗浄バッファーでフィルターを迅速に洗浄し（洗浄設定0、9、9）、放射能を液体シンチレーション計数法（1ml Packard MV Goldシンチレータ）により測定した。

【0734】

50

特異的結合の50%を阻害するのに必要とされる化合物濃度 (IC_{50}) 及び $Hill Slope$ を、非線形回帰を用いることにより算出した。 K_i は、リガンドの枯渇を考慮した1サイト結合 (one-site binding) モデルを用いて算出した。

【0735】

死後のヒト前頭皮質の5-HT_{2A}受容体に対する結合

氷冷した0.25 Mスクロース (1:30 w/v) 中で、前頭皮質をモーター駆動のテフロン製ペストルを用いてホモジナイズした (120 rpmで12ストローク)。1,000 gで10分間遠心分離することにより、ミエリン及び細胞片を除去した。上清を氷上で保管し、0.25 Mスクロース (1:15 w/v) 中でペレットを再度ホモジナイズし、750 gで10分間遠心分離した。上清を合わせ、氷冷した50 mMトリス-HCl アッセイバッファー (pH 7.4、1:100 w/v) で希釈し、隙間の狭いガラス/テフロン製ホモジナイザー (12ストローク、800 rpm) を用いてホモジナイズし、そして20,500 gで10分間遠心分離した。ペレットをさらに2回遠心分離にかけて (20,500 x g、10分間)、組織を洗浄した。次いで、氷冷した50 mMトリス-HCl アッセイバッファー (pH 7.4) 中に得られたペレットを再懸濁させ、10 mg 湿重量の組織/mlに相当する組織濃度とした。遠心分離は全て4℃で行った。

【0736】

飽和結合分析のために、前頭皮質膜 (400 µl、4 mg 湿重量の組織/チューブに相当) を、50 µlの0.00625~0.8 nM [³H] MDL-100,907と、50 µlのアッセイバッファーまたは50 µlの10 µMケタンセリン (非特異的結合) のいずれかと共に25℃で60分間インキュベートした。アッセイバッファー及び洗浄バッファーは、50 mMトリス-HCl バッファー (pH 7.4) からなるものであった。

【0737】

置換アッセイでは、前頭皮質膜 (400 µl、4 mg 湿重量の組織/チューブに相当) を、50 µlの0.1 nM [³H] MDL-100,907と、50 µlのアッセイバッファー (全結合) または50 µlの10 µMケタンセリン (非特異的結合) のいずれか、または1~10000 nMからなる10種の濃度のうちの1つにおける50 µlの試験化合物のうちの1つと共に25℃で60分間インキュベートした。

【0738】

膜に結合した放射能を回収し、上記のように測定した。データ分析も上記の通り行った。

【0739】

結果

死後のヒト脳組織に由来する海馬膜における、[³H] 8-OH-DPATの5-HT_{1A}受容体に対する解離定数 (K_d 値) を、3例のドナーの各々について決定した。得られた解離定数 (K_d 値) は、それぞれ0.51、0.28及び0.52 nMであった。

【0740】

シロシン、DMT及び5-MeO-DMTの平均阻害定数 (K_i 値) は、それぞれ48、38及び1.80 nM ($n=3$ 平均値) であった。全ての化合物で $Hill Slope$ が1に近かったことから、1サイト結合モデルが示唆される。

【0741】

死後のヒト脳組織に由来する前頭皮質膜における、[³H] MDL-100,907の5-HT_{2A}受容体に対する解離定数 (K_d 値) を、3例のドナーの各々について決定した。得られた解離定数 (K_d 値) は、それぞれ0.11、0.08及び0.08 nMであった。

【0742】

シロシン、DMT及び5-MeO-DMTの平均阻害定数 (K_i 値) は、それぞれ37、117及び122 nM ($n=3$ 平均値) であった。全ての化合物で $Hill Slope$ が1に近かったことから、1サイト結合モデルが示唆される。

【0743】

10

20

30

40

50

5-HT_{1A}受容体に対する5-HT_{2A}受容体についての、シロシン、DMT及び5-MeO-DMTの選択比は、それぞれ0.78、3.1及び6.8であった。

【0744】

実施例5 - TRDに罹患している患者における臨床試験

治療抵抗性のうつ病性障害（TRD）を有する患者において、本明細書に記載されるように吸入によって投与される、5-MeO-DMTの第1／2相臨床試験が終了した。本試験は2つのパートでデザインした。パートAは、2つの用量レベル（12mg（n=4）及び18mg（n=4））による非盲検、単一群、単回投与第1相試験であった。パートBは、5-MeO-DMTの患者内漸増用量による個別化投与計画を適用する、非盲検、単一群第2相試験であった。患者（n=8）には、1日に少なくとも1つ及び最大3つの用量（6mg、12mg及び18mg）で5-MeO-DMTを投与し、前に投与した用量で至高体験に達しなかった場合にのみ、用量を多くして投与した。パートAの主要エンドポイントは、TRD患者における5-MeO-DMTの単回投与に関する安全性及び忍容性を評価することであった。パートBの主要エンドポイントは、抑うつの重症度に対して効果を評価することであり、投与後7日目に寛解状態（MADRS総スコアが10以下として定義される）にある患者の割合で評価した。

10

【0745】

パートAでは、両群（12mg及び18mg）において、患者4例のうち3例が少なくとも1つのADRを経験した。それら全ては軽度であり、自然に解消した。SAEは報告されなかった。

20

【0746】

12mg群における患者4例のうち2例（50%）、18mg群における患者4例のうち1例（25%）が、投与後7日目にMADRS寛解を示し、18mg群におけるさらなる患者1例（25%）が、投与後7日目にMADRS臨床反応を示した。7日目のベースラインからの平均MADRS変化率は、12mg群で-21.0（-65%）、18mg群で-12.8（-41%）であった。

【0747】

パートBでは、患者8例のうち7例（87.5%）が少なくとも1つのADRを経験した。全てのADRが自然に解消した。SAEは報告されなかった。

【0748】

主要エンドポイントが達成され、患者8例のうち7例（87.5%）が7日目にMADRS寛解を達成した（ $p < 0.0001$ ）。7日目のベースラインからの平均MADRS変化率は、24.4（76%）であった。

30

【0749】

パートAまたはパートBのいずれにおいても、安全性臨床検査解析、バイタルサイン、精神医学的安全性評価または認知機能測定 of のいずれかにおいて、臨床的に有意な変化は認められなかった。

【0750】

結果を以下の表にまとめる。

40

【表 1】

尺度項目	尺度	ベース ライン IDR	2/3 時間	2/3 時間後 の改善	改善率
集中困難	MADRS	30	11	19	63.33%
制止	MADRS	27	10	17	62.96%
感情を持ってないこと	MADRS	36	12	24	66.67%
内的緊張	MADRS	26	11	15	57.69%
悲観的思考	MADRS	28	7	21	75.00%
自殺思考	MADRS	11	3	8	72.72%
罪責感	BPRS	34	14	20	58.82%
緊張	BPRS	16	11	5	31.25%
不安	BPRS	37	19	18	48.65%
情動的引きこもり	BPRS	13	8	5	38.46%
情動の平板化	BPRS	15	11	4	26.67%

10

表 1－A 日内個別化投与計画（IDR）に割り付けられた患者についての MADRS 及び BPRS 関連項目に対して記録されたスコア。項目スコアは、IDR 群における全患者（n＝8）の個々の患者スコアを合計して表したものである。最後の用量を投与してから 2 時間後（MADRS）または 3 時間後（BPRS）に評価。

20

【表 2】

尺度項目	尺度	ベース ライン IDR	1 日目	1 日目に おける 改善	改善率
睡眠減少	MADRS	25	12	13	52.00%
集中困難	MADRS	30	1	29	96.67%
制止	MADRS	27	5	22	81.48%
感情を持ってないこと	MADRS	36	2	34	94.44%
内的緊張	MADRS	26	6	20	76.92%
悲観的思考	MADRS	28	4	24	85.71%
自殺思考	MADRS	11	1	10	90.91%
罪責感	BPRS	34	11	23	67.65%
緊張	BPRS	16	11	5	31.25%
不安	BPRS	37	16	21	56.76%
情動的引きこもり	BPRS	13	8	5	38.46%
情動の平板化	BPRS	15	8	7	46.67%

30

40

表 1－B 日内個別化投与計画（IDR）に割り付けられた患者についての MADRS 及び BPRS 関連項目に対して記録されたスコア。項目スコアは、IDR 群における全患者（n＝8）の個々の患者スコアを合計して表したものである。1 日目に評価。

50

【表 3】

尺度項目	尺度	ベース ライン IDR	7 日目	7 日目 における 改善	改善率
睡眠減少	MADRS	25	9	16	64.00%
集中困難	MADRS	30	9	21	70.00%
制止	MADRS	27	3	24	88.89%
感情を持ってないこと	MADRS	36	6	30	83.33%
内的緊張	MADRS	26	12	14	53.85%
悲観的思考	MADRS	28	3	25	89.29%
自殺思考	MADRS	11	3	8	72.73%
罪責感	BPRS	34	10	24	70.59%
緊張	BPRS	16	10	6	37.50%
不安	BPRS	37	17	20	54.05%
情動的引きこもり	BPRS	13	8	5	38.46%
情動の平板化	BPRS	15	8	7	46.67%

表 1－C 日内個別化投与計画（IDR）に割り付けられた患者についての MADRS 及び BPRS 関連項目に対して記録されたスコア。項目スコアは、IDR 群における全患者（n＝8）の個々の患者スコアを合計して表したものである。7 日目に評価。

【表 4】

尺度項目	尺度	ベースライン 12mg	2/3 時間	2/3 時間後の改善	改善率
集中困難	MADRS	16	7	9	56.25%
制止	MADRS	16	10	6	37.50%
感情を持ってないこと	MADRS	16	9	7	43.75%
内的緊張	MADRS	13	2	11	84.62%
悲観的思考	MADRS	16	8	8	50.00%
自殺思考	MADRS	8	3	5	62.50%
罪責感	BPRS	18	9	9	50.00%
緊張	BPRS	14	9	5	35.71%
不安	BPRS	25	11	14	56.00%
情動的引きこもり	BPRS	13	11	2	15.38%
情動の平板化	BPRS	11	8	3	27.27%

表 2-A 12mg 投与計画に割り付けられた患者についての MADRS 及び BPRS 関連項目に対して記録されたスコア。項目スコアは、12mg 群における全患者（n=4）の個々の患者スコアを合計して表したものである。用量を投与してから 2 時間後（MADRS）または 3 時間後（BPRS）に評価。

【表 5】

尺度項目	尺度	ベースライン 12mg	1日目	1日目に おける 改善	改善率
睡眠減少	MADRS	12	10	2	16.67%
集中困難	MADRS	16	2	14	87.50%
制止	MADRS	16	0	16	100.00%
感情を持てないこと	MADRS	16	1	15	93.75%
内的緊張	MADRS	13	3	10	76.92%
悲観的思考	MADRS	16	7	9	56.25%
自殺思考	MADRS	8	5	3	37.50%
罪責感	BPRS	18	5	13	72.22%
緊張	BPRS	14	6	8	57.14%
不安	BPRS	25	6	19	76.00%
情動的引きこもり	BPRS	13	8	5	38.46%
情動の平板化	BPRS	11	6	5	45.45%

表 2-B 12mg 投与計画に割り付けられた患者についての MADRS 及び BPRS 関連項目に対して記録されたスコア。項目スコアは、12mg 群における全患者（n=4）の個々の患者スコアを合計して表したものである。1日目に評価。

【表 6】

尺度項目	尺度	ベースライン 12mg	7日目	7日目に おける 改善	改善 率
睡眠減少	MADRS	12	6	6	50.0 0%
集中困難	MADRS	16	3	13	81.2 5%
制止	MADRS	16	3	13	81.2 5%
感情を持てないこと	MADRS	16	1	15	93.7 5%
内的緊張	MADRS	13	5	8	61.5 4%
悲観的思考	MADRS	16	8	8	50.0 0%
自殺思考	MADRS	8	7	1	12.5 0%
罪責感	BPRS	18	5	13	72.2 2%
緊張	BPRS	14	6	8	57.1 4%
不安	BPRS	25	6	19	76.0 0%
情動的 引きこ もり	BPRS	13	6	7	53.8 5%
情動の 平板化	BPRS	11	5	6	54.5 5%

表 2-C 12mg 投与計画に割り付けられた患者についての MADRS 及び BPRS 関連項目に対して記録されたスコア。項目スコアは、12mg 群における全患者（n=4）の個々の患者スコアを合計して表したものである。7日目に評価。

【0751】

実施例 6 - 5-MeO-DMT 及びブホテニンの薬物動態の評価

5-MeO-DMT の薬物動態特性を調べるために、3 群（各群被験者 8 例）を形成した。被験者には用量 6mg、12mg または 18mg の 5-MeO-DMT を吸入により単回投与した。血液試料は、投与してから 1、2、4、7、10、15、20、30、45 分後及び 1、1.5、2、3、4 時間後に採取した。

【0752】

5-MeO-DMT 濃度は、LC-MS/MS を用いて測定した。PK パラメータは、個々の濃度対時間プロットを代数解析することにより生成した。解析は Phoenix WinNonlin 6.3 ソフトウェアを用いて行った。

【 0 7 5 3 】

3群で得られたCmaxの中央値は、11.85 ng/ml (6 mg 群)、22.90 ng/ml (12 mg 群) 及び38.45 ng/ml (18 mg 群) であった。

【 0 7 5 4 】

以下の表3は、表示された時点で測定した、Cmaxに対する血漿中濃度パーセンテージの中央値を示している。

【表7】

	Cmax に対する血漿中濃度パーセンテージの中央値													
時間 (分)	1	2	4	7	10	15	20	30	45	60	90	120	180	240
6mg	96	98	83	56	40	22	16	10	8	4	2	1	0	N.A.
12mg	100	79	59	30	22	12	8	5	3	2	0	0	0	0
18mg	100	79	59	30	22	12	8	5	3	2	0	0	0	0

10

【 0 7 5 5 】

薬物動態測定は、漸増用量設定に依拠した投与スキームについても実施した。実質的に同様の結果が得られた。

【 0 7 5 6 】

5-MeO-DMT代謝産物のブホテニンについても血中濃度を測定した。ほんの少数の試料でのみ、濃度が定量下限値 (LLQ) (25 pg/ml) を上回った。15分以降、ブホテニン濃度は常にLLQを下回った。

20

【 0 7 5 7 】

漸増用量設定スキームを受けている被験者を含めた場合でも、実質的に同様の観察がなされた。

【 0 7 5 8 】

実施例7 - 5-MeO-DMTの毒性試験

5-MeO-DMTは、*Salmonella typhimurium*の4種のヒスチジン要求性細菌株 (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537) 及び *Escherichia coli* の1種のトリプトファン要求性菌株 (WP2 uvrA pKM101) において変異を誘発しなかった。これらの条件には、ラット肝臓代謝活性化系 (S-9) の非存在下及び存在下における、最大濃度5000 µg/プレート (現行の規制ガイドラインによる最大推奨濃度) での処理を含めた。

30

【 0 7 5 9 】

実施例8 - 産後うつ病患者に5-MeO-DMTを吸入投与した臨床試験

単一群、非盲検臨床試験には、産後うつ病 (PPD) と臨床的に診断された成人女性患者15例が参加する。

【 0 7 6 0 】

患者は、気化後吸入による、1日の個別化5-MeO-DMT投与計画を受けることになる。

40

【 0 7 6 1 】

より詳細には、患者は0日目に、5-MeO-DMTを最大3つの用量：6 mg、12 mg、及び18 mgで投与されることになる。

1. 全患者に初回用量6 mgの5-MeO-DMTを投与する。

2. 第2の用量 (12 mg) は、以下の場合にのみ投与する：

a. 6 mg 投与後に至高体験 (総スコア ≥ 75) が達成されなかった場合、及び

b. 試験医師により、6 mg 用量が安全かつ忍容性が良好であるとされた場合、

c. 前用量によるあらゆる精神活性作用 (PSE) が弱まっている場合、及び

d. 試験医師により、投与前のバイタルパラメータ及び1秒努力呼気肺活量 (FE

50

V 1) が正常範囲内であるか、または正常範囲外であっても臨床的に有意でないとされた場合。

3. 同様に、第3の用量 (18 mg) は、以下の場合にのみ投与する：

a. 12 mg 投与後に至高体験 (総スコア ≥ 75) が達成されなかった場合、及び

b. 試験医師により、12 mg 用量が安全かつ忍容性が良好であるとされた場合、

及び

c. 前用量によるあらゆる P s E が弱まっている場合、及び

d. 試験医師により、投与前のバイタルパラメータ及び1秒努力呼気肺活量 (F E V 1) が正常範囲内であるか、または正常範囲外であっても臨床的に有意でないとされた場合。

10

【0762】

患者は、幻覚至高体験 (患者により点数化される視覚的アナログスケールの P E スケールに基づく)、鎮静、及び他のエンドポイントについて、投与後に評価されることになる。追跡調査来院は、投与日から1日後、及び7日後に予定している。

【0763】

臨床試験への参加が検討される全ての患者は、以下の基準を満たさなければならない：

1. スクリーニング時の年齢が18～45歳の範囲 (両端を含む) にある女性。

2. スクリーニング時の体格指数 (B M I) が $18.5 \sim 35 \text{ kg/m}^2$ の範囲 (両端を含む) にある。

3. 試験の精神科医または公認心理士による評価で、P P D の試験基準を満たす：

a. 精神疾患簡易構造化面接法 (M I N I) により認められた、精神病性の特徴を伴わない大うつ病性障害と診断され、周産期の発症が、妊娠以降に生じ、かつ分娩後の最初の4週間までに生じたものである。

20

b. スクリーニング時及び0日目の投与前に、M o n t g o m e r y - A s b e r g うつ病評価尺度 (M A D R S) の総スコアが28以上である。

6. スクリーニング時に授乳を中止していなければならないこと、またはスクリーニング時でもまだ授乳中もしくは能動的に母乳育児中である場合、0日目の試験薬投与の直前から最終投与後24時間に至るまで、一時的に母乳育児を中止し、その24時間の間、母乳全ての搾乳及び廃棄は必要に応じて行うが、母乳育児を再開する前に、最終投与後2.5時間及び最終投与後24時間の時点での搾乳／廃棄を組み入れる必要があることに同意しなければならない。

30

4. 投与前30日間及び5-M e O - D M T 投与後90日間、完全禁欲すること (異性間性交を完全に避ける) または効果の高い (失敗率 $< 1\%$) 医学的に受け入れられた避妊法を使用することに同意しなければならない。患者は、スクリーニング時及び試験前日 (-1日目) に妊娠反応が陰性でなければならない。

5. 他の抗うつ薬または不安薬療法の開始を試験が終了してから7日目まで延期する意思があり、試験中いかなる精神療法も変更しないでおくことに同意している。

【0764】

以下の主要除外基準のいずれかに該当する患者候補は、本試験への参加から除外されることになる：

40

1. 既往歴、精神医学的評価、及び M I N I 評価に基づき、現在または過去に、双極性障害、躁病または軽躁病エピソード、精神病性障害、大うつ病性障害 (M D D) または精神病性の特徴を伴う他の気分障害、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害 (P T S D)、自閉症スペクトラム障害、境界性パーソナリティ障害、統合失調症、妄想性障害、妄想性パーソナリティ障害、統合失調感情障害、臨床的に重大な知的障害、または患者が試験に不適当であると試験医師が判断するもとなる任意の他の併存精神疾患と診断されている。

2. 現在または過去に双極性障害、精神病性障害、または精神病性の特徴を伴う他の気分障害 (M D D を含む) と診断されている1人以上の1親等または2親等の親族を有する。

50

3. 既往歴、精神医学的評価、ならびにコロンビア自殺重症度評価尺度（C－SSRS）に基づく自殺念慮及び自殺行動の評価に基づいて、試験の精神科医または公認心理士が判断する、自殺の重大なリスクがある。

4. 投与前14日以内または5半減期以内（いずれか長い方）に、抗うつ薬療法を受けている（例外：フルオキセチンの場合は過去5週間以内）。

5. 投与前14日以内または5半減期以内（いずれか長い方）に、モノアミン酸化酵素阻害（MAOI）活性を有する任意の他の薬物療法を受けている。

6. 前に幻覚誘発薬または幻覚薬（例えば、シロシビン、Psilocybe属菌のマッシュルーム、5-MeO-DMT、DMT、アヤワスカ、LSD、メスカリン）で重大な有害反応を経験していると試験医師に判断されている。

7. 5-MeO-DMTに対する既知のアレルギーまたは過敏症、あるいは任意の他の禁忌を有する。

8. 患者が試験に不適当であると試験医師が判断するもとなる任意の臨床的に重大な病状（例えば、重度の感染症、肺疾患、管理されていない高血圧、妊娠中または出生後期間における妊娠高血圧症候群の新規発症（例えば、妊娠高血圧、妊娠高血圧腎症－子癇、加重型妊娠高血圧腎症）、管理されていない糖尿病、重度の心血管疾患、重度の肝不全または腎不全、重度の脳障害（発作性疾患、脳卒中、認知症、神経変性疾患、髄膜炎、脳炎、及び意識消失を伴う頭部外傷を含む））を、現在または過去に有している。

9. 患者が試験に不適当であると試験医師が判断するもとなる任意の薬物療法または他の物質を受けている。

10. 患者が試験に不適当であると試験医師が判断するもとなる、身体検査、バイタルサイン、ECG、または臨床検査パラメータにおける臨床的に重大な異常がある。

11. スクリーニング時または試験前日（－1日目）に妊娠反応が陽性である患者が、妊娠している場合、または試験期間中及び5-MeO-DMT投与後90日までに妊娠する予定である場合。

12. スクリーニング前6ヶ月以内にDSM-5の薬物またはアルコール使用障害がある患者。

【0765】

試験の主要目的は、PPDを有する成人女性患者における、6mg、12mg及び18mgの5-MeO-DMTでの1日個別化投与計画で、抗うつ効果の発現及び7日間の持続性を決定することである。

【0766】

副次的目的は、PPDを有する成人女性患者における、6mg、12mg及び18mgの5-MeO-DMTでの1日個別化投与計画で、抗うつ効果、抗不安効果、母性行動に対する効果、安全性及び忍容性、精神活性作用（PSE）の強度及び持続時間、認知の転帰に対する影響を決定することである。

【0767】

探索的目的は、PPDを有する成人女性患者において、6mg、12mg及び18mgの5-MeO-DMTでの1日IDRで用量を投与した後、母乳、血液及び尿中の5-MeO-DMT及び代謝産物（ブホテニン及び5-メトキシインドール-3-酢酸（5-MIAA））の量を、LC/MS/MSで測定することによって決定することである（代謝産物の同定スクリーニングは必要に応じて実施され得る）。

【0768】

本研究の主要エンドポイントは5-MeO-DMTの抗うつ効果の評価であり、これは7日目にMADRSで評価した、ベースラインからの変化率によるものである。

【0769】

副次的エンドポイントには、以下によって評価した5-MeO-DMTの抗うつ効果を含めている：

● 以下によって評価した5-MeO-DMTの抗うつ効果：

○ 0日目における試験薬の最終投与2時間後、ならびに1日目及び7日目に、寛解

10

20

30

40

50

状態 (MADRS ≤ 10) にある患者の割合、

○ 0 日目における試験薬の最終投与 2 時間後、及び 1 日目に評価した、MADRS におけるベースラインからの変化率、

○ 0 日目における試験薬の最終投与 2 時間後、ならびに 1 日目及び 7 日目での反応者 (MADRS 総スコアにおけるベースラインからの低下率が $\geq 50\%$) の割合、

○ 0 日目における試験薬の最終投与 2 時間後、ならびに 1 日目及び 7 日目での臨床全般印象度－重症度 (CGI-S) におけるベースラインからの変化率、

● Barkin Index of Maternal Functioning (BIMF) 総スコア及びサブスケールスコアにおける、7 日目までのベースラインからの変化率により評価した母性行動に対する効果、

● 試験前日 (－1 日目)、試験薬の最終投与 1 時間後、退院時、0 日目の夕方、ならびに 1 日目及び 7 日目に得た母乳中の 5-MeO-DMT 及びブホテニン曝露量、

● 試験前日 (－1 日目)、試験薬の最終投与 1 時間後、退院時、1 日目及び 7 日目に得た血液中の 5-MeO-DMT 及びブホテニン曝露量、

● 以下によって評価した 5-MeO-DMT の安全性及び忍容性：

○ 治療下で発現した有害事象 (TEAE) の報告、

○ ECG、バイタルサイン、安全性臨床検査、最大呼気流量測定におけるベースラインからの臨床的に有意な変化率、

○ 各投与後 (PsE が弱まった時点及び各試験薬の投与 60 分後) 及び 0 日目の退院時評価の一環としての鎮静評価 (Modified Observer's Assessment of Alertness and Sedation scale [MOAA/S])、

○ 0 日目の退院時評価の一環として、ならびに 1 日目及び 7 日目に評価した、臨床診断解離性尺度 (CADSS) におけるベースラインからの変化率、

○ 0 日目の退院時評価の一環として、ならびに 1 日目及び 7 日目に評価した、簡易精神症状評価尺度 (BPRS) におけるベースラインからの変化率、

○ 0 日目の退院時評価の一環として、ならびに 1 日目及び 7 日目に評価した、C-SSRS におけるベースラインからの変化率、

○ 0 日目の退院時評価の一環として、ならびに 1 日目及び 7 日目に評価した、YMRS におけるベースラインからの変化率、

● 各投与の 30～60 分後、PsE が弱まった時点で報告された、患者が経験した PsE、

○ 至高体験 (PE) の達成 (PE スケール総スコア ≥ 75) を評価するための PE スケールを用いた PsE 評価、

○ Challenging Experience Questionnaire (CEQ)、

○ Mystical Experience Questionnaire (MEQ-30)、

● 試験薬の投与から PsE が弱まった (試験医師及び患者により点数化される) 時点までの時間として定義される PsE の持続時間 (各投与 30～60 分後に終わる)。

【0770】

これまでのところ、精神科医によって診断された産後うつ病を有する患者 1 例が、臨床試験に組み入れられている。診断は、精神疾患簡易構造化面接法 (MINI) (v 7.0.2) により認められた、精神病性の特徴を伴わない大うつ病性障害であり、周産期の発症が、妊娠以降に生じ、かつ分娩後の最初の 4 週間までに生じたものであった。当該患者は第 3 子を出産後、産後うつ病と診断された。患者は予定された全ての日の来院を終えた。吸入手順は患者により適切に行われ、吸入に関連した有害事象はなく、忍容性が良好であった。

【0771】

結果

5-MeO-DMTの投与直後に、臨床的に関連のない心拍数及び血圧の上昇が一時的に生じたことを除き、バイタルパラメータにおいて他に注目すべき変化は生じなかった。ECG（投与3時間後）及び安全性臨床検査解析（7日目）、CASS（3時間後、1日目及び7日目）の評価についても目立ったことはなかった。報告された数少ない有害事象（痙攣性左腹部痛及び頭痛、両方とも0日目）は軽度であり、持続時間が短く、試験終了までに自然に解消した。

【0772】

幻覚体験の強度に関して、名目用量6mgでの曝露に応じて達成されたPESスコアの記録は17.3であった。このスコアから、個別化投与計画のデザインに従って、後続の12mgの高用量投与に進む必要性が指し示された。この用量で達成されたPESスコアは85.7であり、 ≥ 75 であったことから、この患者で幻覚至高体験が発現し、IDRが完了したことが示された。

10

【0773】

重要なことに、本患者では薬物投与2時間後の最も早い評価時点において、MADRSで評価した抑うつ症状の大幅な改善が報告され、その効果は経時的に維持された（表4）。本患者はMADRS反応（ベースラインから少なくとも50%の改善）及びMADRS寛解（MADRS総スコア10以下）の標準的基準も満たした。

20

30

40

50

【表 8 - 1】

表4 - MADRS/BPRSスコア表

尺度項目	尺度	ベース スラ イン	2時間 (MADRS)、 退院(BPRS)	1 日目	7 日目	改善		
						2 時間、 退院	1 日目	7 日目
言葉で表現された 悲しみ	MADRS	4	0	0	0	4	4	4
外見に表出される 悲しみ	MADRS	5	0	0	0	5	5	5
内的緊張	MADRS	5	0	0	1	5	5	4
睡眠減少	MADRS	5	5	0	0	0	5	5
食欲減退	MADRS	0	0	0	0	0	0	0
集中困難	MADRS	0	0	0	0	0	0	0
制止	MADRS	3	0	0	0	3	3	3
感情を持てないこ と	MADRS	3	0	0	0	3	3	3
悲観的思考	MADRS	4	0	0	0	4	4	4
自殺思考	MADRS	0	0	0	0	0	0	0
総MADRS		29	5	0	1	24	29	28
心気症	BPRS	6	1	1	1	5	5	5
不安	BPRS	7	1	1	1	6	6	6
情動的引きこもり	BPRS	5	1	1	1	4	4	4
概念の統合障害	BPRS	1	1	1	1	0	0	0
罪責感	BPRS	6	1	1	1	5	5	5
緊張	BPRS	6	1	1	1	5	5	5
奇異症と不自然な 姿勢	BPRS	1	1	1	1	0	0	0
誇大性	BPRS	1	1	1	1	0	0	0
抑うつ気分	BPRS	6	1	1	1	5	5	5
敵意	BPRS	1	1	1	1	0	0	0
猜疑心	BPRS	1	1	1	1	0	0	0

【表 8 - 2】

幻覚による行動	BPRS	1	1	1	1	0	0	0
運動減退	BPRS	1	1	1	1	0	0	0
非協調性	BPRS	1	1	1	1	0	0	0
不自然な思考内容	BPRS	1	1	1	1	0	0	0
情動の平板化	BPRS	1	1	1	1	0	0	0
興奮	BPRS	2	1	1	1	1	1	1
失見当識	BPRS	1	1	1	1	0	0	0

【0774】

特に、いくつかのMADR S項目で著しい改善が示された。その項目については表4で概説している。患者のベースラインスコアは、いくつかの項目に関して症状がないことを反映し（食欲減退、集中困難、自殺思考）、重度の症状を反映するスコアの項目（例えば、睡眠減少、内的緊張）では著しい改善が見られた。

【0775】

同様に、心気症、不安、情動的引きこもり、罪責感及び緊張を含む、いくつかのBPRS項目においても改善が見られた。

【0776】

要約及び結論

A. 5-MeO-DMTを6mg、続いて5-MeO-DMTを12mg吸入投与する個別化投与計画は、忍容性が良好であり、正式に産後うつ病と診断された患者において、驚くべき非常に有意な臨床反応を誘発した。

【0777】

B. 臨床反応は、5-MeO-DMT投与後2時間以内に急速に生じる。このような急速な発現は珍しいことであり、一般に効果が示されるまでに4～6週間かかる従来のクラスの抗うつ薬（三環系抗うつ薬、モノアミン酸化酵素阻害薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）、セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬（SNRI）、及びその他の物を含む）では見られない。

【0778】

C. IDRによって、患者は5-MeO-DMT投与後2時間以内に臨床的寛解を経験した。このことは、産後うつ病に対して承認されているどの治療法よりも、また、これまでに試験された全ての幻覚剤よりも非常に優れている。

【0779】

D. 有意な臨床反応が7日間の追跡調査期間にわたって持続した。しかし、5-MeO-DMTは1回投与しただけであり、この時間枠において、もはや体内には有効に存在しない（上記薬物動態データを参照のこと）。この観察により、5-MeO-DMTの優れた臨床プロファイルが支持され、投与間隔を都合よくすることができる。

【0780】

E. 抗うつ効果に加えて、他の症状（心気症、情動的引きこもり、不安、罪責感及び緊張等）を評価するエンドポイントも肯定的な影響を受けたことから、他の精神障害を有する患者における5-MeO-DMTの使用が支持された。

【0781】

明確に示した態様から、5-MeO-DMTは、本投与計画に従って使用された場合、産後うつ病に対して承認されている薬物療法及びこれまでに試験された全ての幻覚剤と比較して、有意に改善された有効性プロファイルを有していることが示される。

【0782】

実施例9 — 双極II型障害を有する患者に5-MeO-DMTを吸入投与した臨床試験

単一群、非盲検臨床試験には、双極II型障害及び目下の大うつ病エピソードを有する成人患者15例が参加する。

【0783】

抗うつ薬療法を受けている最中の患者は、かかる療法を中止するか、または経時的に漸減する必要がある。

【0784】

患者は、気化後吸入による、1日の個別化5-MeO-DMT投与計画を受けることになる。

【0785】

より詳細には、患者は投与日（0日目）に、5-MeO-DMTを最大3つの用量：6mg、12mg、及び18mgで投与されることになる。

10

20

30

40

50

1. 全患者に初回用量 6 mg の 5-MeO-DMT を投与する。

2. 第 2 の用量 (12 mg) は、以下の場合にのみ投与する：

a. 6 mg 投与後に至高体験 (PES 総スコア ≥ 75) が達成されなかった場合、及び

b. 6 mg 用量が安全かつ忍容性が良好であった場合、

3. 同様に、第 3 の用量 (18 mg) は、以下の場合にのみ投与する：

a. 12 mg 投与後に至高体験 (PES 総スコア ≥ 75) が達成されなかった場合、及び

b. 12 mg 用量が安全かつ忍容性が良好であった場合。

【0786】

患者は、患者により点数化される上記 PES に基づく幻覚至高体験、鎮静、及び他のエンドポイントについて、投与後に評価されることになる。追跡調査来院は、投与日から 1 日後、及び 7 日後に予定している。

【0787】

患者の選択は以下の主要組み入れ基準に基づいて行う：

1. 臨床試験の性質を理解し、試験に関連するあらゆる行為の実施前に、現地の規制に従って、署名及び日付が記された書面によるインフォームドコンセントを提供している。

2. スクリーニング時の年齢が 18 ~ 64 歳の範囲 (両端を含む) にある男性または女性。

3. 試験の精神科医または公認の臨床心理士による評価で、双極 II 型障害の試験基準を満たし、大うつ病エピソードを経験している：

a. 双極 II 型障害に対する Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) の診断基準を満たし、精神疾患簡易構造化面接法 (MINI) により、目下の大うつ病性障害エピソードが確認されている、

b. スクリーニング時及び 0 日目の第 1 の投与前に、Montgomery-Asberg うつ病評価尺度 (MADRS) の総スコアが 24 以上である。

4. スクリーニング時及び 0 日目の第 1 の投与前に、ヤング躁病評価尺度 (YMRS) の総スコアが 8 以下である。

5. 試験中、いかなる精神療法も変更しないでおき、いかなる新たな精神活性薬療法も開始しないことに同意している。

6. 女性患者は、手術により不妊であるか (子宮摘出、卵管結紮、または両側卵巣摘出 (スクリーニングの 6 ヶ月前)) または最近 2 年間は閉経後無月経でなければならず、あるいは、5-MeO-DMT 投与前 30 日間及び投与後 90 日間は、完全禁欲 (異性間性交を完全に避ける) したままであるか、または効果の高い (失敗率 $< 1\%$) 医学的に受け入れられた避妊法 (限定されないが、両側卵管結紮/閉塞、排卵を抑制するホルモン避妊薬、子宮内避妊器具 (ホルモン放出子宮内避妊器具/システムを含む) を含む) を使用していなければならず、スクリーニング時の血清妊娠検査が陰性であり、かつ試験前日 (-1 日目) の尿中妊娠検査が陰性でなければならない。

7. 男性患者は、予防的避妊法 (すなわち、殺精子剤を含むコンドームまたは禁欲) を用いなければならず、5-MeO-DMT 投与後 30 日間は精子を提供してはならない。

【0788】

以下の主要除外基準のいずれかに該当する患者候補は、本試験への参加から除外されることになる：

1. 既往歴、精神医学的評価、及び MINI 評価に基づき、現在または過去に、双極 II 型障害、躁病エピソード、精神病性障害、大うつ病性障害 (MDD) または精神病性の特徴を伴う他の気分障害、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害 (PTSD)、自閉症スペクトラム障害、境界性パーソナリティ障害、統合失調症、妄想性障害、妄想性パーソナ

10

20

30

40

50

リティ障害、統合失調感情障害、臨床的に重大な知的障害、または患者が試験に不適当であると試験医師が判断するものになる任意の他の併存精神疾患と診断されている。

2. 現在または過去に精神病性障害、双極Ⅰ型障害、または精神病性の特徴を伴うMDDと診断されている1人以上の1親等または2親等の親族を有する。

3. 以下によって定義される重大な自殺リスクを有する：(a) 過去1年以内、スクリーニング期間中、またはベースライン時に、C－SSRSの項目4または5で裏付けられた自殺念慮、または(b) 過去1年以内の自殺行動、または(c) 臨床面接における重大な自殺リスクの臨床的評価、または(d) 過去1年以内の非自殺自傷行為。

4. 投与前7日以内または5半減期以内（いずれか長い方）に、抗うつ薬療法を受けている（例外：フルオキセチンの場合は過去5週間以内）。

5. 投与前14日以内または5半減期以内（いずれか長い方）に、モノアミン酸化酵素阻害(MAOI)活性を有する薬物療法を受けている。

6. 投与前14日以内（リチウムでは28日以内）または5半減期以内（いずれか長い方）に、気分安定薬療法（例えば、ラモトリジン、バルプロ酸塩、非定型抗精神病薬）を受けたことがあるか、またはスクリーニング時に気分安定薬療法を受けている、あるいは本研究中に気分安定薬療法が必要と予想される（試験医師の判断による）。

7. 前に幻覚誘発薬または幻覚薬で重大な有害反応を経験していると試験医師に判断されている。

8. 5－MeO－DMTに対する既知のアレルギーまたは過敏症、あるいは任意の他の禁忌を有する。

9. 試験結果の解釈を妨げる可能性がある、患者の健康リスクとなる、またはそれ以外では、患者が試験に不適当であると試験医師が判断するものになる、任意の臨床的に重大な病状（例えば、重度の感染症、重度の肺疾患、管理されていない高血圧、管理されていない糖尿病、重度の心血管疾患、重度の肝不全または腎不全、重度の脳障害（発作性疾患、脳卒中、認知症、神経変性疾患、髄膜炎、脳炎、及び意識消失を伴う頭部外傷を含む））を、現在または過去に有している。

10. 患者が試験に不適当であると試験医師が判断するものになる任意の薬物療法または他の物質を受けている。

11. 患者が試験に不適当であると試験医師が判断するものになる、身体検査、バイタルサイン、心電図(ECG)、または臨床検査パラメータにおける臨床的に重大な異常がある。

12. スクリーニング時または試験前日(－1日目)に妊娠反応が陽性である女性患者が、妊娠している場合または授乳中である場合、あるいは試験期間中及び5－MeO－DMT投与後30日までに妊娠する予定である場合。

13. スクリーニング前6ヶ月以内にDSM－5のアルコールまたは物質使用障害（タバコまたはカフェイン使用障害を除く）がある患者。

【0789】

試験の主要目的は、双極ⅠⅡ型障害及び目下の大うつ病エピソードを有する患者における、6mg、12mg及び18mgの5－MeO－DMTでの1日個別化投与計画で、抗うつ効果の発現及び持続性を決定することである。副次的目的は、双極ⅠⅡ型障害及び目下の大うつ病エピソードを有する患者における、6mg、12mg及び18mgの5－MeO－DMTでの1日個別化投与計画で、抑うつ症状及び全体的な臨床状態に対する効果、安全性及び忍容性、精神活性作用(PsE)の強度及び持続時間、睡眠の質に対する影響、認知の転帰に対する影響を決定することである。

【0790】

本研究の主要エンドポイントは5－MeO－DMTの抗うつ効果の評価であり、これは7日目にMADRSで評価した、ベースラインからの変化率によるものである。

【0791】

副次的エンドポイントには、以下が含まれる：

● 以下によって評価した、吸入投与による5－MeO－DMTの抗うつ効果：

○ 0日目における試験薬の最終投与2時間後、ならびに1日目及び7日目に、寛解状態 ($MADRS \leq 10$) にある患者の割合、

○ 0日目における試験薬の最終投与2時間後、及び1日目に評価した、 $MADRS$ におけるベースラインからの変化率、

○ 0日目における試験薬の最終投与2時間後、ならびに1日目及び7日目での反応者 ($MADRS$ 総スコアにおけるベースラインからの低下率が $\geq 50\%$) の割合、

○ 0日目における試験薬の最終投与2時間後、ならびに1日目及び7日目での $CGI-S$ におけるベースラインからの変化率、

○ 1日目及び7日目での $BDRS$ におけるベースラインからの変化率。

● 以下によって評価した、吸入投与による 5-MeO-DMT の安全性及び忍容性： 10

○ 治療下で発現した有害事象 ($TEAE$) の報告、

○ ECG 、バイタルサイン、安全性臨床検査及び肺活量測定検査におけるベースラインからの臨床的に有意な変化率、

○ 各投与後 (PsE が弱まった時点及び各試験薬の投与60分後) 及び0日目の退院時評価の一環としての鎮静評価 ($Modified\ Observer's\ Assessment\ of\ Alertness\ and\ Sedation\ scale [MOAA/S]$)、

○ 躁病または軽躁病の有害事象 (AE) の発生率 (躁病／軽躁病に対する $DSM-5$ 基準を用いて評価)、

○ 0日目の退院時評価の一環として、ならびに1日目及び7日目に評価した、 $YMRS$ におけるベースラインからの変化率、 20

○ 0日目の退院時評価の一環として、ならびに1日目及び7日目に評価した、臨床診断解離性尺度 ($CADSS$) におけるベースラインからの変化率、

○ 0日目の退院時における $Clinical\ Assessment\ of\ Discharge\ Readiness (CADR)$ を用いた患者の退院準備性の評価、

○ 0日目の退院時評価の一環として、ならびに1日目及び7日目に評価した、簡易精神症状評価尺度 ($BPRS$) におけるベースラインからの変化率、

○ コロンビア自殺評価分類アルゴリズム ($C-CASA$) に基づく $C-SSRS$ 分類。

● 各投与の30～60分後、 PsE が弱まった時点で報告された、患者が経験した PsE 、 30

○ 至高体験 (PE) の達成 (PE スケール (PES) 総スコア ≥ 75) を評価するための PES を用いた PsE 評価、

○ $Challenging\ Experience\ Questionnaire (CEQ)$ 、

○ $Mystical\ Experience\ Questionnaire (MEQ-30)$ 。

● 試験薬の投与から PsE が弱まった時点までの時間として定義される PsE の持続時間 (各投与30～60分後に終わる)。

● ピッツバーグ睡眠質問票 ($PSQI$) における、試験前日 (−1日目) から1日目及び7日目までの変化率で評価した、睡眠の質に対する影響。 40

● 以下における、試験前日 (−1日目) から0日目の退院、1日目及び7日目までの変化率で評価した、認知の転帰に対する影響：

○ $Rapid\ Visual\ Information\ Processing (RVP)$ 検査、

○ $Verbal\ Recognition\ Memory (VRM)$ 検査、

○ 空間ワーキングメモリー (SWM) 検査、

○ 数文字符号置換検査 ($DSST$)。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/057842

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	A61K31/4045 A61K9/00 A61P25/24 A61P25/00	
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ALAN K DAVIS ET AL: "The epidemiology of 5-methoxy- N, N -dimethyltryptamine (5-MeO-DMT) use: Benefits, consequences, patterns of use, subjective effects, and reasons for consumption", JOURNAL OF PSYCHOPHARMACOLOGY., vol. 32, no. 7, 30 April 2018 (2018-04-30), pages 779-792, XP055695664, GB ISSN: 0269-8811, DOI: 10.1177/0269881118769063	1-283
Y	table 6	1-283
Y	WO 2020/169850 A1 (GH RES LIMITED [IE]) 27 August 2020 (2020-08-27) summary of invention; claims; examples	1-283
----- ---/---		
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 3 July 2023		Date of mailing of the international search report 12/07/2023
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Venturini, Francesca

6

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

page 1 of 2

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/057842

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2020/169851 A1 (GH RES LIMITED [IE]) 27 August 2020 (2020-08-27) summary of invention example 2 claims	1-283
Y	ALAN K. DAVIS ET AL: "5-methoxy- N,N -dimethyltryptamine (5-MeO-DMT) used in a naturalistic group setting is associated with unintended improvements in depression and anxiety", AMERICAN JOURNAL OF DRUG AND ALCOHOL ABUSE, vol. 45, no. 2, 1 March 2019 (2019-03-01), pages 161-169, XP055695498, US ISSN: 0095-2990, DOI: 10.1080/00952990.2018.1545024 discussion	1-283
Y	WO 2019/081764 A1 (CONSEJO SUPERIOR INVESTIGACION [ES]; UNIV MADRID AUTONOMA [ES] ET AL.) 2 May 2019 (2019-05-02) claims	1-283
A	UTHAUG MALIN V. ET AL: "A comparison of reactivation experiences following vaporization and intramuscular injection (IM) of synthetic 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine (5-MeO-DMT) in a naturalistic setting", JOURNAL OF PSYCHEDELIC STUDIES, vol. 4, no. 2, 1 June 2020 (2020-06-01), pages 104-113, XP093055117, DOI: 10.1556/2054.2020.00123 discussion	1-283
A	WO 2021/216489 A1 (LOBE SCIENCES LTD [CA]) 28 October 2021 (2021-10-28) claims	1-283

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2023/057842

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020169850 A1	27-08-2020	AU 2020225410 A1	19-08-2021
		CA 3130406 A1	27-08-2020
		CL 2021002174 A1	28-01-2022
		CN 114555078 A	27-05-2022
		CO 2021010882 A2	17-01-2022
		CR 20210437 A	02-11-2021
		DO P2021000176 A	21-11-2021
		EA 202192318 A1	21-12-2021
		EC SP21060868 A	30-11-2021
		EP 3927337 A1	29-12-2021
		IL 285537 A	30-09-2021
		JP 2022521337 A	06-04-2022
		KR 20210154966 A	21-12-2021
		MA 55021 A	29-12-2021
		NI 202100080 A	06-12-2021
		PE 20220015 A1	11-01-2022
		US 2022071958 A1	10-03-2022
		WO 2020169850 A1	27-08-2020
WO 2020169851 A1	27-08-2020	AU 2020225766 A1	19-08-2021
		CA 3130180 A1	27-08-2020
		CL 2021002173 A1	28-01-2022
		CN 114423422 A	29-04-2022
		CO 2021010883 A2	17-01-2022
		CR 20210436 A	02-11-2021
		DO P2021000175 A	21-11-2021
		EA 202192319 A1	21-12-2021
		EP 3927338 A1	29-12-2021
		IL 285539 A	30-09-2021
		JP 2022522659 A	20-04-2022
		KR 20210154967 A	21-12-2021
		MA 55022 A	29-12-2021
		NI 202100074 A	06-12-2021
		PE 20220001 A1	05-01-2022
		US 2022031662 A1	03-02-2022
		WO 2020169851 A1	27-08-2020
WO 2019081764 A1	02-05-2019	EP 3713568 A1	30-09-2020
		MA 50786 A	27-04-2022
		US 2020397752 A1	24-12-2020
		WO 2019081764 A1	02-05-2019
WO 2021216489 A1	28-10-2021	AU 2021258135 A1	17-11-2022
		CA 3176225 A1	28-10-2021
		EP 4138801 A1	01-03-2023
		US 2023157981 A1	25-05-2023
		WO 2021216489 A1	28-10-2021

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
(32)優先日 令和5年1月30日(2023.1.30)		
(33)優先権主張国・地域又は機関 欧州特許庁(EP)		
(31)優先権主張番号 23153995.8		
(32)優先日 令和5年1月30日(2023.1.30)		
(33)優先権主張国・地域又は機関 欧州特許庁(EP)		
(81)指定国・地域 AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,R U,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,ME, MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU, CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,J M,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY ,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,S Y,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW		
(特許庁注：以下のものは登録商標)		
1. テフロン		
(72)発明者 コナー・バーク アイルランド・D 0 2・R Y 9 5・ダブリン・2・ドーソン・ストリート・ジョシュア・ドーソン ・ハウス		
(72)発明者 ナオイス・ガフニー アイルランド・D 0 2・R Y 9 5・ダブリン・2・ドーソン・ストリート・ジョシュア・ドーソン ・ハウス		
F ターム (参考) 4C076 AA24 AA93 BB02 BB22 BB25 BB27 CC01 4C086 AA01 AA02 BC13 MA01 MA04 MA13 MA52 MA56 MA57 MA59 NA14 ZA02 ZA05 ZA12 ZA15 ZA18		