(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0005173
(43) 공개일자 2025년01월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 209/16 (2006.01) *A61K 31/4045* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) *A61P 25/24* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 209/16 (2013.01)
A61K 31/4045 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7035657
(22) 출원일자(국제) 2023년03월27일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년10월25일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2023/057885
(87) 국제공개번호 WO 2023/186837
국제공개일자 2023년10월05일
(30) 우선권주장
22000084.8 2022년03월27일
유럽특허청(EPO)(EP)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
지에이치 리서치 아일랜드 리미티드
아일랜드 디02 알와이95 더블린 2 도슨 스트리트 조슈아 도슨 하우스
(72) 발명자
데르바이 타이스
아일랜드 디02 알와이95 더블린 2 도슨 스트리트 조슈아 도슨 하우스
버크 코너
아일랜드 디02 알와이95 더블린 2 도슨 스트리트 조슈아 도슨 하우스
가프니 나오이즈
아일랜드 디02 알와이95 더블린 2 도슨 스트리트 조슈아 도슨 하우스
(74) 대리인
유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 31 항

(54) 발명의 명칭 **산후 우울증의 치료**

(57) 요 약

18 개월 이하의 아이를 둔 어머니의 정신 또는 신경계 장애의 치료에서의 사용을 위한 5-메톡시-N,N-디메틸트립타민 (5-MeO-DMT) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 정맥내, 근육내 또는 피하 경로를 통해 투여된다.

(52) CPC특허분류
A61P 25/00 (2018.01)
A61P 25/24 (2018.01)

(30) 우선권주장
22000085.5 2022년03월27일
유럽특허청(EPO)(EP)
23153996.6 2023년01월30일
유럽특허청(EPO)(EP)
23154014.7 2023년01월30일
유럽특허청(EPO)(EP)

명 세 서

청구범위

청구항 1

18 개월 이하의 아이를 둔 어머니의 정신 또는 신경계 장애의 치료에서의 사용을 위한 5-메톡시-N,N-디메틸트립타민 (5-MeO-DMT) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서,

5-MeO-DMT는 정맥내, 근육내 또는 피하 경로를 통해 투여되는, 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 2

제1항에 있어서,

정신 또는 신경계 장애가 수면 장애(sleep disturbance), 인지 기능장애, 불안, 정신운동 지연, 사회적/감정적 위축 및 부정적 사고로부터 선택된 하나 이상의 증상을 수반하는, 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

환자가 치료 저항성 형태의 장애를 앓고 있는, 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 4

제3항에 있어서,

CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이 장애의 개선이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 후; 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰되는, 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 5

제3항에 있어서,

CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이 장애의 개선이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생하는, 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 6

제3항 또는 제5항에 있어서,

CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이 장애의 개선이 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6 일까지; 특히 적어도 14 일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속되는, 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

환자가 추가로 약간 저하된, 저하된 또는 심하게 저하된 모성 기능을 앓고 있는, 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 8

제7항에 있어서,

환자가 95 이하, 예컨대, 80 이하, 특히 65 이하의 모성 기능의 바킨 지수 (BIMF) 점수를 갖는, 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

치료가 모성 기능을 개선시키는, 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

개선이 자기-돌봄, 영아 돌봄, 모자 상호작용, 어머니의 정신심리적 안녕, 사회적 지원, 관리, 및 적응으로부터 선택된 모성 기능의 바킨 지수 (BIMF)에 따른 하나 이상, 특히 2 개 이상의 기능적 도메인에 관한 것인, 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염

청구항 11

제8항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

BIMF 점수가 10% 이상, 바람직하게는 20% 이상 개선되는, 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

5-MeO-DMT 또는 이의 염이 환자가 피크 환각 경험을 경험하게 하는 용량 또는 투여량 양생법으로 투여되는, 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

약 1 mg 내지 약 10 mg의 투여량의 5-MeO-DMT가 투여되거나, 5-MeO-DMT 대신에 등몰량의 약학적으로 허용가능한 염이 투여되는, 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 14

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

약 2 mg; 또는 약 5 mg; 또는 약 8 mg의 투여량이 투여되거나, 5-MeO-DMT 대신에 등몰량의 약학적으로 허용가능한 염이 투여되는, 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 15

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

약 1 mg; 또는 약 2 mg; 또는 약 3 mg의 투여량이 투여되거나, 5-MeO-DMT 대신에 등몰량의 약학적으로 허용가능한 염이 투여되는, 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 16

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

5-MeO-DMT 또는 이의 염이 제1 투여를 위해 제1 투여량 양으로 투여되고; 5-MeO-DMT 또는 이의 염이 0 내지 6 회의 후속 투여로 투여되며; 환자가 피크 환각 경험을 경험하지 않는 한, 각각의 후속 투여가 사전 투여보다 더 높은 투여량 양을 사용하는, 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 17

제1항 내지 제13항 또는 제16항 중 어느 한 항에 있어서,

5-MeO-DMT가 제1 투여를 위해 약 1 mg 내지 약 3 mg의 투여량으로 투여되고, 이어서 환자가 이미 피크 환각 경험을 경험하지 않은 한, 제2 투여를 위해 약 4 mg 내지 약 6 mg의 투여량으로 증가되고, 이어서 환자가 이미 피

크 환각 경험을 경험하지 않은 한, 제3 투여를 위해 약 7 mg 내지 약 9 mg의 투여량으로 증가되거나, 5-MeO-DMT 대신에 등몰량의 약학적으로 허용가능한 염이 투여되는, 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 18

제17항에 있어서,

5-MeO-DMT의 제1 투여량이 약 2 mg이고, 5-MeO-DMT의 제2 투여량이 약 5 mg이고, 5-MeO-DMT의 제3 투여량이 약 8 mg이거나; 5-MeO-DMT 대신에 등몰량의 약학적으로 허용가능한 염이 투여되는, 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 19

제1항 내지 제13항 또는 제16항 중 어느 한 항에 있어서,

5-MeO-DMT가 제1 투여를 위해 약 0.5 mg 내지 약 1.5 mg의 투여량으로 투여되고, 이어서 환자가 이미 피크 환각 경험을 경험하지 않은 한, 제2 투여를 위해 약 1.5 mg 내지 약 2.5 mg의 투여량으로 증가되고, 이어서 환자가 이미 피크 환각 경험을 경험하지 않은 한, 제3 투여를 위해 약 2.5 mg 내지 약 3.5 mg의 투여량으로 증가되거나, 5-MeO-DMT 대신에 등몰량의 약학적으로 허용가능한 염이 투여되는, 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 20

제19항에 있어서,

5-MeO-DMT의 제1 투여량이 약 1 mg이고, 5-MeO-DMT의 제2 투여량이 약 2 mg이고, 5-MeO-DMT의 제3 투여량이 약 3 mg이거나; 5-MeO-DMT 대신에 등몰량의 약학적으로 허용가능한 염이 투여되는, 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 21

제16항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,

2 회의 투여 사이의 간격이 1 시간 이상 그리고 24 시간 이하, 예컨대, 약 1 내지 4 시간, 바람직하게는 약 1 내지 2 시간인, 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 22

제12항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,

피크 환각 경험의 발생이 30-항목의 개정된 신비 경험 설문지 (MEQ30)의 4 개의 하위척도 (신비, 긍정적 기분, 시공간의 초월 및 형언할 수 없음) 각각에서 최대 가능한 점수의 적어도 60%의 달성을 통해 식별되거나, 변성 의식 상태 (ASC) 설문지의 대양 같은 무경계감 (OBN) 차원의 최대 가능한 점수의 적어도 60%의 달성을 통해 식별되거나, 적어도 75의 피크 경험 척도 (PES) 총 점수의 달성을 통해 식별되는, 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 23

제22항에 있어서,

피크 환각 경험의 발생이 적어도 75의 피크 경험 척도 (PES) 총 점수의 달성을 통해 식별되는, 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서,

5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 정맥내 주사를 통해 투여되는, 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서,

장애가 우울 에피소드로 특징지어지는 장애, 예를 들어, 주요 우울 장애 (MDD), 지속성 우울 장애, 계절성 정서 장애 및 양극성 장애 (BD), 예컨대, 양극성 I 장애 및 양극성 II 장애; 불안 장애, 예를 들어, 분리 불안 장애, 광장공포증, 범불안 장애 (GAD), 사회 불안 장애 (SAD), 공황 장애, 공포증, 및 약물/의약 유도성 불안 장애; 육체적 증상 장애; 강박 및 관련 장애, 예를 들어, 강박 장애 (OCD) 및 신체 이형 장애 (BDD); 외상 후 스트레스 장애 (PTSD); 통증 장애, 예를 들어, 만성 통증, 섬유근육통, 및 편두통; 향정신성 물질 사용으로 인한 정신 및 행동 장애, 예를 들어, 물질 사용 장애 (SUD); 정신병적 장애, 예를 들어, 정신분열증; 섭식 장애; 주의력 결핍 과잉행동 장애 (ADHD); 인격 장애, 예를 들어, 분열형 인격 장애 및 경계성 인격 장애; 자폐 스펙트럼 장애; 만성 피로 증후군; HIV, COVID 이후 병태 또는 외상성 뇌 손상과 연관된 정신 장애 또는 신경계 장애인, 사용을 위한 5-MeO-DMT.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서,

환자가 수면 장애를 앓고 있는, 사용을 위한 5-MeO-DMT.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서,

환자가 5-메톡시-N,N-디메틸트립타민 (5-MeO-DMT) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 48 시간까지 모유수유를 중단하도록 권고받은 모유수유 중인 어머니인, 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 28

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서,

환자가 5-메톡시-N,N-디메틸트립타민 (5-MeO-DMT) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 24 시간까지 모유수유를 중단하도록 권고받은 모유수유 중인 어머니인, 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 29

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서,

환자가 5-메톡시-N,N-디메틸트립타민 (5-MeO-DMT) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 6 시간까지 모유수유를 중단하도록 권고받은 모유수유 중인 어머니인, 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 30

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서,

환자가 5-메톡시-N,N-디메틸트립타민 (5-MeO-DMT) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 3 시간까지 모유수유를 중단하도록 권고받은 모유수유 중인 어머니인, 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 31

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서,

환자가 5-메톡시-N,N-디메틸트립타민 (5-MeO-DMT) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 2 시간까지 모유수유를 중단하도록 권고받은 모유수유 중인 어머니인, 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 정신 또는 신경계 장애로 진단된 어머니, 특히 모유수유 중인 어머니인 환자를 치료하는 데 있어서의 사용을 위한 5-메톡시-N,N-디메틸트립타민 (5-MeO-DMT) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

[0002] 정신 장애는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 치료할 수 있다. 치료는 또한 모성 기능을 개선한다.

[0003] 게다가, 본 발명은 모유수유의 실질적 중단 없이 모유수유 중인 어머니의 정신 또는 신경계 장애를 치료할 수 있게 한다.

배 경 기 술

[0004] 모유수유 중인 어머니의 정신 또는 신경계 장애는 영향을 받은 어머니, 그녀의 영아(들) 및 그녀의 가족에게 광범위한 부정적인 결과를 야기할 수 있다. 예를 들어, 정신 또는 신경계 장애를 앓고 있는 여성은 자해 또는 자녀에게 해를 가하려는 생각이 발생할 수 있으며, 자살 위험이 증가한다.

[0005] 정신 또는 신경계 장애는 어머니와 아이 사이의 더 높은 비율의 단절된 행동 및 더 낮은 비율의 시각적 및 음성적 의사소통으로 예시되는, 어머니와 아이 사이의 상호작용에서의 손상을 추가로 야기할 수 있다. 정신 또는 신경계 장애를 앓고 있는 환자의 아이가 인지 발달 장애의 위험이 더 클 수 있다는 사실에 의해 예시된 바와 같이, 또한 어머니가 앓고 있는 정신 또는 신경계 장애와 아이 발달 사이의 연관성을 시사하는 증거가 있다.

[0006] 이러한 문제에도 불구하고, 치료 옵션은 다소 제한적이다. 매우 일반적으로, 정신 또는 신경계 장애에 대한 알려진 치료법은 특히 질환의 경미한 증상만을 앓고 있는 환자에서만 종종 제한된 치료 성공이 있을 뿐이다.

[0007] 환자가 모유수유 중인 어머니인 경우, 의약이 모유로 배출되어 젖먹이 아기를 위험에 노출시킬 수 있기 때문에, 많은 의약의 경우 수유 중인 여성은 의약을 복용하는 기간 동안 그리고 그 이후 일정 시간 동안 모유수유를 중단하도록 권고받는다는 점이 복합적인 인자가 된다.

[0008] 게다가, 조사에서는 모유수유 중인 어머니가 다양한 우려로 인해 약물 치료를 시작하기를 꺼릴 수 있다는 것이 나타났다.

[0009] 결과적으로, 정신 또는 신경계 장애를 앓고 있는 모유수유 중인 환자는 모유수유를 중단할지 또는 요법을 중단/자제할지 결정해야 하는 상황에 직면할 수 있다.

[0010] 이러한 배경에서 정신 또는 신경계 장애의 개선된 치료법, 특히 장애의 증상을 효과적으로 해결하고 신속한 임상 반응을 야기할 뿐만 아니라 특히 영아(들)의 돌봄에 관한 환자의 일상 활동에 대한 방해를 회피하는 치료법이 필요하다. 치료는 모성 기능을 개선해야 한다. 더욱이, 모유수유의 실직적 중단을 필요로 하지 않는 정신 또는 신경계 장애의 치료법에 대한 필요성이 있다.

[0011] 최근 정신 장애의 치료를 위해 환각제(hallucinogen)에 대한 유의한 관심이 있었지만, 아직까지는 이러한 물질을 기반으로 한 모유수유 중인 어머니의 치료로 이어지지 않았다. 이는 환각제의 임상 유용성에 대한 결론을 도출할 수 있는 관련 임상 데이터의 전반적인 결여에 기인할 뿐만 아니라 모유수유 중인 어머니에 대한 환각제의 투여가 적절하지 않을 수 있다는 구체적인 우려에 기인한다.

[0012] 사이키델릭(psychedelic)을 포함한 환각제는 화학적 화합물로, 일부는 자연적으로 발생하고 일부는 합성되며, 이는 섭취 후 인간에서 청각 및 시각적 지각의 변화와 같은 감각 왜곡뿐만 아니라 기분 및 인지의 왜곡을 유도하는 그들의 능력에 의해 정의된다. 용어 환각제는 상이한 작용 모드를 갖는 다소 광범위한 향정신성 분자의 그룹을 포괄한다. 일부 정신 장애는 원칙적으로 사이키델릭과 같은 향정신성 분자로 치료할 수 있는 것으로서 제안되었다.

[0013] 그러나, 임의의 규제 기관에 의해 승인된 사이키델릭 약물은 없다. 사실, 이러한 분자에 대한 임상 경험은 여전히 다소 제한적이다.

[0014] 임상 시험에서 이미 조사된 한 가지 화합물은 5-메톡시-N,N-디메틸트립타민 (5-MeO-DMT)이다. WO 2020/169850에서는 건강한 지원자에서의 테스트뿐만 아니라 치료 저항성 우울증 (TRD), 즉 주요 우울 장애의 한 형태를 앓고 있는 환자가 관여된 임상 시험에 대해 보고한다. PPD를 앓고 있는 환자는 시험에 포함되지 않았다.

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

[0016] 본 발명의 다른 목적은 사전에 설명된 요법보다 우수한 안전성 프로파일을 갖고/갖거나, 내약성이 우수한 개선된 향정신성 요법 및 상기 요법에 대한 투약 양생법을 위한 화합물을 제공하는 것이다. 본 발명의 다른 목적은 사전에 설명된 요법보다 더 편리한 개선된 향정신성 요법 및 상기 요법에 대한 투약 양생법을 위한 화합물을 제공하는 것이다. 본 발명의 다른 목적은 사전에 설명된 요법보다 환자 순응도의 더 높은 비율 (치료 개시의 더 높은 비율 포함)과 연관되어 있는 개선된 향정신성 요법 및 상기 요법에 대한 투약 양생법을 위한 화합물을 제공하는 것이다. 본 발명의 또 다른 목적은 이러한 개선된 향정신성 요법으로부터 이익을 얻는 특이적 질환 양태 및 질환 양태의 특이적 하위그룹을 식별하는 것이다.

[0017] 본 발명의 또 다른 목적은 정신 또는 신경계 장애를 앓고 있는 환자, 특히 정신 장애로 진단된 모유수유 중인 어머니의 모성 기능을 개선하는 것이다.

발명의 내용

[0018] **발명의 요약**

[0019] 본 발명은 정신 또는 신경계 장애로 진단된 어머니, 특히 이러한 장애로 진단된 모유수유 중인 어머니를 치료하는 데 있어서의 사용을 위한 5-메톡시-N,N-디메틸트립타민 (5-MeO-DMT) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다. 장애는 특히 우울 에피소드로 특징지어지는 장애, 예를 들어, 주요 우울 장애 (MDD), 지속성 우울 장애, 계절성 정서 장애 및 양극성 장애 (BD), 예컨대, 양극성 I 장애 및 양극성 II 장애; 불안 장애, 예를 들어, 분리 불안 장애, 광장 공포증, 범불안 장애 (GAD), 사회 불안 장애 (SAD), 공황 장애, 공포증, 및 약물/의약 유도성 불안 장애; 육체적 증상 장애; 강박 및 관련 장애, 예를 들어, 강박 장애 (OCD) 및 신체 이형 장애 (BDD); 외상 후 스트레스 장애 (PTSD); 통증 장애, 예를 들어, 만성 통증, 섬유근육통, 및 편두통; 향정신성 물질 사용으로 인한 정신 및 행동 장애, 예를 들어, 물질 사용 장애 (SUD); 정신병적 장애, 예를 들어, 정신분열증; 섭식 장애; 주의력 결핍 과잉행동 장애 (ADHD); 인격 장애, 예를 들어, 분열형 인격 장애 및 경계성 인격 장애; 자폐 스펙트럼 장애; 만성 피로 증후군; HIV, COVID 이후 병태 또는 외상성 뇌 손상과 연관된 정신 장애 또는 신경계 장애일 수 있다.

[0020] 일 양태에서, 환자는 수면 장애를 앓을 수 있다.

[0021] 이 치료는 모성 기능의 개선을 가능하게 한다.

[0022] 치료할 환자는 특히 모유수유 중인 어머니이다.

[0023] 본 발명은 또한 모유수유의 실질적 중단 없이 모유수유 중인 어머니를 치료할 수 있도록 한다.

[0024] 본 발명은 또한 위에 표시된 치료에 유용한 용량 범위 및 투약 양생법을 제공한다.

[0025] 본 발명의 맥락에서, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 정맥내, 근육내 또는 피하 투여를 통해 투여된다.

[0026] 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 환자가 피크 환각 경험을 경험하게 하는 용량 또는 투여량 양생법으로 투여된다. 약 1 mg 내지 약 10 mg의 투여량의 5-MeO-DMT 또는 등몰량의 약학적으로 허용가능한 염이 투여될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0027] **정의**

[0028] 본 발명의 맥락에 사용된 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "5-MeO-DMT"는 유리 염기 5-MeO-DMT를 지칭한다. 5-MeO-DMT의 약학적으로 허용가능한 염이 또한 사용될 수 있음이 고려된다. 이러한 염은 특히 산 부가 염이며, 여기서 산은 예를 들어, 아세트산, 벤조산, 시트르산, 푸마르산, 브롬화수소산, 염산, 불화수소산, 요오드화수소산, 옥살산, 석신산 및 트리플산으로부터 선택될 수 있다. 바람직한 예는 브롬화수소 염이다. 투여할 염의 적절한 중량량은 등몰량을 사용한다고 가정하여, 유리 염기의 중량량으로부터 계산할 수 있다.

[0029] 본 발명의 맥락에 사용된 바와 같이, 치료할 "환자"는 승인된 의료 관행에 따라 면허가 있는 전문가에 의해 정

신 또는 신경계 장애로 진단된, 18 개월 이하, 특히 12 개월 이하의 아이를 둔 어머니이다.

[0030] 정신 장애 또는 신경계 장애의 진단은 예를 들어, 미국 정신의학회에서 발행한 정신 장애의 진단 및 통계 매뉴얼 - 제5판 (DSM-5)에 따를 수 있다. 일부 경우에, 아래의 구체적인 조건에 대한 논의로부터 명백한 바와 같이, 기준은 본 발명에 따른 치료로부터 특히 이익을 얻는 환자 또는 환자 그룹을 더 잘 정의하기 위해 변형되거나 보완될 수 있다. 진단은 임의의 사례에서 의사 또는 심리학자가 내릴 것이다. 인간 대상체 자신이 자신이 장애를 앓고 있다고 생각하는 것만으로는 충분하지 않다.

[0031] 본 발명의 맥락에 사용된 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "치료하는" 및 "치료"는 질환, 병태 또는 장애와 싸울 목적을 위한 환자의 관리 및 돌봄을 포함하고, 질환의 징후 및/또는 증상을 완화하거나 질환, 병태 또는 장애를 제거하기 위한 본 발명에 따른 화합물 및 방법의 시행을 포함한다.

[0032] 환자는 치료 저항성 질환을 앓을 수 있다. 치료 저항성은 환자가 요법의 적어도 2 회의 적절한 과정 후에 적절한 개선을 갖지 않았음을 의미한다. 특히 환자는 요법의 적어도 2 회의 적절한 과정 이후에 적절한 개선을 갖지 않았으며, 여기서 2 회의 과정 중 적어도 1 회는 약물요법이었으며; 예를 들어, 환자는 약물요법의 적어도 2 회의 적절한 과정 이후에 적절한 개선을 갖지 않았다. 예를 들어, 환자가 우울증의 현재 에피소드에서 우울 에피소드로 특징지어지는 장애를 앓고 있는 경우, 적어도 2 회의 이전 치료 과정이 특히 질환의 현재 에피소드에서 시행되었다.

[0033] 본 발명의 맥락에 사용된 바와 같이, "자살 관념"은 자살에 대한 사고, 고려 또는 계획을 지칭한다. 환자에서 자살 관념의 존재는 의사 또는 심리학자가 자살성 진단을 위한 확립된 프로토콜 및 방법을 사용하여 진단할 것이다. 이것은 일반적으로 환자 자신이 자신이 자살 관념을 앓고 있다고 생각하는 것만으로는 충분하지 않다. 일부 상황에서, 자살 관념을 경험하는 환자는 자살할 위험이 임박할 것이거나, '행동할 의도'를 갖는 것으로 간주될 것이다.

[0034] 본 발명의 맥락에 사용된 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "치료적 유효량"은 조사자, 의사 또는 기타 임상의가 추구하는 인간에서의 생물학적 또는 임상 반응을 이끌어내는 활성 화합물 또는 약학 성분의 양을 의미할 것이며, 이들은 치료될 질환, 병태 또는 장애의 징후 및/또는 증상의 완화를 포함한다.

[0035] "임상 반응"은 등급화 척도에 대한 개선을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0036] 병태의 중증도뿐만 아니라 중증도의 변화는 증상 중증도, 치료 반응 및 치료의 효능을 측정하는 임상 전반적 인상 (CGI) 등급화 척도에 의해 평가될 수 있다.

[0037] CGI 등급화 척도는 치료 전후 환자의 전반적 기능에 대한 임상의의 견해의 간략하고 독립적인 평가를 제공하기 위해 개발되었다 (Busner, J. and Tagrum, S. D., 2007. The Clinical Global Impressions Scale: Applying a Research Tool in Clinical Practice. Psychiatry 2007, 29-37).

[0038] CGI-중증도 (CGI-S)는 임상의가 대답해야 하는 한 가지 질문을 기반으로 한다: "이 특정 집단에 대한 전체 임상 경험을 고려할 때, 현재 환자는 얼마나 정신적으로 아픈가요?" 이는 다음의 7-점 척도로 등급화된다: 1=정상, 전혀 아프지 않음; 2=경계선상의 정신적 아픔; 3=경미하게 아픔; 4=중등도로 아픔; 5=현저하게 아픔; 6=중증으로 아픔; 7=가장 극심하게 아픈 환자 중 하나.

[0039] CGI-S는 치료 전후 점수를 비교함으로써 치료 성공을 평가하기 위해 사용될 수 있다.

[0040] 대안적으로, 치료 성공은 형식이 유사하게 간단한 CGI-개선 (CGI-I)를 사용하여 평가될 수 있다. 치료 후, 임상의는 환자의 전반적인 임상 병태를 치료 전의 병태 (소위 기준선 값)와 비교한다. 다시 한 번, 단 하나의 질문만이 7-점 척도로 등급화된다: "프로젝트에 가입 시 [의약 개시 이전] 환자의 병태와 비교했을 때, 이 환자의 병태는 다음과 같다: 1=치료의 개시 이후 매우 많이 개선됨; 2=매우 개선됨; 3=최소한 개선됨; 4=기준선 (치료의 개시)으로부터 변화 없음; 5=최소한 악화됨; 6=많이 악화됨; 7=치료의 개시 이후 매우 많이 악화됨."

[0041] 대상체 전반적 인상 (SGI)으로서 또한 알려진 환자 전반적 인상 척도 (PGI)는 임상 전반적 인상 척도 (CGI)의 대응물이다. 이는 CGI를 기반으로 하고 환자에게 맞게 조정된 하나의 항목으로 이루어진다. 질환 중증도 (PGI-S) 또는 질환 개선 (PGI-I)을 측정할 수 있다.

[0042] 병태의 중증도뿐만 아니라 중증도의 변화는 환자가 앓고 있는 특정 정신 또는 신경계 장애에 적용가능한 등급화 척도로 추가로 평가될 수 있다.

[0043] 본원에 기재된 바와 같은 척도의 개별 항목뿐만 아니라 개별 항목의 하위-조합을 사용하여 특이적 질환 양태를

평가할 수 있다.

[0044] 모성 기능은 모성 기능의 바킨 지수 (BIMF)를 사용하여 평가될 수 있다.

[0045] 더 긴 회상 기간 (예컨대, MADRS의 경우 보통 7 일)을 위해 개발된 평가변수에 기반하여 약물 투여 후 조기 시점 (예컨대, 2 시간째)에서의 임상 반응을 평가할 때, 이러한 평가변수의 합리적 변형 (예컨대, MADRS 회상 기간을 2 시간으로 바꾸고 약물 투여 전 기준선에서 기록된 수면 항목을 이월함)이 적용될 수 있다.

[0046] 개략된 고려사항은 조기 시점에 적용되는데, 왜냐하면 한편으로는 임상 반응을 평가하기 위해 치료 전 환자의 상태가 치료 후 기록된 임의의 점수에 미치는 영향을 가능한 한 낮게 유지해야 하지만, 다른 한편으로는 약물 투여 후 2 시간에 수면 항목을 평가할 수 없기 때문이다.

[0047] 후기 시점에서, 예를 들어, 1 일차 이후에, 전형적으로 임상 반응을 평가하기 위한 관련 척도의 모든 항목이 필요한 경우 조정된 회상 기간을 사용하여 평가될 수 있으므로, 치료-전 점수를 이월할 필요가 없다. 예를 들어, BIMF가 7 일차에 평가되는 경우, (2 주의 표준 회상 기간 대신에) 7 일의 회상 기간이 사용될 것이다.

[0048] 본 발명의 맥락에 사용된 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "투여" (또는 "적용")는 임의의 경로를 통해 환자 내로의 활성 화합물 또는 약학 성분의, 사전결정된 양일 수 있는 양의 도입을 의미할 것이다. 활성 화합물은 정맥내 투여, 근육내 투여 또는 피하 투여에 의해 투여된다.

[0049] 본 발명의 맥락에 사용된 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "용량" 및 "투여량" 및 "투여량 양"은 개별 투여에서 환자에 투여되는 활성 화합물 또는 약학 성분의 양을 의미할 것이다. 용어 "투여량 양생법" (또는 "투약 양생법")은 하나 이상의 개별 투여의 정의된 순서를 의미할 것이다.

[0050] **정신 및 신경계 장애**

[0051] 본 발명에 따라 치료될 정신 및 신경계 장애는 수면 장애, 인지 기능장애, 불안, 정신운동 지연, 사회적/감정적 위축 및 부정적 사고를 포함하여 아래에 논의된 증상 클러스터로부터의 하나 이상의 증상과 연관되어 있다는 점이 공통적이다.

[0052] 일 양태에서, 본 발명은 정신 또는 신경계 장애로 진단된 모유수유 중인 어머니인 환자를 치료하는 데 있어서의 사용을 위한 5-메톡시-N,N-디메틸트립타민 (5-MeO-DMT) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

[0053] 정신 또는 신경계 장애는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 치료할 수 있다. 이것은 특히 주요 우울 장애, 지속성 우울 장애, 양극성 장애, 불안 장애, 외상후 스트레스 장애, 신체 이형 장애, 강박 장애, 섭식 장애 또는 향정신성 물질 남용이다.

[0054] 바람직한 실시양태에서, 정신 장애는 주요 우울 장애이다.

[0055] 다른 바람직한 실시양태에서, 정신 장애는 양극성 장애, 예컨대, 양극성 II 장애이다. 특히 양극성 장애로 진단된 환자는 현재 주요 우울 에피소드를 앓고 있다.

[0056] 수면 장애, 정신운동 지연 (감소된 에너지 및 활동 및 감소된 동기), 부정적 사고 (무가치함; 무력감 및 절망감; 죄책감), 불안, 인지 기능장애 (손상된 집중력 및 기억력) 및 사회적/감정적 위축 또는 격리 (무쾌감증, 감정적 위축 및 정서적 둔마)와 같은 양극성 장애의 다양한 양태가 개선될 수 있다. 개선될 수 있는 질환의 추가 양태는 자살 관념 및 혼합 증상 (정신병적 증상; 과민성; 불안정성; 증가된 운동 추진력; 증가된 언어능력; 동요)을 포함한다. 달성될 수 있는 개선은 임상적으로 관련 있는 척도에 반영된다.

[0057] **정신 및 신경계 장애를 평가하기 위한 척도**

[0058] 정신 장애 또는 신경계 장애의 중증도를 평가하기 위해 수많은 척도가 제안되었다. 이러한 척도는 자기-시행하거나 임상의가 시행할 수 있는 테스트를 기반으로 한다.

[0059] 본 발명에 따라 사용될 수 있는 정신 또는 신경계 장애의 평가를 위한 척도는 아래에 더 상세히 논의된 정신 또는 신경계 장애를 진단 및/또는 모니터링하기 위해 당업계에서 알려진 척도를 포함한다.

[0060] 치료 결과는 치료 과정의 완료 후 하나 이상의 시점에서 하나 이상의 지표 또는 척도를 사용함으로써 평가된다.

[0061] 평가는 급성 환각 경험이 진정된 후에 수행될 수 있다. 조기 평가를 위한 적절한 시점은 일반적으로 마지막 투여 후 약 2 내지 3 시간이다. 조기 평가는 일반적으로 예를 들어, 마지막 투여 후 약 2 시간 또는 약 3 시간에 수행될 수 있다.

[0062] 그러나, 수면 장애에 대한 효과 또는 수면 장애에 대한 효과와 관련된 정신 또는 신경계 장애에 대한 영향의 평가를 치료 후 가장 빠른 날 (즉, 1 일차)에 수행하여, 치료되는 환자가 적어도 하룻밤 동안 잠을 잘 수 있는 기회를 가질 수 있도록 할 수 있다.

[0063] 따라서, 1 일차째의 또는 1 일차의 평가는 투여 다음 날에 대한 평가를 의미한다. 평가는 마지막 투여 후 12 시간 이후에 수행될 것이며, 임의의 사례에서 마지막 투여 후 하룻밤 이후에 그리고 마지막 투여 후 36 시간 이내에 수행될 것이다. 평가는 약 24 시간 후에 수행될 수 있다.

[0064] 7 일차째의 또는 7 일차의 평가는 투여 후 7번째 날 (투여일은 0 일차임)에 대한 평가를 의미한다. 일 단위로 측정된 다른 평가 시기에 대해 유사한 정의가 적용된다.

[0065] 더 긴 회상 기간 (예컨대, MADRS의 경우 보통 7 일)을 위해 개발된 평가변수에 기반하여 약물 투여 후 조기 시점 (예컨대, 2 시간째)에서 예를 들어, 정신 장애 또는 신경계 장애의 중증도를 평가하기 위한 척도 중 하나를 사용하여 임상 반응을 평가할 때, 이러한 평가변수의 합리적 변형 (예컨대, MADRS 회상 기간을 2 시간으로 바꾸고 약물 투여 전 기준선에서 기록된 수면 항목을 이월함)이 적용될 수 있다. 회상 기간이 구체적으로 표시되지 않는 한, 정신 또는 신경계 장애에 대한 치료 효과를 평가하기 위해 본원에 적용된 임의의 다른 척도에 관해 동일하게 적용된다.

[0066] 개략된 고려사항은 조기 시점에 적용되는데, 왜냐하면 한편으로는 임상 반응을 평가하기 위해 치료 전 환자의 상태가 치료 후 기록된 임의의 점수에 미치는 영향을 가능한 한 낮게 유지해야 하지만, 다른 한편으로는 약물 투여 후 2 시간에 수면 항목을 평가할 수 없기 때문이다.

[0067] 후기 시점에서, 예를 들어, 1 일차 이후에, 전형적으로 임상 반응을 평가하기 위한 관련 척도의 모든 항목이 필요한 경우 조정된 회상 기간을 사용하여 평가될 수 있으므로, 치료-전 점수를 이월할 필요가 없다.

[0068] **활성제**

[0069] 정신 또는 신경계 장애는 유의한 질환 부담을 나타내고 적절한 치료를 받을 수 있는 여러 양태로 특징지어진다. 따라서, 전반적인 질환 점수를 개선할 뿐만 아니라 질환의 특이적인 양태를 개선하기 위해 특히 약리학적 개입에 의한 치료가 필요하다.

[0070] 발명자들은 신중하게 선정한 환각제가 치료 개선을 야기할 수 있고, 나아가 질환 및 모성 기능의 전반적인 개선을 야기할 수 있다고 생각하였다.

[0071] 발명자들은 신중하게 선정한 환각제가 정신 또는 신경계 장애를 앓고 있는 모유수유 중인 어머니의 치료의 경우에서 실질적인 중단 없이 모유수유를 계속할 수 있도록 할 수 있다고 추가로 생각하였다.

[0072] 하나의 그룹의 환각제는 세로토닌 수용체로서 또한 지칭되는 5-하이드록시트립타민 (5-HT) 수용체에 결합하는 화합물을 수반한다 (5-HT1 내지 5-HT7의 7 개의 패밀리와 여러 하위유형이 설명되어 있음). 예로는 리저산 디에틸아미드 (LSD), 실로시빈, 및 N,N-디메틸트립타민 (DMT)이 있다. 이러한 세로토닌성 약제는 종종 "사이키델릭 (psychedelics)"으로서 지칭되며, 이는 행복감, 황홀경, 시공간의 초월, 영적 경험, 자기-경계의 해체, 또는 심지어 임사 체험과 같은 질적으로 변경된 의식 상태를 유도하는 이들의 주된 능력을 강조하는 반면, 진정, 마취 또는 과도한 자극과 같은 다른 효과는 미미할 뿐이다.

[0073] 화학적으로 세로토닌성 사이키델릭은 페닐알킬아민 또는 인돌아민이며, 인돌아민 계열은 에르골린 및 트립타민의 2 개의 하위세트로 나뉘며, 후자는 트립타민으로부터 유래된다.

[0074] 다양한 세로토닌성 사이키델릭은 다양한 세로토닌 수용체, 특히 5-HT1A, 5-HT2A 및 5-HT2C에 대해 상이한 결합 친화도 및 활성화 효능을 가지고 있으며, 이들의 활성은 모노아민 수송체 및 미량 아민-회합된 수용체와 같은 다른 표적과의 상호작용에 의해 또한 조정될 수 있다.

[0075] LSD, 실로시빈, DMT (DMT를 함유하는 샤먼의 양조주인 아야와스카를 사용함)와 같은 세로토닌성 사이키델릭 약물을 특정 정신 장애에 사용한 최근 발표된 임상 연구에서는 이러한 화합물이 특정 정신 장애에 대한 현재 이용 가능한 치료법에 대한 대안을 제공할 수 있음을 시사한다. 그러나, 이러한 화합물이 우울 증상을 앓고 있는 환자에서 조증을 유도할 수 있다는 보고가 있으며, 이는 이들의 임상 사용을 배제할 수 있다.

[0076] 예를 들어,Lake 등 (Lake, C. R., Stirba, A. L., Kinneman, R. E. Jr, Carlson, B., Holloway, H. C., 1981. Mania associated with LSD ingestion. American Journal of Psychiatry. 138(11):1508-9)에서는 LSD 또는 LSD 유사체를 섭취한 후 조증 발작을 앓은 환자에 대해 보고한다. 환자는 LSD 중독의 급성 증상을 경험했으며,

이는 해소되었으나, 약 3 주 후에 정신병적 규모의 전형적인 조증 에피소드가 뒤따랐다. 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)에서는 실로시빈 버섯의 자기-보고된 섭취 이후의 조증의 에피소드에 대해 보고한다. Szmulewicz 등 (Szmulewicz, A. G., Valerio, M. P., and Jose M Smith, J. M., 2015. Switch to mania after ayahuasca consumption in a man with bipolar disorder: a case report. International Journal of Bipolar Disorders (2015) 3:4)에서는 양극성 장애를 갖는 남성에서 DMT 함유 양조주인 아야와스카의 섭취 후 조증으로의 전환에 대해 보고한다.

[0077] 추가 경우의 보고는 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), 294-296에서 찾아볼 수 있다.

[0078] 발명자들은 조증 또는 경조증의 유도를 회피하거나 적어도 조증 또는 경조증의 유도 위험을 감소시키기 위해 투여되는 화합물을 적절히 선정해야 하며, 바람직하게는 특정 투약 양생법으로 투여되어야 한다고 생각하였다.

[0079] 발명자들은 5-메톡시-N,N-디메틸트립타민 (5-MeO-DMT)을 요법에 사용하기에 특히 흥미로운 사이키델릭으로서 식별하였다. 5-MeO-DMT는 다른 사이키델릭 화합물과는 상이한 독특한 약리학적 프로파일을 가지고 있다.

[0080] 5-MeO-DMT는 강력한, 속효성, 자연 발생 세로토닌 (5-HT) 작용제로, 5-HT1A 및 5-HT2A 수용체 둘 모두에서 작용하며, 다른 고전적인 사이키델릭에 비해 5-HT1A 수용체 하위유형에 대해 더 높은 친화도를 갖는다.

[0081] 실로신 (실로시빈의 흡수 후 형성되는 실로시빈의 탈인산화 형태), DMT 및 5-MeO-DMT에 대해 아래 실시예 섹션에서 추가로 상세히 설명된 바와 같은 억제 상수 (K_i 값)는 사후 인간 뇌의 해마에 위치한 5-HT1A 수용체에서 각각 48, 38 및 1.80 nM이다. 따라서, 5-MeO-DMT는 높은 친화도를 나타내고, 실로신 및 DMT는 5-HT1A 수용체에 대한 중등도 친화도를 나타낸다. 실로신, DMT 및 5-MeO-DMT에 대한 억제 상수 (K_i 값)는 사후 인간 뇌의 전두엽 피질에 위치한 5-HT2A 수용체에서 각각 37, 117 및 122 nM이다. 따라서, 실로신은 중등도/강한 친화도를 나타내고, DMT 및 5-MeO-DMT는 5-HT2A 수용체에 대해 비교적 약한 친화도를 나타낸다.

[0082] 사전에 언급한 다른 향정신성 화합물과 관련하여, 5-MeO-DMT는 5-HT1A 수용체에 대한 향상된 친화도를 보이며, 여기서 이는 강력한 작용제로서의 역할을 한다. 실로신 및 DMT의 경우, 5-MeO-DMT에 비해 5-HT2A 결합의 기여도가 증가하며, 후자는 3 개의 화합물 중 5-HT2A에 비해 5-HT1A에 대한 가장 큰 차등 친화도를 보인다. 따라서, 5-HT1A 결합은 다른 두 화합물과 비교하여 5-HT2A 결합에 비해 5-MeO-DMT의 전반적인 효과에서 훨씬 더 큰 역할을 한다.

[0083] 5-HT1A 작용은 충동성 및 공격성을 감소시키는 반면, 5-HT2A 작용은 동일한 특질의 단기적 증가를 초래할 수 있다고 보고되었다. 더욱이, 도파민 시스템은 조증에 기여하는 것과 관련되어 있으며, 증가된 도파민 추진력은 조증과 연관되어 있다. LSD, 실로시빈 및 DMT는 모두 5-MeO-DMT에 비해 다양한 도파민 수용체에 대한 증가된 친화도를 보인다.

[0084] LSD, 실로시빈 또는 DMT와 같은 다른 사이키델릭과 비교할 때, 5-MeO-DMT는, 우울 에피소드로 특징지어지는 장애, 예를 들어, 주요 우울 장애 (MDD), 산후 우울증 (PPD), 지속성 우울 장애, 계절성 정서 장애 및 양극성 장애 (BD), 예컨대, 양극성 I 장애 및 양극성 II 장애; 정신병적 장애, 예컨대, 정신분열증; 또는 인격 장애, 예컨대, 분열형 인격 장애를 포함하여 정신 또는 신경계 장애를 앓고 있는 환자에서 조증 또는 경조증을 유도할 유의한 위험 없이, 바람직하게는 본원에 기재된 바와 같은 투약 계획을 사용하여 환자에 투여될 수 있다. 본 발명에 따라 치료된 이러한 정신 또는 신경계 장애를 앓고 있는 환자는 치료-유발 조증 또는 경조증을 경험하지 않는다.

[0085] 또한 향정신성 물질 사용과 관련된 치료-유발 조증 또는 경조증에 대한 보고에서는 각각의 화합물 (예컨대, DMT/아야와스카, 실로시빈, LSD)이 대량으로 사용되었음을 나타내는 것으로 보임에 주목한다.

[0086] 5-MeO-DMT의 순차적 상향-적정에 대한 발명자의 접근법은 부수적인 이상 사례에 대한 잠재력과 함께 과도한 용량 투여의 위험을 유의하게 감소시킨다.

[0087] 나아가, 경조증의 분리된 사례의 항우울제에 의한 유도가 치료 저항성 우울증 (TRD)을 앓고 있는 환자에서 보고되었다 (Bader, Cynthia D., and David L. Dunner. "Antidepressant-induced hypomania in treatment-resistant depression."・Journal of Psychiatric Practice・13.4 (2007): 233-237). 그러나, 최근 종결된

TRD 환자에서의 5-MeO-DMT의 임상 시험에서는 경조증 유도의 증거가 나타나지 않았다.

[0088] 5-MeO-DMT는 "자아 상실"로서 설명되고 종종 다른 사이키델릭보다 더 빠르게, "우주와의 일체감"의 압도적인 감각으로 정점에 달하는, 피크 경험, 즉, 감정적 관점의 시프트로 특징지어지는 경험을 유도할 수 있으며, 급성 환각 효과의 짧은 지속기간 (예컨대, 경구 실로시빈 및 경구 LSD의 경우 몇 시간인 반면 정맥내 주사 후 5 내지 30 분)을 갖는다. 5-MeO-DMT의 이러한 특징은 5-MeO-DMT 치료 하에서 휴지 상태 네트워크 (RSN) 활동의 특이적인 변경에 의해 설명될 수 있는 개선된 치료적 프로파일과 연관되어 있다.

[0089] 더욱이, 5-MeO-DMT는 수용체에 대한 높은 친화도를 보이는 5-HT7 수용체 작용제이다. 발명자들은 재조합 인간 5-HT7 수용체, 방사성 리간드로서의 [^{3}H]LSD 및 세로토닌을 사용하여 비-특이적 결합을 추정하여 K_i가 2.3 nM임을 확인하였다.

[0090] 따라서, 위에 논의된 5-HT1A 및 5-HT2A 수용체 외에도, 5-MeO-DMT는 또한 5-HT7 수용체와 상호작용한다. 5-MeO-DMT는 이 수용체에 대한 작용제로서 역할을 하며, 높은 (나노몰) 결합 친화도를 보인다.

[0091] 5-HT7 수용체는 신경발생, 시냅스발생 및 수상돌기 가시 형성에 역할을 한다. 이는 무엇보다도 학습 및 기억과 같은 중추 과정, 수면 조절 및 일주기 리듬 및 통각과 연관되어 있다.

[0092] 5-HT7 수용체는 특히 척수, 솔기핵, 시상, 시교차상핵을 포함한 시상하부, 해마, 전두엽 피질, 선조체 복합체, 편도체 및 소뇌의 퍼킨제 뉴런에서 발현된다.

[0093] 시교차상핵은 일주기 타이밍 시스템의 중심 페이스메이커이다. 다양한 뇌 영역에서 일주기 리듬을 조정한다. 이러한 조정의 중단은 질환 상태, 특히 수면 장애를 수반한 질환 상태를 초래할 것이다. 수면 장애를 앓고 있는 환자에서, 휴지 상태 기능적 연결성 분석에서는 시교차상핵 및 기본 모드 네트워크 내부의 영역 간의 기능적 연결성의 변경을 보여준다.

[0094] 시교차상핵에서 5-HT7 수용체의 발현은 수면/기상 주기를 조절하는 수용체의 기능과 상응한다. 발명자들은 이것이 수용체에 작용하는 5-MeO-DMT에 의해 수면 장애를 앓고 있는 환자의 치료를 가능하게 한다고 생각한다.

[0095] 발명자들은 네트워크의 기능적 연결성 "재설정" 및 신경가소성 효과를 수반하는 5-MeO-DMT의 약리학적 효과의 일 매개체로서의 5-HT7 수용체에 대한 5-MeO-DMT의 결합이 수면 장애를 앓고 있는 환자의 치료에서의 5-MeO-DMT의 유익한 효과에 기여한다고 생각한다.

[0096] 발명자들은 추가로 네트워크의 기능적 연결성 "재설정" 및 신경가소성 효과를 포함하는 5-MeO-DMT에 의해 발휘되는 효과의 2 개의 매개체로서의, 5-HT7 수용체뿐만 아니라 5-HT1A 수용체에 대한 5-MeO-DMT의 결합이 인지 기능장애, 불안, 정신운동 지연, 부정적 사고 또는 사회적/감정적 위축과 같은 다른 증상 또는 병태를 앓고 있는 환자에게 또한 유익한 효과를 달성할 수 있다고 생각한다. 이는 본원에 언급된 연구에서 입증된 임상 결과에 의해 뒷받침된다.

[0097] 5-MeO-DMT의 다른 특징은 짧은 반감기이다.

[0098] 5-MeO-DMT는 주로 모노아민 산화효소 A에 의해 매개되는 탈아민화 경로를 통해 불활성화되고, 시토크롬 P450 2D6 (CYP2D6) 효소에 의해 O-탈메틸화된다.

[0099] 발명자들은 5-MeO-DMT의 약동학적 특성을 조사하고, 흡입된 5-MeO-DMT의 빠른 흡수 및 분포를 관찰하였으며, 최대 농도 및 약리학적 효과는 투약 동안 그리고 투약 직후에 관찰되었다.

[0100] 흡입 후 5-MeO-DMT의 약동학적 특성의 분석에서는 혈장 농도의 매우 빠른 축소를 보여준다. 투여 후 이미 10 분이 지나면, 농도가 Cmax의 10% 이하로 하락하고; 2 시간 후, Cmax의 1% 이하가 되고; 3 시간 후, 5-MeO-DMT는 혈장에서 더 이상 검출가능하지 않다. 이는 테스트된 전체 용량 범위 (6 mg, 12 mg, 18 mg)에 대해 적용된다. 1 내지 4 시간의 시간 프레임 내에서 반복 투여 시 축적이 관찰되지 않는다. 본원에 개시된 바와 같은 상향적정은 축적으로 이어지지 않으므로, 예를 들어, 투여 후 10 분, 2 시간 또는 3 시간에 혈장 농도가 더 높아지지 않는다.

[0101] 발명자들은 5-MeO-DMT가 PPD에 대한 매력적인 치료법이 되도록 하는 다양한 특성을 제공한다는 것을 추가로 확인하였다. SSRI와 달리, 이것은 속효성 약제이다 (5-MeO-DMT-TRD 시험에서, TRD를 갖는 환자 8 명 중 5 명이 투약 후 2 시간 이내에 관해에 달성하였고, 8 명의 환자 중 8 명이 1 일차에 관해에 달성하였으며, 8 명의 환자 중 7 명이 7 일차에 이들의 관해를 유지하였다). 5-MeO-DMT를 사용하여 PPD 환자를 치료하면, 우울 증상의 빠른

개선뿐만 아니라 모성 기능의 빠른 개선도 달성할 수 있다. 더욱이, 5-MeO-DMT는 단일-일 치료 세션 동안 투여되며, 임의로 드물게 재투약할 수 있으므로, 낮은 순응도와 연관된 만성적인 일일 투약 양생법이 필요한 SSRI와 차별화되고, 장기간의 주입 및 입원이 필요한 브렉사놀론의 경우와 차별화된다.

[0102] 따라서, 본 발명은 또한 순응도 및 환자 편의성을 다룬다.

[0103] 더욱이, 발명자들은 PPD를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 처리하면 치료를 위한 짧은 중단만으로 모유수유를 계속할 수 있다는 것을 확인하였다.

[0104] 본 발명에 따르면, 5-MeO-DMT 및 이의 약학적으로 허용가능한 염의 동위원소 변이체가 또한 사용될 수 있다. 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 사용이 언급될 때, 동위원소 변이체의 사용이 또한 고려된다.

[0105] 이러한 변이체는 특히 5-MeO-DMT의 중수소화 형태 및 이러한 형태의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0106] 5-MeO-DMT의 중수소화 형태는 이 동위원소의 자연적 풍부도에 기반하여 예상보다 더 높은 중수소 함량을 갖는 형태이다.

[0107] 5-MeO-DMT의 중수소화 형태는 특히 중수소가 하나 이상의 정의된 수소 위치에 도입된 형태이다.

[0108] 5-MeO-DMT의 중수소화 형태의 예는 제한 없이 1-중수소-2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-N,N-디메틸에탄아민, 1,1-디중수소-2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-N,N-디메틸에탄아민, 1,1,2,2-테트라중수소-2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-N,N-디메틸에탄아민 및 N,N-디메틸-2-[5-(트리중수소메톡시)-1H-인돌-3-일]에탄아민을 포함한다.

[0109] 추가 예는 중수소가 N-결합 메틸기의 하나 이상의 수소 위치에 도입된 5-MeO-DMT의 형태를 포함한다. 또 다른 예는 인돌 고리계의 수소 원자를 하나 이상의 중수소 원자로 대체한 5-MeO-DMT의 형태를 포함한다. 게다가 위의 치환 패턴의 조합이 또한 고려된다.

[0110] 이러한 화합물의 제조 방법은 당업계에 알려져 있다.

[0111] 본 발명에 따르면, 5-MeO-DMT의 중수소화 형태의 혼합물, 하나 이상의 중수소화 형태와 비-중수소화 5-MeO-DMT의 혼합물, 5-MeO-DMT의 중수소화 형태의 약학적으로 허용가능한 염, 이러한 염의 혼합물뿐만 아니라 중수소화 및 비-중수소화 5-MeO-DMT의 염의 혼합물이 또한 사용될 수 있다.

[0112] 추가로 본 발명에 따르면, 중수소화 5-MeO-DMT 및 중수소화 5-MeO-DMT의 염은 상응하는 비-중수소화 형태의 양과 등몰인 양으로 사용된다.

[0113] 본 발명에 따르면, 5-MeO-DMT의 전구약물 및 이러한 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염이 또한 사용될 수 있다. 이러한 5-MeO-DMT의 전구약물는 대사적으로 5-MeO-DMT로 전환될 수 있다. 따라서, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 사용이 언급될 때, 이는 5-MeO-DMT 전구약물 또는 이의 염으로 대체될 수 있다.

[0114] 적합한 전구약물에서, 인돌 모이어티의 위치 1에서의 수소는 투여 후 분리될 수 있는 유기 모이어티로 치환된다.

[0115] 적합한 유기 모이어티의 예는 $-C(O)OR^1$, $-C(O)R^2$, $-CH(R^3)OR^4$, $-C(O)OCH(R^3)OC(O)R^4$, $-C(O)OCH(R^3)OC(O)OR^4$, $-CH(R^3)C(O)R^4$, $-CH(R^3)OC(O)R^4$, $-CH(R^3)OC(O)OR^4$이며, 여기서 R^1, R^2, R^3, 및 R^4 각각은 독립적으로 수소, 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 치환되거나 비-치환된다.

[0116] 유기 모이어티의 바람직한 예는 $-CH(R^3)OC(O)R^4$ 및 $-C(O)OR^1$이며, 여기서 R^1, R^3, 및 R^4는 위와 같이 정의된다.

[0117] 전구약물, 특히 위의 구조의 전구약물은 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 또한 사용될 수 있다.

[0118] 전구약물의 구체적인 예는 5-MeO-DMT 카복시-이소프로필 발리네이트이며, 바람직하게는, 특히 디트리플루오로아세테이트 (1-(((S)-2-아미노-3-메틸부타노일)옥시)-2-메틸프로필 3-(2-(디메틸아미노)에틸)-5-메톡시-1H-인돌-1-카르복실레이트 디-트리플루오로아세테이트) 및 5-MeO-DMT 메틸 피발레이트 (3-(2-(디메틸아미노)에틸)-5-메톡시-1H-인돌-1-일)메틸 피발레이트)와 같은 염 형태이다.

[0119] 본원에 논의된 바와 같은 전구약물의 제조 방법은 당업계에 알려져 있다.

[0120] 본 발명에 따르면, 전구약물을 10 mg/kg으로 경구 투약한 후 수컷 스프라그-도울리 (SD) 랫트에서 측정된 바와

같은 대사물 5-MeO-DMT의 T_{max} 값은 바람직하게는 1 시간 이하, 더 바람직하게는 0.7 시간 이하, 특히 0.5 시간 이하이다.

[0121] 추가로 본 발명에 따르면, 5-MeO-DMT의 전구약물 및 5-MeO-DMT의 전구약물 염은 상응하는 비-전구약물 형태의 양과 등몰인 양으로 사용된다.

[0122] **투여의 방식**

[0123] 5-MeO-DMT의 치료적 유효량은 정맥내 투여, 근육내 투여 또는 피하 투여에 의해 투여된다. 이러한 경로를 통한 투여는 빠른 작용의 개시를 보장할 수 있다. 가장 선호되는 투여의 경로는 정맥내 경로를 통한, 즉 정맥내 주사에 의한 투여이다.

[0124] 5-MeO-DMT는 약학적으로 허용가능한 염, 바람직하게는 브롬화수소 염으로서 사용되거나 주사를 통한 투여를 위한 제형의 형태로 사용될 수 있으며, 이러한 제형을 위한 부형제 및 비히클의 예는 당업계에 알려져 있다.

[0125] **투약 양생법**

[0126] 본 발명은 또한 용량 범위, 특정 용량뿐만 아니라 투약 양생법 (투여 계획) 및 적절한 투여의 경로를 제공한다.

[0127] 본 발명은 인과 관계이거나 적어도 기저에 있는 알려지지 않은 치료적 메커니즘에 대한 대용의 행동 마커로서 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여 후 급성기 동안 피크 환각 경험의 발생이 본원에 정의된 바와 같은 장애의 치료 저항성 형태 그리고 자살 관념과 연관된 이러한 장애를 포함하여 이러한 장애, 특히, 위의 정의된 양태 중 하나 이상으로 진단된 본원에 정의된 바와 같은 환자에서 치료적 이익을 구동한다는 발명자들의 결론에 부분적으로 기반한다.

[0128] 결과적으로, 사전에 테스트된 사이키델릭제, 투약 양생법 및 투여 경로와 비교하여 더 빠르게, 더 많은 비율의 환자에서 피크 경험을 달성하고 개별 환자에서 더 나은 재현성을 제공하면 우수한 치료적 프로파일을 야기할 것이다.

[0129] 추가로, 본 발명은 또한 피크 경험의 발생률을 증가시켜 이에 따라 치료적 이익을 증가시키도록 설계된 빈번한 재-투여 (예컨대, 매일 1 회 초과 또는 매일)를 포함하는 투약 양생법을 가능하게 하는 기초로서 5-MeO-DMT의 작용의 짧은 지속기간 및 관련 내성의 부재 (즉, 재-투여 후 환각 효과의 감소 또는 없음의 부재)에 좌우된다. 짧은 시간 이내의 이러한 반복 투여는 또한 과다투약의 위험을 감소시키는 개인내 용량 최적화를 가능하게 하며, 이는 달리 육체적 부작용, 예컨대, 세로토닌 증후군, 부정적인 심리적 반응, 예컨대, 나중 시점에서의 경험의 회상, 조증 또는 경조증의 유도, 또는 변경된 상태에 대한 기억이 거의 없거나 전혀 없는 덜 의미있는 환각 경험 (소위 "화이트아웃")을 야기할 수 있다. 추가로, 낮은 복용량으로 시작하면 환자가 전반적으로 환각 경험에 익숙해질 수 있고, 더 높은 용량에서 발생하는 더 강렬한 증상에 준비할 수 있으며, 이는 해당 더 높은 용량에서의 경험에 긍정적인 영향을 미칠 것이다. 또한, 낮은 용량으로 치료를 개시할 수 있다는 전망은 치료적 접근법에 대한 환자의 수용을 증가시키고 환자 집단 수준에서 전반적인 순응도를 개선할 것이다.

[0130] 피크 경험의 비율을 증가시키고 이의 재현성을 조정하고 치료적 효과를 개선하고 부작용을 감소시키며 순응도 비율을 개선하기 위한 목적으로 세로토닌성 사이키델릭의 빈번한 재-투여는, 환각 효과의 늦은 개시 및 긴 지속기간, 그리고 며칠 동안 지속될 수 있는 내성 (즉, 재-투여 후 환각 효과의 감소 또는 없음)이 빠르게 발달하기 때문에, 다른 사이키델릭와 함께 사용하는 것은 불가능할 수 있다.

[0131] 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여에 의해 치료된, 본원에 정의된 바와 같은 장애의 치료 저항성 형태 그리고 자살 관념과 연관된 이러한 장애를 포함하여 이러한 장애로 진단된 본원에 정의된 바와 같은 환자.

[0132] 바람직한 실시양태에서, 5-MeO-DMT는 단일요법으로서 투여되며, 즉, 환자는 진단된 장애에 대해 임의의 다른 치료를 받지 않는다.

[0133] 본원에 정의된 바와 같은 장애의 치료 저항성 형태 그리고 자살 관념과 연관된 이러한 장애를 포함하여 이러한 장애로 진단된 본원에 정의된 바와 같은 환자에 투여되는 5-MeO-DMT의 투여량 양은 약 1 mg 내지 약 10 mg의 범위 또는 그 안의 범위의 임의의 양이며, 브롬화수소 염과 같은 5-MeO-DMT의 약학적으로 허용가능한 염에 기반한 투여용 제형의 형태로 투여되며, 이 중량 양은 등몰량이 사용된다고 가정하여 5-MeO-DMT 유리 염기의 명시된 중량 양으로부터 계산될 수 있다. 5-MeO-DMT의 유용한 구체적인 양은 예컨대, 약 1 mg, 약 2 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 약 6 mg, 약 7 mg, 약 8 mg, 약 9 mg 및 약 10 mg이다. 본 명세서에서 "약 1 mg 내지 약 10 mg"

과 같이 범위가 제시될 때, 발명자는 해당 범위 내의 모든 이산적인 값을 고려하는데, 그 중 일부는 구체적으로 언급되지만, 모두 언급되지는 않으며 - 이는 단순히 간결성을 위해서이다.

[0134] 바람직한 실시양태에서, 치료적 유효량의 5-MeO-DMT를 이용한, 본원에 정의된 바와 같은 장애의 치료 저항성 형태 그리고 자살 관념과 연관된 이러한 장애를 포함하여 이러한 장애로 진단된 본원에 정의된 바와 같은 환자의 치료를 위한 개선된 방법은 5-MeO-DMT의 투여 후 약 2 시간 이내에 임상 반응의 발생을 포함한다.

[0135] 바람직한 실시양태에서, 치료적 유효량의 5-MeO-DMT를 이용한, 본원에 정의된 바와 같은 장애의 치료 저항성 형태 그리고 자살 관념과 연관된 이러한 장애를 포함하여 이러한 장애로 진단된 본원에 정의된 바와 같은 환자의 치료를 위한 개선된 방법은 5-MeO-DMT의 마지막 투여 후 적어도 약 6일, 바람직하게는 5-MeO-DMT의 마지막 투여 후 적어도 약 14일, 더 바람직하게는 5-MeO-DMT의 마지막 투여 후 적어도 약 28일까지, 5-MeO-DMT의 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한 임상 반응을 포함한 임상 반응이 지속됨을 포함한다.

[0136] 바람직한 실시양태에서, 치료적 유효량의 5-MeO-DMT를 이용한, 본원에 정의된 바와 같은 장애의 치료 저항성 형태 그리고 자살 관념과 연관된 이러한 장애를 포함하여 이러한 장애로 진단된 본원에 정의된 바와 같은 환자의 치료를 위한 개선된 방법은 5-MeO-DMT의 단일 용량 초과를 투여하는 것을 포함한다.

[0137] 바람직한 실시양태에서, 이 단일 용량 초과의 5-MeO-DMT는 환자에 하나 이상의 치료 블록으로 투여되는데, 각각의 블록은 2 내지 7 회 투여로 이루어지고, 각각의 치료 블록 내에서 각각의 투여 사이에는 약 1 시간 이상 그리고 약 24 시간 이하가 걸리고, 하나의 치료 블록의 종료와 다음 치료 블록의 시작 사이에는 약 6 일 이상이 걸린다.

[0138] 보다 더 바람직한 실시양태에서, 5-MeO-DMT의 이러한 단일 용량 초과가 환자에 1 회 이상의 치료 블록으로 투여되는데, 각각의 블록은 1 내지 3 회의 투여로 이루어지고, 각각의 치료 블록 내에서 각각의 투여 사이에는 약 24 시간이 걸리고, 하나의 치료 블록의 종료와 다음 치료 블록의 시작 사이에는 약 6 일 이상이 걸린다.

[0139] 가장 바람직한 실시양태에서, 5-MeO-DMT의 이러한 단일 용량 초과가 환자에 1 회 이상의 치료 블록으로 투여되는데, 각각의 블록은 1 내지 3 회의 투여로 이루어지고, 각각의 치료 블록 내에서 각각의 투여 사이에는 약 1 내지 4 시간, 바람직하게는 1 내지 2 시간이 걸리고, 하나의 치료 블록의 종료와 다음 치료 블록의 시작 사이에는 약 6 일 이상이 걸린다.

[0140] 일 실시양태에서, 투여 각각 및 치료 블록 각각에서 개별 환자에 투여되는 5-MeO-DMT의 투여량 양은 해당 개별 환자에 대해 일정하며, 약 1 mg 내지 약 10 mg으로부터 선택된다.

[0141] 바람직한 실시양태에서, 개별 환자에 투여되는 5-MeO-DMT의 투여량 양은 각각의 치료 블록 내에서 제1 투여의 경우 약 1 mg 내지 약 2 mg으로부터 선택되고, 이어서 각각의 치료 블록 내에서 각각의 후속 투여 시 10 mg에 도달하거나 해당 치료 블록 내의 모든 투여가 투여되는 것 중 더 빠른 것이 될 때까지 증가된다.

[0142] 보다 더 바람직한 실시양태에서, 개별 환자에 투여되는 5-MeO-DMT의 투여량 양은 각각의 치료 블록 내에서 제1 투여의 경우 약 1 mg 내지 약 2 mg으로부터 선택되고, 이어서 각각의 치료 블록 내에서 각각의 후속 투여 시 10 mg에 도달하거나 해당 치료 블록 내의 모든 투여가 투여되거나 환자가 피크 환각 경험을 경험하거나 감독 의사가 관찰된 부작용을 기반으로 추가 용량 증가가 부적절하다고 결정하는 것 중 더 빠른 것이 될 때까지 증가된다.

[0143] 후속 투여에 대한 투여량 양이 증가하는 실시양태의 경우, 다음 투여에 대한 투여량 양은 이전 투여의 투여량 양에 약 0.25 mg 내지 약 3 mg, 바람직하게는 약 0.5 mg 내지 약 3 mg을 첨가함으로써 결정된다. 예를 들어, 제1 투여의 투여량 양이 1 mg이고 투여량 양 증가가 3 mg인 경우, 사전에 언급된 중단 기준 중 하나에 도달하지 않는 한, 제2 투여의 투여량 양은 4 mg이 될 것이다. 바람직하게는, 제3 투여에 대한 투여량 양은 7 mg이 될 것이다.

[0144] 바람직한 실시양태에서, 각각의 치료 블록에서 개별 환자에 투여되는 5-MeO-DMT의 투여량 양은 제1 투여의 경우 약 1 mg 내지 약 3 mg으로부터 선택되고, 이어서 환자가 이미 해당 치료 블록 내에서 피크 환각 경험을 경험하거나 감독 의사가 관찰된 부작용을 기반으로 추가 용량 증가가 부적절하다고 결정하지 않는 한, 제2 투여의 경우 약 4 mg 내지 약 6 mg으로부터, 그리고 제3 투여의 경우 약 7 mg 내지 약 9 mg으로부터 선택된 투여량까지 증가된다. 제1, 제2 및 제3 투여에 유용한 구체적인 양은 예컨대, 약 2 mg, 약 5 mg 및 약 8 mg이다.

[0145] 추가적인 바람직한 실시양태에서, 각각의 치료 블록에서 개별 환자에 투여되는 5-MeO-DMT의 투여량 양은 제1 투여의 경우 약 0.5 mg 내지 약 1.5 mg으로부터 선택되고, 이어서 환자가 이미 해당 치료 블록 내에서 피크 환각

경험을 경험하거나 감독 의사가 관찰된 부작용을 기반으로 추가 용량 증가가 부적절하다고 결정하지 않는 한, 제2 투여의 경우 약 1.5 mg 내지 약 2.5 mg으로부터, 그리고 제3 투여의 경우 약 2.5 mg 내지 약 3.5 mg으로부터 선택된 투여량까지 증가된다. 제1, 제2 및 제3 투여에 유용한 구체적인 양은 예컨대, 약 1 mg, 약 2 mg 및 약 3 mg이다.

[0146] 추가로 바람직한 실시양태에서, 개별 환자에 투여되는 5-MeO-DMT의 투여량 양은 제1 치료 블록의 제1 투여의 경우 약 1 mg 내지 약 2 mg으로부터 선택되고, 이어서 해당 제1 치료 블록 내에서 각각의 후속 투여 시 10 mg에 도달하거나 해당 치료 블록 내의 모든 투여가 투여되거나 환자가 피크 환각 경험을 경험하거나 감독 의사가 관찰된 부작용을 기반으로 추가 용량 증가가 부적절하다고 결정하는 것 중 더 빠른 것이 될 때까지 증가되며, 해당 제1 치료 블록의 최고 투여량은 모든 후속 치료 블록 및 해당 후속 치료 블록 내의 투여에 대한 투여량으로서 사용된다. 예를 들어, 환자가 해당 용량에서 피크 환각 경험을 경험했기 때문에 제1 치료 블록의 최고 투여량이 8 mg인 경우, 모든 후속 치료 블록 및 해당 후속 치료 블록 내의 투여에 대한 투여량은 8 mg이 될 것이다.

[0147] 특히 바람직한 실시양태에서, 개별 환자에 투여되는 5-MeO-DMT의 투여량 양은 제1 치료 블록의 제1 투여의 경우 약 1 mg 내지 약 3 mg으로부터 선택되고, 이어서 환자가 이미 해당 치료 블록 내에서 피크 환각 경험을 경험하거나 감독 의사가 관찰된 부작용을 기반으로 추가 용량 증가가 부적절하다고 결정하지 않는 한, 제1 치료 블록의 제2 투여의 경우 약 4 mg 내지 약 6 mg으로부터, 그리고 제1 치료 블록의 제3 투여의 경우 약 7 mg 내지 약 9 mg으로부터 선택된 투여량까지 증가되며, 해당 제1 치료 블록의 최고 투여량은 모든 후속 치료 블록 및 해당 후속 치료 블록 내의 투여에 대한 투여량으로서 사용된다. 제1, 제2 및 제3 투여에 유용한 구체적인 양은 예컨대, 약 2 mg, 약 5 mg 및 약 8 mg이다.

[0148] 특히 바람직한 실시양태에서, 개별 환자에 투여되는 5-MeO-DMT의 투여량 양은 제1 치료 블록의 제1 투여의 경우 약 0.5 mg 내지 약 1.5 mg으로부터 선택되고, 이어서 환자가 이미 해당 치료 블록 내에서 피크 환각 경험을 경험하거나 감독 의사가 관찰된 부작용을 기반으로 추가 용량 증가가 부적절하다고 결정하지 않는 한, 제1 치료 블록의 제2 투여의 경우 약 1.5 mg 내지 약 2.5 mg으로부터, 그리고 제1 치료 블록의 제3 투여의 경우 약 2.5 mg 내지 약 3.5 mg으로부터 선택된 투여량까지 증가되며, 해당 제1 치료 블록의 최고 투여량은 모든 후속 치료 블록 및 해당 후속 치료 블록 내의 투여에 대한 투여량으로서 사용된다. 제1, 제2 및 제3 투여에 유용한 구체적인 양은 예컨대, 약 1 mg, 약 2 mg 및 약 3 mg이다.

[0149] 5-MeO-DMT의 약학적으로 허용가능한 염은 위의 모든 투약 양생법에서 바람직하게 사용되고, 투여될 염의 적절한 중량 양은 등몰량이 사용된다고 가정하여 유리 염기의 명시된 중량 양으로부터 계산될 수 있다는 것이 이해된다.

[0150] 본 발명에 따르면, 5-MeO-DMT는 바람직하게도 MAO 억제제와 함께 투여되지 않는다.

[0151] 환자에서의 "피크 환각 경험"의 발생은 (Barrett FS, J Psychopharmacol. 2015;29(11):1182-90에 기재된 바와 같은) 30-항목의 개정된 신비 경험 설문지 (MEQ-30)의 4 개의 하위척도 (신비, 긍정적 기분, 시공간의 초월 및 형언할 수 없음) 각각에서 최대 가능한 점수의 적어도 60%의 달성을 통해 식별될 수 있다.

[0152] 환자에서의 "피크 환각 경험"의 발생은 (Roseman L 등, Front Pharmacol. 2018; 8:974에 기재된 바와 같은) 변성 의식 상태 (ASC) 설문지의 대양 같은 무경계감 (OBN) 차원의 최대 가능한 점수의 적어도 60%의 달성을 통해 또한 식별될 수 있다.

[0153] 본 발명에 따르면, 환자에서의 "피크 환각 경험"의 발생은 바람직하게는 피크 환각 경험 설문지 (PPEQ)로서 또한 지칭되는 피크 경험 척도 (PES) 총 점수에서 적어도 75의 점수의 달성을 통해 식별되는데, 이는 환자가 다음의 세 가지 질문에 대해 0에서 100까지 스코어링한 답변을 평균낸 것이다: 1. 경험이 얼마나 강렬했나요; 2. 어느 정도 통제력을 상실했나요; 3. 경험이 얼마나 심오했나요 (즉, 깊고 유의했나요)?

[0154] **수면 장애**

[0155] 수면에는 하기 두 가지 기본적인 유형이 있다: 빠른 눈 움직임 (REM) 수면 및 비-REM 수면. 비-REM 수면은 4 개의 단계 (I-IV)로 나뉠 수 있다. 이러한 비-REM 단계는 수면의 깊이가 증가하는 것에 상응한다. 비-REM 및 REM 수면은 매일 밤 정상적인 인간의 수면의 4 내지 5 주기 동안 교번한다. 밤의 초기 부분 동안, 비-REM 수면은 더 깊고 불균형적으로 많은 시간을 차지하며, 특히 수면의 제1 주기에서 그렇다. 밤이 진행됨에 따라, 비-REM 수면은 얕아지고 각각의 주기의 더 많은 부분이 REM 수면에 할당된다.

[0156] 정상적인 건강한 수면은 위에 개략된 바와 같이 밤 내내 연속적이고 엄격하게 조절된 순서로 진행되는 상이한

단계로 이루어진다.

[0157] 이러한 엄격한 조절의 중단은 수면 장애를 초래한다.

[0158] 수면 장애는 특발성이든 예를 들어, 정신 장애 또는 신경계 장애와 같은 의학적 병태의 맥락에서 발생하든 수면의 질, 시기 또는 지속기간에 영향을 미치는 병태를 지칭한다. 이는 사람이 깨어 있는 동안 적절하게 기능하는 능력에 영향을 미친다.

[0159] 수면 장애의 일반적인 형태는 수면을 개시하고 유지하는 것에 대한 장애 (불면증), 과도한 졸음의 장애 (과수면증), 수면-기상 일정의 장애 (일주기 리듬 장애), 수면, 수면 단계 또는 부분적 각성과 연관된 기능장애 (사건수면), 수면 동안 호흡 방해로 특징지어지는 장애 (수면-관련 호흡 장애) 및 수면 동안 비정상적인 움직임으로 특징지어지는 장애 (수면-관련 움직임 장애)를 포함한다.

[0160] 불면증은 사람들이 잠들거나 잠을 유지하는 데 어려움을 겪는 수면 장애이다. 불면증을 갖는 사람들은 잠들기 어렵고/거나; 밤 동안 자주 깨고 다시 잠드는 데 어려움을 겪고/거나; 아침에 너무 일찍 일어나고/거나; 상쾌하지 못한 수면을 취하고/거나; 불량한 수면으로 인해 피로, 졸음증, 기분 문제, 집중력 문제, 직장에서 또는 운전 중 사고 등과 같은 적어도 하나의 주간 문제를 갖는다.

[0161] 과수면증은 과도한 주간 졸음증 및/또는 장기간 야간 수면으로 특징지어진다. 수면 취증은 또한 과수면증 환자에서 발견되는 증상이다. 이는 수면으로부터 기상으로의 전환하는 데 어려움이 있다. 수면 취증을 경험한 개인은 혼란을 동반한 기상, 방향감각상실, 둔화 및 반복적인 수면 복귀를 보고한다.

[0162] 일주기 리듬 장애는 개인의 내부 일주기 리듬의 변경 또는 이들의 일주기 리듬과 이들의 원하는 또는 요구되는 업무 또는 사회적 일정 사이의 불일치로 인한 만성적 또는 재발성 수면 장애로 특징지어진다. 이러한 비동기화는 일시적이거나 지속적일 수 있다. 뒤이어 일어나는 임상 사진은 불면증 및 과수면증 둘 모두의 요소를 조합한 것이다. 수면 기간은 보통 단축되고 중단되며, 원하는 기상 상태 동안의 수행능력이 손상되고, 규칙적인 수면 일정으로 돌아갈 수 있는 일시적인 시도는 실패한다.

[0163] 사건수면은 사람들이 잠들기 전, 잠들어 있는 동안 또는 수면과 기상 사이의 각성 기간 동안 경험하는 비정상적인 행동 또는 생리적 활동 (예컨대, 몽유병 또는 악몽)으로 특징지어지는 다양한 형태의 수면 장애를 지정한다. 특성, 중증도 및 빈도의 측면에서 상당한 변동이 있다. 사건수면은 수면의 질을 저하시킬 수 있다.

[0164] 수면-관련 호흡 장애는 수면 동안 호흡이 비정상적이고 어려운 것으로 특징지어진다. 호흡은 호흡의 근육 및 뇌의 (제어 센터)의 조정된 작용에 크게 좌우되는 복잡한 과정이다. 수면-관련 호흡 장애의 한 가지 형태는 중추성 수면 무호흡증이다. 이것은 예를 들어, 뇌가 기저 건강 병태에 기반하여 호흡을 제어하는 신호 전송을 중단할 때 발생한다. 중추성 수면 무호흡증은 수면 및 혈액 내 산소와 이산화탄소의 균형에 잠재적으로 심각한 영향을 미칠 수 있다. 기류의 감소는 간헐적 저산소증을 야기하여, 미세각성 또는 기상으로 인한 수면 단편화로 이어진다. 그 결과 과도한 주간 졸음증이 있을 수 있다.

[0165] 수면-관련 움직임 장애에서 반복적이고 비교적 단순하며 보통 고정관념적인 움직임은 수면 또는 이의 개시를 방해한다. 이들 중 가장 흔한 것은 초조성 다리 증후군 (RLS) 및 주기적 사지 움직임 장애 (PLMD)이다.

[0166] 수면의 적절한 양 또는 질을 취하지 못하면, 인격 변화를 야기할 수 있으며 기존 정신 질병을 악화시킬 뿐만 아니라 정신 질병의 발달의 촉발제가 될 수도 있다. 수면 장애는 또한 인지 기능을 방해하고 기억 장해를 야기할 수 있다. 수면이 부족한 대상체는 결정 내리기 어려움을 경험하고, 과민해지고, 수행능력에 어려움을 겪고, 느린 반응 시간을 가질 수 있다. 수면 부족은 또한 비만, 당뇨병 및 심장 질환의 발달에 기여함으로써 삶에 부정적인 영향을 미칠 수 있다.

[0167] 수면 장애의 치료는 유형 및 기저 원인에 따라 달라진다. 양호한 수면 위생, 건강한 수면 환경, 및 일관된 수면-기상 일정의 유지가 종종 제1-차 치료로서 간주된다. 성공적이지 않으면, 치료는 약물요법 또는 심리요법을 또한 수반한다.

[0168] 이용가능한 치료법은 모든 환자에게 성공적이지 않으며, 부작용과 연관되어 있을 수 있고/있거나, 관련 치료 효과를 달성하기에 긴 시간에 걸친 치료가 필요할 수 있다.

[0169] 정신 장애 또는 신경계 장애와 연관된 수면 장애를 앓고 있는 환자에서, 정신 또는 신경계 장애에 대한 알려진 치료법이 반드시 수면 장애를 개선하지 않는다.

[0170] 예를 들어, 수면 장애는 우울증과 같은 정신 장애와 자주 연관된다. 그러나, 우울증의 치료가 반드시 수반되는

수면 장애의 개선을 야기하는 것은 아니다. 대부분의 항우울제가 수면 아키텍처에 영향을 미치는 것으로 입증되었지만, 일부 항우울제의 계열은 수면을 개선하지만 다른 계열은 수면 장해를 유발할 수 있다.

[0171] 수면 장애는 개인이 앓을 수 있는 임의의 다른 병태, 장애 또는 증상과 무관하게 치료가 필요한 병태로 간주될 수 있지만, 여러 정신 장애 및 신경계 장애는 수면 장애와 연관되어 있다. 특히, 수면과 정신 또는 신경계 장애 간의 관계는 종종 양방향성이다. 정신 또는 신경계 장애는 건강한 수면 패턴에 부정적인 영향을 미칠 수 있을 뿐만 아니라 수면 장애는 정신 건강 또는 신경계 장애의 발병, 진행 및 예후에 기여하는 인자가 될 수도 있다.

[0172] 본 발명에 따른 치료법은 수면 장애를 감소시키거나 제거하고, 바람직하게는 연관된 정신 장애 또는 신경계 장애도 개선한다.

[0173] **수면 장애의 측정**

[0174] 수면은 수면 지속기간, 수면 아키텍처, 수면 잠복기, 및 밤 내내 깨어나는 빈도 및 지속기간과 같은 매개변수를 측정함으로써 평가될 수 있다. 정량적 지표는 수면다원검사, 활동기록기, 및 수면 잠복기의 결정인자를 포함한 객관적인 방법을 사용하거나, 자기-보고된 측정 (설문지)을 통해 측정될 수 있다.

[0175] 수면다원검사는 환자가 전문 병원에서 밤새 모니터링을 받아야 하는 기술이다. 눈 움직임, 뇌 및 근육 활동, 호흡 노력 및 기류, 혈중 산소 수준, 신체 위치지정 및 움직임, 코골이, 및 심박수를 포함한 다양한 기능이 밤 내내 측정된다.

[0176] 다른 정량적 측정은 활동기록기이다. 계량기(actimetry) 센서를 착용하여 운동 활동을 측정하고, 지속적으로 기록하여 수면-기상 주기를 평가하는 데 사용한다. 이 기술은 환자가 자연스러운 수면 환경에서 필요한 데이터를 기록하는 동안 정상적인 일상 생활을 계속하는 것을 가능하게 한다.

[0177] 수면 잠복기는 다중 수면 잠복기 테스트 (MSLT)에 의해 측정될 수 있다. 이 테스트는 여러 번의 테스트 낮잠에 걸쳐 사람이 잠드는 데 걸리는 시간을 결정하는 객관적인 척도를 제공한다. 대략 10 분의 평균 수면 잠복기는 정상인 것으로 간주되며; 8 분 미만은 수면 장애 (과도한 주간 졸음증)를 나타낸다. 뇌 활동에 대한 수반 분석은 수면 장애의 추가 진단에 도움이 될 수 있다.

[0178] 수면-등급화 설문지는 동반 병태 및 의약 사용과 같은 수면의 질에 영향을 줄 수 있는 다른 인자 외에도 수면 깊이에 대한 지각, 깨우기 어려움, 및 수면 후의 편안함과 같은 수면의 질의 구성요소에 대한 평가를 포착한다. 수면 경험의 질적 양태의 평가는 수면의 양적 측정에 대한 정상 값에도 불구하고 수면 불만사항이 종종 지속될 수 있으므로 중요하다.

[0179] 설문지는 복잡한 임상 문제의 빠르고 정확한 평가를 용이하게 할 뿐만 아니라 환자의 진행상황을 추적하는 데에도 잠재적으로 도움이 될 수 있다.

[0180] 다양한 수면의 질 지수가 알려져 있다. 다음의 지수는 수면을 전반적으로 평가하는 설문지, 및 불면증, 과수면증, 일주기 리듬 장애 및 사건수면을 각각 평가하는 설문지의 예를 포함한다. 그러나, 본 발명은 특정 지수 또는 설문지를 사용하는 데 제한되지 않는다.

[0181] 일부 설문지는 며칠 또는 심지어 몇 주의 회상 기간 (회상 윈도우)에 좌우된다. 이는 수면 장애를 진단하는 데 적절할 수 있지만, 치료 효과, 특히 치료 후 효과의 빠른 개시를 평가하는 데 항상 적절한 것은 아니다. 여러 설문지의 경우, 회상 기간을 변형하여, 수득된 점수가 치료 후 기간을 반영하도록 할 수 있다. 특이적 병태를 앓고 있는 환자에서의 수면에 대한 치료의 효과를 평가하기 위해 본원에 구체적으로 논의된 설문지는 마지막 투여 후 급성 환각 경험이 진정된 시점보다 일찍 시작되지 않는 회상 기간에 좌우된다. 이 기준을 충족하기 위해, 필요한 경우 보통 적용되는 회상 기간을 변형시킨다.

[0182] 예를 들어, 수면-50 설문지를 이용하여 수면의 질을 전반적으로 평가할 수 있다.

[0183] 수면-50 설문지는 일반적인 집단의 다양한 수면 장애를 스크리닝하도록 설계된 50 개의 항목으로 이루어진다. 척도는 수면과 관련된 가장 흔한 장애 및 불만사항, 및 수면 무호흡증, 불면증, 수면발작증, 초조성 다리/주기적 다리 움직임 장애, 일주기 리듬 수면 장애, 몽유병, 악몽, 수면에 영향을 미치는 인자, 및 수면 불만사항이 일상 기능에 미치는 영향과 같은 진단에 필요한 인자 중 일부를 반영하는 9 개의 하위척도로 이루어진다. 각각의 항목에 대해, 응답자에게 1 ("전혀 아님")에서 4 ("매우 많음")까지의 범위의 척도가 제공되며, 진술이 이전 달 또는 다른 적절한 회상 윈도우에 걸친 이들의 경험과 매칭되는 정도를 표시하도록 요청한다.

[0184] 수면 장애를 진단하기 위해, 구체적인 하위척도 (예컨대, 불면증)가 특정 컷-오프 포인트를 초과해야 할 뿐만

아니라 응답자는 수면 불만사항이 일상 기능에 미치는 영향을 평가하는 하위척도에서 적어도 3 또는 4 (각각 "다소 많음" 또는 "매우 많음")의 컷-오프를 충족해야 한다 (Spoormaker 등, Initial validation of the SLEEP-50 questionnaire. Behav Sleep Med. 2005;3(4):227-46).

[0185] 치료 성공은 (i) 점수의 감소, 바람직하게는 (ii) 컷-오프 값 미만까지의 감소에 의해 표시된다.

[0186] 수면 장애를 평가하는 흔한 설문지는 피츠버그 수면의 질 지수이다. 다른 도구로는 불면증 중증도 지수, Espie 수면 장애 설문지 및 환자 보고된 결과 측정 정보 시스템 (PROMIS®) 수면 장애가 있다.

[0187] 피츠버그 수면의 질 지수 (PSQI)는 전반적인 수면의 질 및 방해를 평가한다. PSQI는 19 개의 질문을 포함하는 자기-등급화 설문지이다. 응답자는 지난 한 달 또는 다른 적절한 회상 윈도우에 걸쳐 특정 수면의 어려움을 얼마나 자주 경험했는지를 표시하도록 요청받는다.

[0188] 19 개의 자기-등급화 질문은 수면 지속기간 및 잠복기, 및 구체적인 수면-관련 문제의 빈도 및 중증도의 추정을 포함하여 수면의 질과 관련된 매우 다양한 인자를 평가한다. 이들 19 개의 항목은 7 개의 구성요소 점수로 그룹화된다: (1) 주관적인 수면의 질; (2) 수면 잠복기; (3) 수면 지속기간; (4) 습관적인 수면 효율성; (5) 수면 장애; (6) 수면제의 사용; (7) 주간 기능장애.

[0189] 각각의 구성요소에는 0 내지 3의 점수가 부여된다. 점수가 높을수록 더 급성의 수면 장애를 나타낸다. 피츠버그 수면의 질 지수에 대한 상세한 스코어링 지침은 Buysse 등 The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry Res. 1989 May;28(2):193-213의 부록에서 찾아볼 수 있다.

[0190] 그런 다음, 7 개의 구성점수를 합산하여, 0-21 점의 범위로 하나의 전체 점수를 산출하며, "0"은 어려움 없음을 나타내고, "21"은 모든 영역에서의 중증 어려움을 나타낸다. 5의 전체 점수 컷-오프는 양호한 수면자(sleeper) 및 불량한 수면자를 구별한다. 전체 점수 > 5는 환자가 적어도 2 개의 영역에서 중증 어려움을 갖고 있거나 3 개 초과의 영역에서 중등도의 어려움을 갖고 있음을 나타낸다.

[0191] 치료 결과가 PSQI를 사용하여 평가되는 경우, 치료 성공은 (i) 점수의 감소, 바람직하게는 (ii) 5 미만까지의 감소에 의해 표시된다.

[0192] 불면증 중증도 지수 (ISI)는 주관적인 수면의 질, 증상의 중증도, 수면에 대한 주관적인 만족도, 불면증이 일상 기능을 방해하는 정도, 응답자가 다른 사람과 비교했을 때 불면증이 얼마나 눈에 띄게 느껴지는지, 및 수면 문제의 의해 생성된 전반적인 고통의 수준과 관련된 짧은 설문지이다. 개별 응답은 0 (=없음)에서 4 (=매우)까지 스코어링될 수 있으며; 총 점수가 높을수록 더 중증 불면증에 상응한다. 0-7의 총 점수는 "임상적으로 유의한 불면증 없음"을 나타내고, 8-14는 "역치아래의 불면증"을 의미하며, 15-21은 "임상적 불면증 (중등도 중증도)"이고, 22-28은 "임상적 불면증 (중증)"을 의미하며 A. Shahid 등 (eds.), STOP, THAT and One Hundred Other Sleep Scales, Springer Science+Business Media, LLC 2012,.; 회상 윈도우는 2 주이다. 다른 적절한 회상 윈도우가 또한 사용될 수 있다.

[0193] 치료 성공은 (i) 점수의 감소, 예를 들어, > 7 점, 특히, > 8 점; 바람직하게는 (ii) 임상적으로 유의한 불면증에 대한 컷-오프 값 미만까지의 감소에 의해 표시된다.

[0194] Espie 수면 장애 설문지 (SDQ)는 불면증에 대한 주관적인 경험을 평가한다. 초조함/동요, 정신적 과활동, 불면증의 결과, 및 수면 준비의 결여에 대한 평가와 함께, SDQ는 구체적으로 수면 이슈의 근원에 대한 신념을 다룬다. 응답자는 불면증에 대한 특정 진술이 자신의 경험을 얼마나 자주 나타내는지를 표시하기 위해 5-점 척도를 사용한다. 1은 "전혀 사실이 아님"을 의미하는 반면, 5는 "매우 자주 사실임"을 의미한다. 점수가 높을수록 불면증의 원인 및 상관관계에 대한 더 큰 역기능적 신념을 나타낸다 (A. Shahid 등, loc. cit.;).

[0195] 치료 성공은 점수의 감소에 의해 표시된다.

[0196] 환자-보고된 결과 정보 시스템 (PROMIS)® 수면 장애 도구는 수면 장애를 평가하는 보편적인 척도이다. 이 도구는 긴 양식 및 4 개의 상이한 짧은 양식 (예컨대, 4-, 6-, 및 8-항목)으로서 이용가능하며, 7-일 기간에 걸쳐 수면의 질, 수면 깊이, 및 수면을 취하고 유지하는 데 관련된 임의의 인지된 어려움에 대한 자기-보고된 지각을 평가한다.

[0197] 측정에 대한 각각의 항목은 5-점 척도로 등급화된다. 항목에 대한 원점수를 합산하여, 총 원점수를 수득한다.

그런 다음, 총 원점수를 변환 표를 사용하여 표준화된 T-점수로 변환한다.

[0198] 치료 성공은 T-점수의 감소에 의해 표시된다.

[0199] 과수면증 또는 과잉수면은 에프워스 졸음증 척도, 스탠포드 졸음증 척도 또는 특발성 과수면증 중증도 척도에 의해 평가될 수 있다.

[0200] 에프워스 졸음증 척도 (ESS)는 전반적인 주간 졸음을 평가한다. 설문지는 응답자에게 오후에 낮잠을 자거나 교통 체증으로 정지된 멈춘 차에 앉아 있는 것과 같이 상대적으로 비활동의 순간을 나타내는 8 개의 상이한 상황에서 잠들 가능성이 얼마나 되는지 등급화하도록 요청한다. 0-3의 척도 (0은 "절대 졸지 않음"을 의미하고, 3은 "졸릴 가능성이 높음"을 의미함)를 사용하여, 응답자는 잠들 가능성을 등급화한다. 스코어링 범위는 0-24이며; 점수가 높을수록, 주간 졸음증의 중증도가 높다. 10의 컷-오프 점수는 잠재적으로 임상적 수준에서 주간 졸음증을 식별한다 (A. Shahid 등, loc. cit.).

[0201] 치료 성공은 (i) 점수의 감소, 바람직하게는 (ii) 10 이하까지의 감소에 의해 표시된다.

[0202] 스탠포드 졸음증 척도는 구체적인 시간의 순간에 졸음증을 평가하는 주관적 졸음증의 측정이다. 이 척도는 단 하나의 항목으로 이루어져 있으며, 응답자는 현재 인지된 졸음증의 수준을 가장 잘 나타내는 7 개의 진술 중 하나를 선택해야 한다. 1 (=활동적이고 활력이 넘치는 느낌; 기민함; 완전히 깨어 있음)에서 7 (=거의 몽상 상태; 곧 잠이 들기 시작함; 깨어 있으려는 노력 상실)까지의 척도를 사용하여, 졸음증의 수준을 평가한다 (A. Shahid 등, loc. cit.;).

[0203] 치료 성공은 점수의 감소에 의해 표시된다.

[0204] 사건수면은 파리 각성 장애 중증도 척도 (PADSS)에 의해 평가될 수 있다.

[0205] 파리 각성 장애 중증도 척도 (PADSS)는 사건수면 행동을 나열하고 이들의 빈도를 평가하며 결과에 대한 평가를 포함하는 자기-등급화 척도이다 (Arnulf 등, A scale for assessing the severity of arousal disorders. Sleep. 2014 Jan 1;37(1):127-36).

[0206] 치료 성공은 (i) 점수의 감소, 바람직하게는 (ii) 컷-오프 값 미만까지의 감소에 의해 표시된다.

[0207] 수면-관련 호흡 장애를 평가하는 흔한 설문지는 베를린 설문지 (A. Shahid 등, loc. cit.;)이다. 적절한 회상 기간이 또한 선정될 수 있다.

[0208] 치료 성공은 점수의 감소에 의해 표시된다.

[0209] 수면-관련 움직임 장애를 평가하는 흔한 설문지는 국제 초조성 다리 증후군 연구 그룹 등급화 척도이다. 10-항목 설문지는 응답자에게 리커트-유형 등급화를 사용하여 지난주의 과정에 걸쳐 장애가 이들에게 얼마나 심하게 영향을 미쳤는지 표시하도록 요청한다. 질문은 하기 두 가지 범주 중 하나로 나뉠 수 있다: 장애 증상 (성질, 세기 및 빈도) 및 이들의 영향 (수면 이슈, 일상 기능의 방해, 및 결과적인 기분 변화). 10 개의 질문 각각에 대해 응답자는 RLS에 대한 경험을 0 내지 4의 척도로 등급화해야 하며, 4는 가장 중증이고 빈번한 증상을 나타내고, 0은 가장 적은 증상을 나타낸다. 총 점수는 0 내지 40의 범위일 수 있다. 우수한 심리측정적 특성을 갖춘 간략한 척도로서, 이 도구는 스크리닝 및 치료 결과의 평가를 포함한 다양한 조사 및 임상 목적에 적합할 수 있다. (A. Shahid 등, loc. cit.).

[0210] 치료 반응은 점수의 감소에 의해 평가될 수 있다.

[0211] **휴지 상태 네트워크 및 수면 장애**

[0212] 뇌 과정은 기능적 자기 공명 영상 (fMRI)에 의해 연구될 수 있다. 뇌 활동은 혈류와 연관되어 있으며, 상이한 뇌 영역 간의 자발적인 혈중 산소 수준 의존적 (BOLD) 신호 변동의 시간적 상관관계를 측정할 수 있다.

[0213] 뇌의 기능적 영상은 몇 분의 과정에 걸쳐 획득된다. 뇌 전체에 걸쳐 저-주파 BOLD 신호 진동의 패턴이 관찰된다. 이 자발적 신호의 분해는 상관된 그리고 반-상관된 변동을 갖는 분산된 영역을 보여준다.

[0214] 이러한 방식으로, 휴지-상태 fMRI를 사용하여, 대-규모 기능적 네트워크, 소위 임의의 명확한 인식 작업의 부재하의 (즉, 휴지 시) 조정된 활동을 보이는 공간적으로 구별되는 뇌 영역의 집합인 휴지-상태 네트워크 (RSN)를 특성화할 수 있다. 일관된 신호 변동의 패턴을 갖는 뇌 영역의 네트워크를 특성화하는 관찰된 패턴을 휴지-상태 네트워크 (RSN)라고 한다.

[0215] 상이한 휴지 상태 네트워크는 주로 작업 fMRI 실험에서 보이는 휴지 상태 네트워크 및 활성화 패턴 간의 공간적 유사성에 기반하여 식별되고 명명된다.

[0216] 따라서, 휴지-상태 fMRI를 사용하여, 뇌의 내재적 기능적 조직을 평가할 수 있다. 휴지-상태 네트워크는 주의, 기억, 인지 제어, 기본 모드, 운동 및 감각 시스템의 양태에 대해 특성화되었다.

[0217] RSN은 복잡한 뇌 기능의 다양한 양태를 담당하는 것으로 나타났으며, 이러한 연결성 네트워크는 다양한 질환 상태에서 저하되는 것으로 밝혀졌다. 이러한 질환 상태는 특이적인 휴지 상태 네트워크 내에서 및/또는 하나 이상의 추가적인 휴지 상태 네트워크의 하나 이상의 영역 간의 기능적 연결성이 변경되는 것과 연관되어 있다.

[0218] 변경된 휴지 상태 네트워크는 불면증, 과수면증, 일주기 리듬 장애, 사건수면, 수면-관련 호흡 장애 및 수면-관련 움직임 장애에서 발견될 수 있다.

[0219] 수면에 관여하는 주요 네트워크는 기본 모드 네트워크 (DMN)이다. 일반적으로, DMN은 작업 동안 불활성화되고, 휴지 시 활성화된다. 이는 더 높은 인지, 감정 및 내수용감각과 같은 다중 인지 과정에 관여한다. 수면 동안, 이의 전반적인 활동 수준이 감소한다. 수면 생리학에 대한 DMN의 중요성을 감안할 때, DMN의 변경된 활동은 특히 수면 장애의 맥락에서 관련이 있다.

[0220] 저하된 휴지 상태 네트워크는 본원에 추가로 논의된 바와 같이 정신 장애 또는 신경계 장애에서 또한 발견될 수 있다.

[0221] 수면 장애에 관여하는 휴지 상태 네트워크는 또한 특정 의학적 건강 병태의 결과인 정신 또는 신경계 병태에 의해 영향을 받는다.

[0222] 불면증 환자에서, 기본 모드 네트워크 (DMN) 및 현저성 네트워크 내에서 기능장애적 연결성이 관찰되며, 이는 감정적 및 감각적 자극의 검출 및 통합에 연루된다. 연구에서는 이러한 네트워크가 감정적 및 육체적 상태를 통합하는 중요한 영역을 함유하며 이러한 네트워크와 다른 뇌 영역 내부 및/또는 이들 간의 기능장애적 연결성이 환자의 경계상태, 주관적 고통 및 불량한 수면 연속성의 원인이 될 수 있음을 시사한다.

[0223] 과수면증 환자에서, 기본 모드 네트워크가 영향을 받는다. 예를 들어, 특발성 과수면증에서, 뚜렷한 DMN 허브 - 설전부 및 내측 전두엽 피질 - 가 유의한 변화를 보이며, DMN의 기능적 연결성은 자기-보고된 졸음증의 중증도와 상관관계가 있다.

[0224] 야간 근무 간호사 및 주간 근무 간호사 간의 차이점을 조사한 연구에서는 일주기 리듬의 부정맥이 수면 조절 및 인지 기능, 예컨대, 반응성 및 기민성에 관여하는 소뇌의 휴지-상태 기능적 변화에 기여함을 보여준다. 게다가, DMN의 기능적 연결성은 초기 및 후기 일주기 표현형에서 근본적으로 상이하다. 다른 형태의 수면 장애와 마찬가지로, 일주기 리듬 장애는 뇌 기능적 연결성의 변화로 이어질 수 있다. 일주기 리듬 장애를 포함하는 다양한 질환에서 휴지 상태 뇌 기능적 연결성의 변화가 보고되었다.

[0225] 기능적 뇌 영상은 사건수면 사례 동안 기술적으로 수행하기 어렵지만, 비-REM 사건수면을 나타내는 각성의 장애에서 설전부의 차이가 관찰되었다.

[0226] 설전부는 시각, 청각 및 육체적감각 정보의 분석 및 통합, 및 움직임의 모니터링에 관여한다. 설전부는 DMN의 하위영역이다. 따라서, 사건수면을 갖는 환자에서, 기본 모드 네트워크가 영향을 받는다.

[0227] 중추성 수면 무호흡증과 같은 수면-관련 호흡 장애를 앓고 있는 환자의 휴지-상태 fMRI 연구는 특히 기본 모드 네트워크 (DMN), 및 각성 및 감각운동 시스템에 관여된 영역에서 유의한 전반적 및 영역적 연결성 결핍을 나타낸다.

[0228] 수면-관련 움직임 장애, 예컨대, 예를 들어, 수면 동안 주기적 사지 움직임은 기본 모드 네트워크의 하위영역인 전두엽 운동 제어 경로의 변경에 의해 반영된다. 또한, 소뇌 및 시상의 활동과 적색 핵 및 뇌간의 추가적인 활성화가 관찰될 수 있다.

[0229] 많은 경우에, 수면 장애에 관여된 휴지 상태 네트워크의 이상한 기능적 연결성은 위에 나열된 병태에 또한 관여된다. 따라서, 본 발명에 따르면, 본 발명에 따른 요법에 의해 이러한 네트워크에 영향을 미치면 수면 장애의 개선을 야기할 것이고, 치료된 환자가 정신 장애 또는 신경계 장애를 앓고 있는 경우 해당 장애의 개선을 또한 야기할 것이다.

[0230] **수면 장애 및 정신 및 신경계 장애의 치료**

[0231] 본 발명에 따르면, 특발성 수면 장애뿐만 아니라 정신 장애 또는 신경계 장애를 앓고 있는 환자의 수면 장애를 치료할 수 있다. 정신 장애 또는 신경계 장애와 연관된 수면 장애를 앓고 있는 환자에서, 본 발명에 따른 수면 장애의 치료는 수면 장애와 연관된 병태의 개선을 야기한다.

[0232] 많은 경우에, 수면 장애에 관여된 휴지 상태 네트워크가 또한 위에 나열된 병태에 관여된다.

[0233] 5-MeO-DMT는 휴지 상태 네트워크의 확립된 기능적 연결성 패턴을 방해하는 능력을 갖는다. 이러한 방해는 네트워크가 재연결됨에 따라 병리적으로 잘못-연결된 뇌 연결의 재설정을 야기한다. 새롭고 건강한 기능적 연결이 지속적인 효과와 함께 확립된다.

[0234] 효과의 지속성은 5-MeO-DMT의 신경가소성-촉진 특성에 의해 설명될 수 있다. 특히 5-MeO-DMT는 시냅스, 즉, 뉴런이 서로 연결되고 소통하는 부위의 구조적 및 기능적 가소성을 발전시킨다. 5-MeO-DMT는 수상돌기 가시의 형태발생 및 성숙을 조정하여, 새로운 시냅스 연결의 형성을 개시한다. 이러한 새로운 연결은 활동에 따라 강화되거나 약화되거나 심지어 제거될 수 있다.

[0235] 궁극적으로 형성되는 새로운 시냅스는 결국 뉴런의 활동 패턴에 영향을 미친다. 발명자들은 이러한 상호 구조적 및 기능적 변형이 5-MeO-DMT의 투여 후 네트워크의 적절한 확립 및 효과의 지속성에 기여한다고 결론지었다.

[0236] 생화학적 관점으로부터, 5-MeO-DMT는 그 중에서도 5-HT 수용체와 상호작용한다.

[0237] 신경전달물질인 세로토닌 또는 5-하이드록시트립타민 (5-HT)에 대한 수용체인 5-HT 수용체는 중추 및 말초 신경계 전반에 걸쳐 발견된다. 광범위한 생리적 및 병리적 기능이 이러한 수용체를 통해 매개된다.

[0238] 뇌에서, 7 가지 유형의 5-HT 수용체가 발현되며, 이는 여러 하위유형으로 추가로 분리될 수 있다. 다양한 유형 및 하위유형은 뚜렷한 공간적 분포를 보인다.

[0239] 5-MeO-DMT는 여러 5-HT 수용체와 상호작용한다. 이러한 수용체는 휴지 상태 네트워크 및 신경 가소성에 대한 5-MeO-DMT의 영향을 매개하는 데 관여한다.

[0240] 위에 논의되 5-HT1A 및 5-HT2A 외에도, 5-MeO-DMT는 또한 5-HT7 수용체와 상호작용한다. 5-MeO-DMT는 이 수용체에 대한 작용제로서 역할을 하며, 높은 (나노몰) 결합 친화도를 보인다.

[0241] 5-HT7 수용체는 신경발생, 시냅스발생 및 수상돌기 가시 형성에 역할을 한다. 이것은 무엇보다도 학습 및 기억과 같은 중추 과정, 수면 조절 및 일주기 리듬, 및 통각과 연관되어 있다.

[0242] 5-HT7 수용체는 특히 척수, 솔기핵, 시상, 시교차상핵을 포함한 시상하부, 해마, 전두엽 피질, 선조체 복합체, 편도체 및 소뇌의 퍼킨제 뉴런에서 발현된다.

[0243] 시교차상핵은 일주기 타이밍 시스템의 중심 페이스메이커이다. 다양한 뇌 영역에서 일주기 리듬을 조정한다. 이러한 조정의 중단은 질환 상태, 특히 수면 장애를 수반한 질환 상태를 초래할 것이다. 수면 장애를 앓고 있는 환자에서, 휴지 상태 기능적 연결성 분석에서는 시교차상핵 및 기본 모드 네트워크 내부의 영역 간의 기능적 연결성의 변경을 보여준다.

[0244] 시교차상핵에서 5-HT7 수용체의 발현은 수면/기상 주기를 조절하는 수용체의 기능과 상응한다. 발명자들은 이것이 수용체에 작용하는 5-MeO-DMT에 의해 수면 장애를 앓고 있는 환자의 치료를 가능하게 한다고 생각한다.

[0245] 발명자들은 네트워크의 기능적 연결성 "재설정" 및 신경가소성 효과를 수반하는 5-MeO-DMT의 약리학적 효과의 일 매개체로서의 5-HT7 수용체에 대한 5-MeO-DMT의 결합이 수면 장애를 앓고 있는 환자의 치료에서의 5-MeO-DMT의 유익한 효과에 기여한다고 생각한다.

[0246] 발명자들은 추가로 네트워크의 기능적 연결성 "재설정" 및 신경가소성 효과를 포함하는 5-MeO-DMT에 의해 발휘되는 효과의 2 개의 매개체로서의, 5-HT7 수용체뿐만 아니라 5-HT1A 수용체에 대한 5-MeO-DMT의 결합이 인지 기능장애, 불안, 정신운동 지연, 부정적 사고 또는 사회적/감정적 위축과 같은 다른 증상 또는 병태를 앓고 있는 환자에게 또한 유익한 효과를 달성할 수 있다고 생각한다. 이는 본원에 언급된 연구에서 입증된 임상 결과에 의해 뒷받침된다.

[0247] 본 발명에 따른 치료는 수면 장애의 개선을 야기하고, 치료된 환자가 정신 장애 또는 신경계 장애를 앓고 있는 경우, 해당 장애의 개선을 또한 야기한다.

[0248] 치료 저항성 우울증 (TRD) 또는 산후 우울증 (PPD)을 앓고 있는 환자의 연구로부터의 임상 데이터에서는 수면

장애가 5-MeO-DMT의 투여에 의해 성공적으로 치료될 수 있음을 확인한다.

[0249] 아래 실시예 섹션에서 더 상세히 기재되는 TRD 연구에서, 그 중에서도 불면증을 반영하는 MADRS 항목 "감소된 수면"가 평가되었다.

[0250] MADRS 항목 "감소된 수면"은 건강할 때의 대상체의 정상적인 패턴과 비교하여 수면의 지속기간 또는 깊이가 감소한 경험을 나타낸다. 대상체가 평소처럼 잠을 잘 때는 0의 점수가 부여된다. 2의 점수는 잠에 드는 데 약간의 어려움이 있거나, 약간 감소되거나 가볍거나 불규칙한 수면을 반영한다. 4의 점수는 수면이 적어도 2 시간 감소하거나 깨졌다는 것을 의미한다. 6의 점수는 2 또는 3 시간 미만의 수면을 의미한다.

[0251] 개별화된 투약 양생법을 받은 연구 그룹에서, 모든 8 명의 환자에 걸친 MADRS 항목 "감소된 수면"에 대한 집계 점수는 기준선에서 25였다. 수면에 대한 치료의 영향을 평가하기 위한 가장 이른 시점인 치료 후 1 일차째에, 이는 12로 감소하였으며, 이는 13 점 또는 52%의 개선에 상응한다. 치료 후 7 일차째에, 이는 9로 감소하였으며, 이는 16 점 또는 64%의 개선에 상응한다.

[0252] 12 mg 그룹에서, 모든 4 명의 환자에 걸친 MADRS 항목 "감소된 수면"의 집계 점수는 기준선에서 12였다. 치료 후 1 일차째에, 이는 10으로 감소하였으며, 이는 2 점 또는 17%의 개선에 상응한다. 치료 후 7 일차째에, 이는 6으로 감소하였으며, 이는 6 점 또는 50%의 개선에 상응한다.

[0253] 따라서, 수면 장애와 특히 관련이 있는 척도 항목인 "감소된 수면"의 점수가 현저히 개선되었다. 발명자들은 5-MeO-DMT가 수면 장애, 특히 정신 장애 또는 신경계 장애를 앓고 있는 환자의 치료에 사용될 수 있다고 결론내렸다.

[0254] **인지 기능장애**

[0255] 인지는 사고, 기억, 주의 집중, 및 문제 해결에 필요한 기술을 포함한다. 이러한 기술의 상실 또는 축소는, 인지의 임의의 도메인에서의 결함 또는 이의 손상을 지칭하기 위해 본원에 사용된 용어인 인지 기능장애를 야기한다. 인지 기능장애는 환자의 기저 병태의 징후 중 하나일 수 있다.

[0256] DSM-5는 인지 기능의 6 가지 주요 도메인, 즉, 복합적 주의, 실행 기능, 학습 및 기억, 언어, 지각-운동 기능, 및 사회적 인지를 정의한다.

[0257] 인지 기능장애는 이러한 도메인 중 하나 이상에 영향을 미칠 수 있다. 사실, 인지 능력은 고도로 상호관련되어 있으며, 하나 초과의 도메인 영향을 받는 것은 드문 일이 아니다.

[0258] 예를 들어, 복합적 주의 도메인은 지속적인 주의 (흔히, '집중' 또는 '초점'으로서 지칭됨), 분할 주의, 선택적 주의 및 처리 속도의 하위도메인을 갖는다.

[0259] 따라서, 복합적 주의는 실행 기능 및 학습 및 기억과 같은 다양한 인지 작업에 중요한 양태를 분명히 포함한다. 인지 제어 또는 실행 기능은 내재적으로 주의적이다. 또한, 지각 및 의사 결정은 주의 능력에 의해 매우 심오하게 영향을 받는다.

[0260] 결과적으로, 주의는 단독으로 테스트될 뿐만 아니라 예를 들어, 인지 제어 작업/실행 기능에 의해 테스트된다. 주의가 손상되는 경우, 다른 유형의 인지 능력이 또한 손상될 가능성이 있을 것이다. 언어를 이해하거나, 시각-공간 관계를 인식하거나, 정보를 기억하거나 문제를 해결하기 전에, 자극에 주의를 기울여야 한다.

[0261] 본원에서 후천적 병태를 의미하며 따라서 사전에 달성된 기능 수준으로부터의 축소를 나타내는 용어인 인지 기능장애는 다양한 과정과 연관될 수 있다.

[0262] 건강한 개인에서, 축적된 지식 및 어휘와 같은 특정 인지 능력은 노화 시 유지되며 시간이 지남에 따라 심지어 개선될 수 있다. 그러나, 병리적 병태가 없더라도, 노화는 추상적 사고, 추론 및 의사 결정과 같은 능력의 축소를 야기한다. 이러한 악화는 인지 노화를 나타내는 처리 속도, 주의, 기억 및 실행 기능의 근본적인 연령-관련 결함과 관련이 있다.

[0263] 정상적인 노화와 무관하게, 인지 기능장애는 정신 장애 또는 신경계 장애 또는 일부 기타 의학적 병태와 연관될 수 있다.

[0264] 본원에 논의된 바와 같은 정신 또는 신경계 장애는 인지 기능장애를 야기하거나, 이와 연관되어 있다.

[0265] 더욱이, 인지 기능장애는 신경인지 장애의 특징적인 증상을 보이는 장애에서 발생하여, 사회적, 직업적 또는 기타 중요한 기능의 영역에서 임상적으로 유의한 고통 또는 손상을 유발하지만 임의의 병인학-관련 장애에 대한

전체 기준을 충족하지 않는다.

[0266] 인지 기능장애는 신경인지 장애의 형태를 취할 수 있다.

[0267] 경미한 인지 장해로서 또한 지칭되는 경미한 신경인지 장애는 인지 도메인 중 하나 이상에서 이전 수준의 수행 능력으로부터의 약간의 인지 축소로 특징지어진다. 영향을 받은 환자는 여전히 독립적으로 지내고 일상적인 작업을 수행할 수 있다. 그러나, 환자는 보통 최적이 아닌 수준으로 기능한다. 독립성을 유지하기 위한 보상 전략의 참여로 인해 일상적인 작업이 더 힘들어진다.

[0268] 주요 신경인지 장애에서, 인지 도메인 중 하나 이상에서 이전 수준의 수행능력으로부터 유의한 인지 축소가 관찰된다. 인지적 결함은 일상 활동에서 독립성을 방해한다.

[0269] **인지 기능장애의 측정**

[0270] 인지 기능장애는 설문지 또는 신경정신심리적 평가에 의해 평가될 수 있다. 설문지는 환자 자신, 간병인 또는 설문지를 시행하는 임상의에 의해 이루어진 관찰에 기반하여 환자의 정신 상태를 평가한다. 환자가 특정 정신 또는 신경계 장애를 앓고 있는지 평가하는 데 사용되는 설문지는 인지 기능과 관련된 항목을 포함할 수 있다.

[0271] 신경정신심리적 평가는 개인의 인지, 정신심리적/감정적 및 행동적 기능을 종합적으로 평가하는 과정이다. 신경정신심리적 평가의 핵심 부분은 인지 기능의 공식적 평가를 위한 신경정신심리적 테스트의 시행이다.

[0272] 이러한 테스트의 성과는 환자의 연령, 교육적 성취 및 문화적 배경에 대해 적절한 규범과 비교된다. 테스트는 종종 신경정신심리적 테스트 배터리로서 또한 알려진 성과-기반 질문의 세트를 사용한다.

[0273] 테스트되는 능력은 언어 처리, 시공간 처리, 주의/집중, 언어 학습 및 기억, 시각 학습 및 기억, 실행 기능, 처리의 속도, 및 감각-지각 기능을 포함한다.

[0274] 인지 기능장애를 평가하는 흔한 테스트에는 몬트리올 인지 평가 (MoCA), 간이-정신 상태 검사 (MMSE), Mini-Cog™, 정신의학에서의 인지 장해에 대한 스크리닝 (SCIP), MATRICS 합의 인지 배터리 (MCCB)가 있다.

[0275] 몬트리올 인지 평가 (MoCA)는 인지 장해를 검출하는 데 널리 사용되는 스크리닝 평가이다. 이는 하기 상이한 인지 도메인을 평가한다: 단기 기억; 시공간 능력; 실행 기능; 주의, 집중 및 동작 기억; 언어; 시간 및 공간에 대한 배향. 가능한 총 점수는 30 점이며; 26 이상의 점수는 정상으로 간주되고; 18-25의 점수는 경미한 인지 장해로 간주되고, 10-17의 점수는 중등도 인지 장해로 간주되며, 10 미만의 점수는 중증 인지 장해로 간주된다.

[0276] 간이-정신 상태 검사 (MMSE)은 인지 기능의 하기 5 개의 영역을 테스트하는 11-질문 측정이다: 배향, 등록, 주의 및 계산, 회상, 및 언어. 최대 점수는 30이다. 원점수는 교육적 성취 및 연령에 따라 또한 수정해야 할 수 있다.

[0277] 인지 장해의 중증도를 분류하기 위해 본원에서는 하기 4 개의 컷-오프 수준을 사용한다: 24-30은 인지 장해 없음을 의미하고; 19-23은 경미한 인지 장해를 의미하고; 10-18은 중등도 인지 장해를 의미하고; ·9는 중증 인지 장해를 의미한다.

[0278] 반복적으로 사용되는 MMSE는 인지 상태의 변화를 측정하는 데 적합하다.

[0279] Mini-Cog™은 짧은 인지 장해 스크리닝 설문지이다. 이는 3-단어 회상과 시계 그리기 테스트를 조합한 것이다. 시계 그리기 테스트는 실행 기능, 시공간 능력, 운동 프로그래밍, 및 주의와 같이 영향을 받을 수 있는 많은 인지 영역을 평가한다. 시계 그리기 테스트를 수행한 후 올바르게 회상한 세 단어 각각에 대해 1 점이 주어지며; 올바르게 그린 시계는 2 점의 가치가 있다. <4의 점수는 인지 장해를 나타낸다.

[0280] 정신의학에서의 인지 장해에 대한 스크리닝 (SCIP)은 정신의학적 환자의 인지 수행의 검사를 위한 잘-평가된 스크리닝 도구이다.

[0281] SCIP는 하기 5 개의 하위척도로 이루어진다: 언어 학습 테스트 - 즉시 (VLT-I), 동작 기억 테스트 (WMT), 언어 유창성 테스트 (VFT), 언어 학습 테스트 - 지연 (VLT-D) 및 처리 속도 테스트 (PST). 테스트 반복을 용이하게 하고 그에 따라 학습 효과를 감소시키기 위한 3 가지 상이한 테스트 양식이 있다. 하위척도 점수는 5 가지 테스트 각각에 대해 계산되고, 총 점수는 하위척도 점수의 합산으로부터 계산된다. 70 미만의 총 점수는 인지 기능장애를 나타낸다.

[0282] 인지 기능장애는 MCCB (MATRICS 합의 인지 배터리) 또는 다양한 하위테스트 중 하나 이상에 의해 또한 평가될

수 있다. 하위테스트는 다음과 같다: 트레일 만들기 테스트, 파트 A (처리의 속도를 테스트함); 정신분열증에서의 인지의 간략한 평가, 기호 코딩 하위테스트 (처리의 속도); Hopkins 언어 학습 테스트-개정판, 즉각적 회상, 3 회의 학습 시험만 (언어 학습); Wechsler 기억 척도, 3판, 공간 범위 하위테스트 (동작 기억 (비언어)); 문자-숫자 범위 테스트 (동작 기억 (언어)); 신경정신심리적 평가 배터리, 미로 하위테스트 (추론 및 문제 해결); 간략한 시공간 기억 테스트-개정판 (시각적 학습); 범주 유창성 테스트, 동물 명명 (처리의 속도); Mayer-Salovey-Caruso 감정적 지능 테스트, 감정 관리 부문 (사회적 인지); 및 연속적 수행 테스트, 동일한 쌍 버전 (주의/경계상태).

[0283] 테스트 배터리는 인지 변화를 측정하는 데 적절하다.

[0284] 추가 테스트로는 언어 인식 기억 (VRM) 테스트, 빠른 시각 정보 처리 (RVP) 테스트, 공간 동작 기억 (SWM) 테스트 및 숫자 기호 대체 테스트 (DSST)가 있다.

[0285] **인지 기능장애의 기저 메커니즘**

[0286] 뇌 과정은 기능적 자기 공명 영상 (fMRI)에 의해 연구될 수 있다. 뇌 활동은 혈류와 연관되어 있으며, 상이한 뇌 영역 간의 자발적인 혈중 산소 수준 의존적 (BOLD) 신호 변동의 시간적 상관관계를 측정할 수 있다.

[0287] 뇌의 기능적 영상은 몇 분의 과정에 걸쳐 획득된다. 뇌 전체에 걸쳐 저-주파 BOLD 신호 진동의 패턴이 관찰된다. 이 자발적 신호의 분해는 상관된 그리고 반-상관된 변동을 갖는 분산된 영역을 보여준다.

[0288] 이러한 방식으로, 휴지-상태 fMRI를 사용하여, 대-규모 기능적 네트워크, 소위 임의의 명확한 인식 작업의 부재하의 (즉, 휴지 시) 조정된 활동을 보이는 공간적으로 구별되는 뇌 영역의 집합인 휴지-상태 네트워크 (RSN)를 특성화할 수 있다. 일관된 신호 변동의 패턴을 갖는 뇌 영역의 네트워크를 특성화하는 관찰된 패턴을 휴지-상태 네트워크 (RSN)라고 한다.

[0289] 상이한 휴지 상태 네트워크는 주로 작업 fMRI 실험에서 보이는 휴지 상태 네트워크 및 활성화 패턴 간의 공간적 유사성에 기반하여 식별되고 명명된다.

[0290] 따라서, 휴지-상태 fMRI를 사용하여, 뇌의 내재적 기능적 조직을 평가할 수 있다. 휴지-상태 네트워크는 주의, 기억, 인지 제어, 기본 모드, 운동 및 감각 시스템의 양태에 대해 특성화되었다.

[0291] RSN은 복잡한 뇌 기능의 다양한 양태를 담당하는 것으로 나타났으며, 이러한 연결성 네트워크는 다양한 질환 상태에서 저하되는 것으로 밝혀졌다. 특정 형태의 인지 기능장애를 포함하는 이러한 질환 상태는 특이적인 휴지 상태 네트워크 내에서 및/또는 하나 이상의 추가적인 휴지 상태 네트워크의 하나 이상의 영역 간의 기능적 연결성이 변경되는 것과 연관되어 있다.

[0292] 휴지 상태 fMRI는 인지 기능장애에 의해 영향을 받은 집단을 연구할 때 특히 유리한데, 왜냐하면 이는 잠재적인 인지 또는 운동 장해에 의해 혼동될 수 있는 작업의 요구를 제거하면서 기능적 연결성을 검사하는 것이 가능하기 때문이다.

[0293] 인지 과정은 상이한 네트워크에 위치한 영역 내부의 및/또는 그 영역 사이에서 특정 뇌 영역의 기능적 연결성에 의해 반영된다.

[0294] 특히, "고차 인지 네트워크"로서 또한 지칭되는 특정 핵심 네트워크는 대부분의 정신 활동에 필수적인 것으로 보인다.

[0295] 전두두정엽 네트워크 (FPN), 중앙 실행 네트워크 (CEN) 또는 실행 네트워크 (EN)로서 또한 지칭되는 전두두정엽 제어 네트워크 (FPCN)는 전형적으로 실행 기능과 연관되어 있다. 이러한 기능은 동작 기억에서 관련 정보를 보관하고 업데이트하고, 충동적 반응을 억제하고, 유연한 문제-해결 전략을 사용하여 의사 결정 및 목표 지향적 행동을 안내하는 것을 포함한다.

[0296] 다른 핵심 네트워크는 기본 모드 네트워크 (DMN)이다. DMN는 사람의 주의가 임의의 구체적인 작업에 지향되지 않을 때 가장 활동적인 뇌의 영역을 함유한다. DMN의 활동은 성찰, 에피소드적 기억, 기억 강화, 사회적 및 자기-관련 인지, 인지 및 감정 처리의 통합, 및 작업과 관련 없는 마음의 방황에 대한 자유로운 생각과 관련이 있다.

[0297] 제3 네트워크는 대상-판개 네트워크로서 또한 지칭되는 현저성 네트워크이다. 이 네트워크는 두드러진 자극 및 사건, 즉, 다른 뇌 네트워크가 주의를 기울여야 하는 것을 식별하는 데 관여한다. 이 네트워크는 정신적 과정

및 행동을 지배하는 데 중심적인 역할을 한다.

[0298] 제4 네트워크는 등쪽 주의 네트워크 (DAN)이다. DAN은 상향식 목표-지향적 주의 과정과 연관되어 있다.

[0299] 위의 네트워크는 독립적으로 작동하지 않는다. 사실, 이들 사이에는 수많은 연결이 있다. 네트워크 간의 협력은 과제별 기능에 중요하다.

[0300] 수명이 지남에 따라, 뇌 네트워크는 인지에 대한 동시적 영향과 함께 기능적 재조직을 겪는다. 건강한 노화에서, 연령-관련 변경은 고차 인지 네트워크에서 관찰된다.

[0301] 인지 기능장애를 앓고 있는 환자는 건강하고 연령-매칭된 대조군과 비교했을 때 휴지 상태 네트워크 내부 및/또는 그 네트워크 간의 변경된 기능적 연결성을 나타낸다. 기본 모드 네트워크, 실행 네트워크, 현저성 네트워크 및 등쪽 주의 네트워크 내부 및/또는 그 네트워크 간에 변경이 관찰된다.

[0302] 많은 경우에, 인지에 관여된 휴지 상태 네트워크는 본원에 논의된 바와 같이 정신 또는 신경계 장애에 의해 영향을 받는다.

[0303] 인지에 관여된 휴지 상태 네트워크는 또한 특정 의학적 건강 병태뿐만 아니라 지정되지 않은 신경인지 장애의 결과인 정신 또는 신경계 병태에 의해 영향을 받는다.

[0304] 추가로, 인지에 관여된 휴지 상태 네트워크는 수면 장애, 예를 들어, 불면증에 의해 영향을 받는다. 사실, 인지 기능장애 및 수면의 장해는 상관관계가 있다.

[0305] 수면 장애를 앓고 있는 환자에서 인지 기능은 저하되고, 인지 기능장애를 앓고 있는 환자는 또한 종종 수면 장해를 앓고 있다.

[0306] **인지 기능장애의 치료**

[0307] 본 발명에 따르면, 정신 장애 또는 신경계 장애, 또는 연관된 정신 또는 신경계 병태를 야기하는 의학적 건강 병태를 앓고 있는 환자에서 발생하는 인지 기능장애를 치료할 수 있다. 게다가, 수면 장애, 예를 들어, 불면증을 앓고 있는 환자에서 발생하는 인지 기능장애를 치료할 수 있다.

[0308] 지정되지 않은 신경인지 장애의 인지 기능장애도 마찬가지로 치료할 수 있다.

[0309] 위에 상세히 설명한 바와 같이 다른 병태와 연관된 인지 기능장애를 앓고 있는 환자에서, 본 발명에 따른 인지 기능장애의 치료는 인지 기능장애와 연관된 병태의 개선을 야기한다.

[0310] 본 발명에 따른 치료는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여에 의한 것이다.

[0311] 환자에 투여된 5-MeO-DMT는 휴지 상태 네트워크 내부 및/또는 그 네트워크 간에 확립된 기능적 연결성 패턴을 방해한다. 이러한 방해는 네트워크가 재연결됨에 따라 병리적으로 잘못-연결된 연결의 재설정을 야기한다. 새롭고 건강한 기능적 연결이 지속적인 효과와 함께 확립된다.

[0312] 따라서, 본 발명에 따르면, 본원에 기재된 바와 같은 요법에 의해 이러한 네트워크에 영향을 미치는 것은 인지 기능장애의 개선을 야기할 것이고, 치료된 환자가 정신 장애 또는 신경계 장애를 앓고 있는 경우, 해당 장애의 개선을 또한 야기할 것이며; 치료된 환자가 연관된 정신 또는 신경계 병태를 야기하는 의학적 건강 병태를 앓고 있는 경우, 연관된 정신 또는 신경계 병태의 개선을 또한 야기할 것이며; 치료된 환자가 수면 장애, 예를 들어, 불면증을 앓고 있는 경우, 수면 장애, 예를 들어, 불면증의 개선을 또한 야기할 것이며; 환자가 지정되지 않은 신경인지 장애를 앓고 있는 경우, 해당 장애의 하나 이상의 기타 증상의 개선을 또한 야기할 것이다.

[0313] 인지 기능장애를 앓고 있는 환자에서 5-MeO-DMT의 임상적 적용을 추가로 뒷받침하기 위해, 발명자들은 정신 질환으로 인해 치료된 환자에서의 5-MeO-DMT의 사용과 관련된 임상 데이터를 평가하고, 전형적으로 기타 장애를 갖는 환자에서도 관찰되는 인지 기능장애의 특정 개선에 주목하였다.

[0314] 이 데이터는 치료 저항성 우울증 (TRD; 아래의 실시예 섹션을 또한 참고)으로 진단된 환자의 치료에서의 5-MeO-DMT의 사용을 조사하는 최근 완료된 임상 시험으로부터 유래한다. TRD는 특이적인 병태이지만, 발명자들은 아래에 상세히 논의된 바와 같이, 시험에서 이루어진 특정 임상 관찰이 인지 기능장애와 연관된 기타 병태에 대한 치료법을 고안하는 데 관련이 있다는 것을 확인하였다.

[0315] 임상 시험에서, 5-MeO-DMT는 흡입을 통해 투여되었다 (아래의 실시예 섹션에서 더 상세히 기재되어 있음). 환자는 상이한 그룹으로 배정되었다. 본 발명의 맥락에서, 단일 12 mg의 용량을 제공받은 그룹, 및 환자-보고된 환

각 경험의 세기에 따라 구동된, 단일 일 내에 다중의 용량 단계적 확대의 용량 (6 mg, 12 mg 및 18 mg)을 허용하는 하루-중 개별화된 투약 양생법 (IDR)을 겪은 그룹이 관심사이다.

[0316] 수집된 데이터는 몽고메리-오스버그 우울증 평가 척도 (MADRS) 및 간략한 정신과적 등급화 척도 (BPRS)를 포함한 여러 척도에 대한 치료된 환자의 평가를 포함한다. 이 시험의 초점은 전체 MADRS 점수의 개선을 통해 치료 효능을 입증하는 것이었지만, 발명자들은 다양한 등급화 척도를 포함하는 항목에 초점을 맞추었고, 인지 기능장애와 관련된 항목과 같은 특정 하위점수 항목은 인지 기능장애가 기본 모드 네트워크, 실행 제어 네트워크, 현저성 네트워크 및 등쪽 주의 네트워크 내부 및/또는 그 네트워크 간의 유사하게 변경된 기능적 연결성을 기반으로 하는 다른 조건에 관련이 있다는 점에 주목하였다.

[0317] 동원된 코호트 내의 다중 환자가 유의한 개선을 보였으며, 이는 5-MeO-DMT가 이러한 증상을 나타내는 환자를 치료하는데 적합한 화합물이라는 발명자의 발견을 확인시켜주는 결과이다.

[0318] 보다 특히, 5-MeO-DMT의 투여에 의해 치료될 수 있는 양태는 인지 기능장애, 특히 집중의 어려움이다. 5-MeO-DMT를 환자에 투여하여, 상기 환자에서의 인지 기능장애, 특히 집중의 어려움을 감소시키거나 제거할 수 있다.

[0319] 손상된 집중력 및 기억력과 특히 관련이 있는 MADRS 항목은 "집중의 어려움"이다. 이 항목은 생각을 모으는 데 어려움이 있고 집중력이 결여되어 무력해지는 것을 나타내며, 0 내지 6 범위의 척도로 스코어링된다. 환자가 집중하는 데 어려움이 없으면 점수는 0이다. 생각을 모으는 데 가끔 어려움이 있는 경우 점수는 2이다. 생각을 집중하고 유지하는 데 어려움이 있어 독서 또는 대화 능력이 감소된 경우 4의 점수가 부여된다. 환자가 큰 어려움 없이 독서 또는 대화가 불가능한 경우 점수는 6이다.

[0320] 개별화된 투약 양생법을 제공받은 연구 그룹에서, 모든 8 명의 환자에 걸친 MADRS 항목 "집중의 어려움"의 집계 점수는 기준선에서 30이었다.

[0321] 2 시간 후에, 이는 11로 감소되었으며, 이는 19 점 또는 63%의 개선에 상응한다. 치료 후 1 일차째에, 이는 1로 감소하였으며, 이는 29 점 또는 97%의 개선에 상응한다. 치료 후 7 일차째에, 이는 9로 감소하였으며, 이는 21 점 또는 70%의 개선에 상응한다.

[0322] 12 mg 그룹에서, 모든 4 명의 환자에 걸쳐 MADRS 항목 "집중의 어려움"의 집계 점수는 기준선에서 16이었다.

[0323] 2 시간 후에, 이는 7로 감소되었으며, 이는 9 점 또는 56%의 개선에 상응한다. 치료 후 1 일차째에, 이는 2로 감소되었으며, 이는 14 점 또는 88%의 개선에 상응한다. 치료 후 7 일차째에, 이는 3으로 감소되었으며, 이는 13 점 또는 81%의 개선에 상응한다.

[0324] 결과적으로, 본 발명에 따르면, 인지 기능장애를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 치료하면 인지 기능장애를 감소시키거나 제거한다.

[0325] 보다 특히, 본 발명에 따르면, 복합적 주의, 실행 기능, 학습 및 기억, 언어, 지각-운동 기능 및 사회적 인지로부터 선택된 하나 이상의 인지 도메인에서의 결함 또는 이의 손상인 인지 기능장애를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 치료하면 인지 기능장애를 감소시키거나 제거한다. 예를 들어, 인지 기능장애는, 인지 도메인 복합적 주의, 예컨대, 지속적 주의, 분할 주의, 선택적 주의 및 처리 속도로부터 선택된 인지 도메인 복합적 주의의 하나 이상의 하위도메인, 특히 지속적 주의에 영향을 미치는 경우 감소되거나 제거된다.

[0326] 정신 장애 또는 신경계 장애와 연관된 인지 기능장애를 앓고 있는 환자에서, 본 발명에 따른 인지 기능장애의 치료는 인지 기능장애와 연관된 병태의 개선을 야기한다.

[0327] 인지 기능장애는 개인이 앓을 수 있는 임의의 기타 병태, 장애 또는 증상과 무관하게 치료받을 만한 병태로 간주될 수 있지만, 여러 정신 장애 및 신경계 장애는 인지 기능장애와 연관되어 있다. 주목할 점은, 인지 기능장애와 정신 장애 간의 관계는 양방향성이다. 정신 장애가 인지 기능에 부정적인 영향을 미칠 수 있을 뿐만 아니라, 인지 기능장애는 정신 또는 신경계 장애의 발병, 진행 및 예후에 기여하는 인자가 될 수도 있다.

[0328] 많은 경우에, 인지 기능장애에 관여된 휴지 상태 네트워크는 위에 나열된 병태에 또한 관여된다.

[0329] 5-MeO-DMT는 휴지 상태 네트워크의 확립된 기능적 연결성 패턴을 방해하는 능력을 갖는다. 이러한 방해는 네트워크가 재연결됨에 따라 병리적으로 잘못-연결된 뇌 연결의 재설정을 야기한다. 새롭고 건강한 기능적 연결이 지속적인 효과와 함께 확립된다.

[0330] **불안**

[0331] 불안은 때때로 "불쾌감의 느낌 또는 긴장의 육체적 증상을 동반한 미래의 위험 또는 불운에 대한 걱정스런 예상"으로서 정의된다.

[0332] 불안은 주관적으로만 위협적인 것으로 보이는 상황에 대한 강렬하고 과도하며 지속적인 걱정 및 두려움으로 특징지어지며, 종종 근육 긴장, 초조함, 피로, 숨을 쉴 수 없음, 복부 영역의 답답함, 메스꺼움 및 집중력 문제가 동반된다.

[0333] 불안 장애 또는 불안과 연관된 기타 정신 또는 신경계 장애에서, 불안의 느낌은 제어하기 어렵고 일상 활동을 방해한다.

[0334] 불안은 분리 불안 장애, 특정 공포증, 사회 불안 장애 (사회 공포증), 공황 장애, 범불안 장애 (GAD), 광장 공포증 및 물질/의약-유도성 불안 장애를 포함한 불안 장애의 핵심 특징이다.

[0335] 게다가, 불안은 여러 기타 정신 및 신경계 장애와 연관되어 있다. 불안은 또한 수면 장애와 연관되어 있다.

[0336] **불안의 측정**

[0337] 불안을 평가하는 여러 등급화 척도가 당업계에 알려져 있으며, 더욱이 불안 증상은 정신 및 신경계 장애를 평가하는 데 사용되는 다양한 등급화 척도의 일부로서 평가된다.

[0338] 불안에 대한 해밀턴 등급화 척도 (HAM-A)는 불안 증상을 평가하도록 설계되었다. 이 척도는 임상의-관리된다. 이는 14 개의 항목을 가지며, 이들은 특히 정신적 동요 및 정신심리적 고통을 측정하는 심리적 항목 (1-6 및 14)의 그룹, 및 불안과 관련된 신체적 불만사항을 측정하는 육체적 항목 (항목 7-13)의 그룹으로 나뉠 수 있다.

[0339] HAM-A 항목은 아래 표에 나타나 있다.

[0340]

1	불안한 기분	걱정, 최악의 예상, 두려운 예상, 과민성
2	긴장	긴장의 느낌, 피로함, 깜짝 놀라는 반응, 쉽게 눈물을 흘림, 떨림, 초조함의 느낌, 이완 불능
3	두려움	어둠에 대한, 낯선 사람들에 대한, 혼자 남겨지는 것에 대한, 동물에 대한, 교통에 대한, 군중에 대한
4	불면증	잠들기 어려움, 잠이 깨는 것, 잠이 불만족스럽고 깨어날 때의 피로, 꿈, 악몽, 야간 공포증
5	지능	집중하기 어려움, 불량한 기억력
6	우울한 기분	흥미의 상실, 취미생활에 대한 즐거움 결여, 우울증, 일찍 깨어남, 일과 중 변동
7	육체적 (근육적)	통증 및 쑤심, 경련, 강직, 근간대성 경련, 치아 갈림, 불안정한 목소리, 증가된 근육 긴장도
8	육체적 (감각적)	이명, 시야 흐림, 뜨겁고 차가운 홍조, 허약한 느낌, 찌르는 듯한 감각
9	심혈관 증상	빈맥, 두근거림, 가슴 통증, 혈관 두근거림, 실신하는 느낌, 박동 상실
10	호흡기 증상	가슴의 압박감이나 수축, 숨이 막히는 느낌, 한숨, 호흡곤란
11	위장관 증상	삼키기 어려움, 풍복통, 작열감, 복부 팽만감, 메스꺼움, 구토, 복명, 설사, 체중의 손실, 변비
12	비뇨생식기 증상	빈뇨, 배뇨의 긴박감, 무월경, 월경과다, 불감증의 발달, 조루, 성욕 상실, 발기부전
13	자율신경 증상	입마름, 홍조, 창백, 땀을 흘리는 경향, 현기증, 긴장성 두통, 머리카락이 곤두섬
14	면접 시 행동	안절부절 못함, 초조함 또는 서성거림, 손 떨림, 눈살 찌푸리기, 얼굴 긴장, 한숨쉬기 또는 호흡 가빠짐, 얼굴 창백, 삼키기 등.

[0341] 각각의 항목은 면접자가 하기 0 내지 4의 척도로 등급화한다: 0 = 존재하지 않음, 1 = 경미함, 2 = 중등도, 3 = 중증, 4 = 매우 중증.

[0342] 총 점수는 14 개의 항목을 합산함으로써 수득된다. 총 점수 범위는 0-56이다. 점수가 높을수록 더 큰 불안을 나타낸다.

[0343] 점수 · 7은 불안이 없거나 최소한임을 나타내고; 8-14의 점수는 경미한 불안을 나타내고; 15-23의 점수는 중등

도의 불안을 나타내고; 점수・24는 중증 불안을 나타내는 것으로 간주된다.

[0344] 벡 불안 척도 (BAI)는 육체적 증상에 초점을 맞춰 불안을 평가하도록 개발된 21-항목의 자기-보고 설문지이다. 항목은 0 (전혀 없음) 내지 3 (심각함: 나는 거의 참을 수 없음)의 범위의 4-점 리커트 척도로 등급화된다. 총 점수는 0 내지 63의 범위이다.

[0345] 본원에서 사용되는 용어인 역치아래의 불안은 특히 환자가 적어도 9이지만 18 미만의 불안에 대한 해밀턴 등급화 척도 (HAM-A) 점수 및/또는 적어도 11이지만 16 미만의 벡 불안 척도 (BAI) 점수를 가짐을 의미한다.

[0346] **불안의 기저 메커니즘**

[0347] 뇌 과정은 기능적 자기 공명 영상 (fMRI)에 의해 연구될 수 있다. 뇌 활동은 혈류와 연관되어 있으며, 상이한 뇌 영역 간의 자발적인 혈중 산소 수준 의존적 (BOLD) 신호 변동의 시간적 상관관계를 측정할 수 있다.

[0348] 뇌의 기능적 영상은 몇 분의 과정에 걸쳐 획득된다. 뇌 전체에 걸쳐 저-주파 BOLD 신호 진동의 패턴이 관찰된다. 이 자발적 신호의 분해는 상관된 그리고 반-상관된 변동을 갖는 분산된 영역을 보여준다.

[0349] 이러한 방식으로, 휴지-상태 fMRI를 사용하여, 대-규모 기능적 네트워크, 소위 임의의 명확한 인식 작업의 부재하의 (즉, 휴지 시) 조정된 활동을 보이는 공간적으로 구별되는 뇌 영역의 집합인 휴지-상태 네트워크 (RSN)를 특성화할 수 있다. 일관된 신호 변동의 패턴을 갖는 뇌 영역의 네트워크를 특성화하는 관찰된 패턴을 휴지-상태 네트워크 (RSN)라고 한다.

[0350] 상이한 휴지 상태 네트워크는 주로 작업 fMRI 실험에서 보이는 휴지 상태 네트워크 및 활성화 패턴 간의 공간적 유사성에 기반하여 식별되고 명명된다.

[0351] 따라서, 휴지-상태 fMRI를 사용하여, 뇌의 내재적 기능적 조직을 평가할 수 있다. 휴지-상태 네트워크는 주의, 기억, 인지 제어, 기본 모드, 운동 및 감각 시스템의 양태에 대해 특성화되었다.

[0352] RSN은 복잡한 뇌 기능의 다양한 양태를 담당하는 것으로 나타났으며, 이러한 연결성 네트워크는 다양한 질환 상태에서 저하되는 것으로 밝혀졌다. 특정 형태의 불안을 포함하는 이러한 질환 상태는 특이적인 휴지 상태 네트워크 내에서 및/또는 하나 이상의 추가적인 휴지 상태 네트워크의 하나 이상의 영역 간의 기능적 연결성이 변경되는 것과 연관되어 있다.

[0353] 이러한 연구에 기반하여, 다수의 뇌 영역이 불안 및 불안 장애에 연루되었다. 따라서, 불안 및 불안 장애 병리생리학은 편도체-전두엽 및 전두엽-선조체 영역 간의 이상한 연결성을 포함한다. 불안 및 불안 장애는 휴지 상태 네트워크의 특이적 변경과 연관되어 있다.

[0354] 불안 및 불안 장애는 기본 모드 네트워크, 현저성 네트워크 및 감각운동 네트워크 내부 및/또는 그 네트워크 간에 비정상을 나타낸다. 이러한 네트워크 각각의 내부 및/또는 그 네트워크 간의 휴지 상태 균형은 상이한 불안 장애에서 상이하다.

[0355] **불안의 치료**

[0356] 본 발명에 따르면, 불안 장애, 또는 불안과 연관된 다른 정신 장애 또는 신경계 장애를 앓고 있는 환자에서 발생하는 불안을 치료할 수 있다. 게다가, 수면 장애, 예를 들어, 불면증을 앓고 있는 환자에서 발생하는 불안을 치료할 수 있다.

[0357] 다른 정신 장애 또는 신경계 장애, 또는 수면 장애, 예를 들어, 불면증과 연관된 불안을 앓고 있는 환자에서, 본 발명에 따른 불안의 치료는 불안과 연관된 병태의 개선을 야기한다.

[0358] 본 발명에 따른 치료는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여에 의한 것이다.

[0359] 환자에 투여된 5-MeO-DMT는 휴지 상태 네트워크 내부 및/또는 그 네트워크 간에 확립된 기능적 연결성 패턴을 방해한다. 이러한 방해는 네트워크가 재연결됨에 따라 병리적으로 잘못-연결된 연결의 재설정을 야기한다. 새롭고 건강한 기능적 연결이 지속적인 효과와 함께 확립된다.

[0360] 따라서, 본 발명에 따르면, 본원에 기재된 바와 같은 요법에 의해 이러한 네트워크에 영향을 미치는 것은 불안의 개선을 야기할 것이고, 치료된 환자가 불안과 연관된 다른 정신 장애 또는 신경계 장애를 앓고 있는 경우, 해당 장애의 개선을 또한 야기할 것이며; 치료된 환자가 수면 장애, 예를 들어, 불면증을 앓고 있는 경우, 수면 장애, 예를 들어, 불면증의 개선을 또한 야기할 것이다.

[0361] 불안을 앓고 있는 환자에서 5-MeO-DMT의 임상적 적용을 추가로 뒷받침하기 위해, 발명자들은 정신 질환으로 인해 치료된 환자에서의 5-MeO-DMT의 사용과 관련된 임상 데이터를 평가하고, 전형적으로 기타 장애를 갖는 환자에서도 관찰되는 불안의 특정 개선에 주목하였다.

[0362] 이 데이터는 치료 저항성 우울증 (TRD; 아래의 실시예 섹션을 또한 참고)으로 진단된 환자의 치료에서의 5-MeO-DMT의 사용을 조사하는 최근 완료된 임상 시험으로부터 유래한다. TRD는 특이적인 병태이지만, 발명자들은 아래에 상세히 논의된 바와 같이, 시험에서 이루어진 특정 임상 관찰이 불안 장애 및 불안과 연관된 기타 병태에 대한 치료법을 고안하는 데 관련이 있다는 것을 확인하였다.

[0363] 임상 시험에서, 5-MeO-DMT는 흡입을 통해 투여되었다 (아래의 실시예 섹션에서 더 상세히 기재되어 있음). 환자는 상이한 그룹으로 배정되었다. 본 발명의 맥락에서, 단일 12 mg의 용량을 제공받은 그룹, 및 환자-보고된 환각 경험의 세기에 따라 구동된, 단일 일 내에 다중의 용량 단계적 확대의 용량 (6 mg, 12 mg 및 18 mg)을 허용하는 하루-중 개별화된 투약 양생법 (IDR)을 겪은 그룹이 관심사이다.

[0364] 수집된 데이터는 몽고메리-오스버그 우울증 평가 척도 (MADRS) 및 간략한 정신과적 등급화 척도 (BPRS)를 포함한 여러 척도에 대한 치료된 환자의 평가를 포함한다. 이 시험의 초점은 전체 MADRS 점수의 개선을 통해 치료 효능을 입증하는 것이었지만, 발명자들은 다양한 등급화 척도를 포함하는 항목에 초점을 맞추었고, 불안과 관련된 항목과 같은 특정 하위점수 항목은 불안이 휴지 상태 네트워크 내부 및/또는 그 네트워크 간의 유사하게 변경된 기능적 연결성을 기반으로 하는 다른 조건에 관련이 있다는 점에 주목하였다.

[0365] 동원된 코호트 내의 다중 환자가 유의한 개선을 보였으며, 이는 5-MeO-DMT가 이러한 증상을 나타내는 환자를 치료하는데 적합한 화합물이라는 발명자의 발견을 확인시켜주는 결과이다.

[0366] 보다 특히, 5-MeO-DMT의 투여에 의해 치료될 수 있는 양태는 불안이다. 5-MeO-DMT를 환자에 투여하여, 상기 환자에서의 불안을 감소시키거나 제거할 수 있다.

[0367] 이 맥락에서 특히 관련이 있는 BPRS 항목은 "불안"이다. 이 항목은 보고된 불안정, 긴장, 두려움, 공황 또는 걱정과 관련이 있다. 가능한 점수는 다음과 같다:

[0368] 1 - 불안 없음

[0369] 2 - 매우 경미함. 대부분의 정상적인 개인에게 평소보다 더 많이 발생하는 걱정 또는 드문 걱정으로 인해 약간의 불편함을 보고함.

[0370] 3 - 경미함. 자주 걱정하지만 다른 것에 쉽게 주의를 돌릴 수 있음.

[0371] 4 - 중등도. 대부분의 시간에 걱정하고 다른 것에 쉽게 주의를 돌릴 수 없지만 기능의 장해가 없거나, 자율 신경계가 동반되는 불안이 가끔 있지만 기능의 장해는 없음.

[0372] 5 - 중등도의 중증. 자주 있지만 매일은 아닌 자율 신경계가 동반되는 불안의 기간, 또는 불안 또는 걱정에 의해 일부 기능의 영역이 방해를 받음.

[0373] 6 - 중증. 자율 신경계가 동반되는 불안이 매일 있지만 하루 종일 지속되지 않거나, 기능의 많은 영역이 불안 또는 끊임없는 걱정에 의해 방해를 받음.

[0374] 7 - 극도로 중증. 자율 신경계가 동반되는 불안이 하루 종일 지속되거나, 기능의 대부분 영역이 불안 또는 끊임없는 걱정에 의해 방해를 받음.

[0375] 개별화된 투약 양생법을 제공받은 연구 그룹에서, 모든 8 명의 환자에 걸쳐 BPRS 항목 "불안"에 대한 집계 점수는 기준선에서 37이었다.

[0376] 3 시간 후에, 이는 19로 감소되었으며, 이는 18 점 또는 49%의 개선에 상응한다. 치료 후 1 일차째에, 이는 16으로 감소되었으며, 이는 21 점 또는 57%의 개선에 상응한다. 치료 후 7 일차째에, 이는 17로 감소되었으며, 이는 20 점 또는 54%의 개선에 상응한다.

[0377] 12 mg 그룹에서, 모든 4 명의 환자에 걸쳐 BPRS 항목 "불안"의 집계 점수는 기준선에서 25였다.

[0378] 3 시간 후에, 이는 11로 감소되었으며, 이는 14 점 또는 56%의 개선에 상응한다. 치료 후 1 일차째에, 이는 6으로 감소되었으며, 이는 19 점 또는 76%의 개선에 상응한다. 치료 후 7 일차째에, 이는 6으로 감소되었으며, 이는 19 점 또는 76%의 개선에 상응한다.

[0379] 발명자들은 5-MeO-DMT가 불안 장애를 앓고 있는 환자 및 불안과 연관된 정신 또는 신경계 장애를 앓고 있는 환자와 같은 환자의 불안을 치료하는 데 사용될 수 있다는 결론을 내렸다.

[0380] 결과적으로, 본 발명에 따르면, 불안을 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 치료하면 불안을 감소시키거나 제거한다.

[0381] MADRS 항목 "**내적 긴장**"은 정의되지 않은 불편함, 예민함, 내적 혼란, 공황, 공포 또는 괴로움으로 치솟는 정신적 긴장의 느낌을 나타낸다. 이는 세기, 빈도, 지속기간 및 요구되는 안심의 정도에 따라 등급화된다.

[0382] 환자가 차분하고 잠깐의 내적 긴장만이 있는 경우 0의 점수가 부여된다. 가끔 예민함 및 정의되지 않은 불편함의 느낌이 있는 경우, 2의 점수가 부여된다. 환자가 약간의 어려움만을 겪으면서 극복할 수 있는 지속적인 내적 긴장 또는 간헐적 공황의 느낌이 있는 경우 점수는 4이다. 끊임없는 공포 또는 괴로움 그리고 압도적인 공황의 경우 점수는 6이다.

[0383] TRD 환자를 포함하는 위의 표시된 시험에서, 개별화된 투약 양생법을 제공받은 연구 그룹에서, 모든 8 명의 환자에 걸쳐 MADRS 항목 "내적 긴장"에 대한 집계 점수는 기준선에서 26이었다. 2 시간 후에, 이는 11로 감소되었으며, 이는 15 점 또는 58%의 개선에 상응한다. 치료 후 1 일차째에, 이는 6으로 감소되었으며, 이는 20 점 또는 77%의 개선에 상응한다. 치료 후 7 일차째에, 이는 12로 감소되었으며, 이는 14 점 또는 54%의 개선에 상응한다.

[0384] 12 mg 그룹에서, 모든 4 명의 환자에 걸쳐 MADRS 항목 "내적 긴장"의 집계 점수는 기준선에서 13이었다. 2 시간 후에, 이는 2로 감소되었으며, 이는 11 점 또는 85%의 개선에 상응한다. 치료 후 1 일차째에, 이는 3으로 감소되었으며, 이는 10 점 또는 77%의 개선에 상응한다. 치료 후 7 일차째에, 이는 5로 감소되었으며, 이는 8 점 또는 62%의 개선에 상응한다.

[0385] 이러한 결과는 본 발명에 따른 치료가 불안의 증상을 감소시키거나 제거한다는 발명자들의 결론을 추가로 뒷받침한다.

[0386] 본 발명에 따른 치료는 불안 증상을 앓고 있는 환자에서, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 치료 전 각각의 점수와 비교하여, HAM-A 점수의 적어도 50% 감소에 의해 반영되는 임상 반응을 야기한다.

[0387] 치료 전 각각의 점수와 비교하여, HAM-A 점수의 적어도 50% 감소에 의해 반영된 바와 같이, 불안 증상을 앓고 있는 환자의 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. HAM-A 점수의 적어도 50% 감소에 의해 반영된 바와 같이, 불안 증상을 앓고 있는 환자의 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[0388] 불안 증상을 앓고 있는 환자의 불안 증상의 관해는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 7 이하의 HAM-A 점수에 의해 반영된다.

[0389] 7 이하의 HAM-A 점수에 의해 반영된 바와 같이, 불안 증상을 앓고 있는 환자의 불안 증상의 관해는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. 7 이하의 HAM-A 점수에 의해 반영된 바와 같이, 불안 증상을 앓고 있는 환자의 불안 증상의 관해는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[0390] 결과적으로, 본 발명에 따르면, 불안을 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 치료하면 불안을 감소시키거나 제거한다.

[0391] **정신운동 지연**

[0392] 정신운동 지연를 앓고 있는 환자에서 관찰되는 주요 양태는 감소된 에너지 및 활동, 및 감소된 동기이다.

[0393] 정신운동 지연는 개인의 생각 속도 둔화 및 신체적 움직임의 감소를 수반한다. 정신운동 장해는 신체적 및 감정적 반응의 눈에 띄는 둔화를 유발할 수 있다.

[0394] 정신운동 지연는 정신 장애 또는 신경계 장애 또는 일부 기타 의학적 병태와 연관될 수 있다.

[0395] 정신운동 지연로 이어지거나, 이와 연관되어 있는 정신 또는 신경계 장애는 우울 에피소드로 특징지어지는 장애, 예를 들어, 주요 우울 장애 (MDD); 양극성 장애 (BD), 예컨대, 양극성 I 장애 및 양극성 II 장애; 산후 우울증 (PPD); 계절성 정서 장애 및 지속성 우울 장애; 향정신성 물질 사용으로 인한 정신 및 행동 장애, 예를 들어, 물질 사용 장애 (SUD); 정신병적 장애, 예를 들어, 정신분열증; 치매, 예를 들어, 알츠하이머 치매 (AD); 루이소체 동반 치매 (DLB); 혈관성 치매 및 파킨슨병 치매; 파킨슨병; 만성 피로 증후군을 포함한다.

[0396] 정신운동 지연는 수면 장애, 예를 들어, 불면증을 앓고 있는 환자에서 또한 발생할 수 있다.

[0397] **정신운동 지연의 측정**

[0398] 정신운동 지연는 다양한 양태를 측정함으로써 평가될 수 있다. 여기에는 예를 들어, 다양한 유형의 그리기 작업 및 테스트, 예컨대, 트레일 만들기 테스트 (TMT), 숫자 기호 대체 테스트 (DSST), 또는 깁슨 나선형 미로 테스트 (GSM) 및 당업계에 알려진 기타 테스트를 포함할 수 있다.

[0399] 예를 들어, 트레일 만들기 테스트 (TMT)에서, 대상체는 숫자 (TMT A) 또는 숫자 및 문자의 조합 (TMT B)이 함유된 25 개의 원을 오름차순으로 연결해야 한다. TMT-B에 대한 작업 요구사항은 대상체가 숫자 및 문자 (1, A, 2, B, 3, C 등)를 교번해야 한다는 점을 제외하면 유사하다. 따라서, 이 테스트는 처리 속도 (TMT A) 또는 인지적 유연성 (TMT B)을 평가한다. 각각의 부분에 대한 점수는 작업을 완료하는 데 필요한 시간을 나타낸다.

[0400] 그래프운동 능력을 포함하는 다른 테스트는 정신운동 속도만을 평가하는 깁슨 나선형 미로 (GSM)이며, 이는 인지 능력에 의해 영향을 받지 않는다. GSM을 완료한 대상체는 경계선을 건드리지 않고 시작 지점으로부터 종료 지점까지 나선형 미로를 올바르게 추적해야 한다.

[0401] 숫자 기호 대체 테스트 (DSST)는 정신운동 속도를 또한 측정하며, 숫자-기호 쌍에 이어 숫자의 나열로 이루어진다. 각각의 숫자 아래에, 대상체는 가능한 한 빨리 상응하는 기호를 적어야 한다. 점수는 90초 동안 올바르게 보고된 기호의 개수로 이루어진다. 운동 테스트에 대한 다른 예로는 손가락 두드리기 테스트가 있다.

[0402] 따라서, 특정 테스트는 정신운동 지연의 운동 및 인지적 양태 둘 모두의 측정을 조합하는 반면, 다른 테스트는 운동 양태만을 평가한다.

[0403] 언어의 분석은 정신운동 지연의 추가 지표가 될 수 있다.

[0404] 평가하고 측정할 수 있는 주요 척도는 정신운동 지연의 중증도, 살페트리에르 지체 등급화 척도 (SRRS) 및 운동 동요 및 지체 척도 (MARS)를 포함한다.

[0405] Widlöcher가 개발한 살페트리에르 지체 등급화 척도 (SRRS)는 15 개의 항목에 의해 인지 및 운동 양태를 평가한다. 처음 3 개는 움직임, 구체적으로 걸음걸이의 질 및 사지, 몸통, 머리 및 목 움직임의 느림을 측정한다. 다음 3 개의 항목은 언어 흐름, 음성의 톤, 및 응답의 길이를 포함한 언어능력에 초점을 맞춘다. 2 개의 항목은 인지 기능을 객관적으로 측정하도록 설계되었다. 이들 질문은 면접 대화를 기반으로 하며, 환자가 주제에 접근하고 확장하는 능력을 측정한다. 추가 항목은 주관적이며, 반추, 피로, 관심 수준, 시간의 지각, 기억력 및 집중력을 평가한다. 척도의 마지막 항목은 환자의 정신운동 지연의 전반적인 평가에 관한 것이다. 항목은 제시된 증상의 중증도에 기반하여 0 (증상 부재)에서 4 (중증)까지 스케일링되며, 총 점수는 0 내지 60의 범위이다.

[0406] 운동 동요 및 지체 척도 (MARS)는 운동 양태만 평가한다. 이는 우울 장애에서의 정신운동 방해를 평가하도록 설계되었다. 정신운동 방해는 눈, 얼굴, 음성, 사지 및 몸통을 포함하여 5 가지 주요 신체 범주로 나뉘며, 척도에는 총 19 개의 항목이 있다. 눈 범주 항목은 시선의 방향, 깜박임의 양, 응시, 및 눈 움직임을 포함한다. 얼굴 범주와 연관된 항목은 얼굴 표정 및 얼굴 표현력을 포함한다. 음성의 범주는 음량, 말더듬기, 음색 및 시작 시간을 포함하는 항목을 갖는다. 사지 범주 하의 항목은 손, 발 및 다리 움직임, 걸음걸이, 운동 느림, 및 손의 긴장을 포함한다. 몸통 범주 항목은 자세, 부동성, 및 축 움직임을 포함한다. 각각의 항목의 중증도는 1 내지 4의 범위이며, 4가 가장 중증이다. 19 개의 항목 중 9 개는 운동 동요와 관련이 있으며, 10 개의 항목은 운동 지체를 평가한다. 지체 항목은 비정상적인 보행, 몸통/근위 사지의 부동성, 자세 붕괴, 운동 느림 (즉, 사지 및 몸통 범주); 얼굴 표현력의 결여, 시선 내리깔기 (즉, 눈 및 얼굴 범주); 및 감소된 음성 음량, 말 더듬기, 지연된 말 시작, 단조로운 말 (즉, 음성 범주)을 포함한다. MARS 척도는 운동 신호의 신속한 임상 평가를 제공한다.

[0407] **휴지 상태 네트워크 및 정신운동 지연**

[0408] 뇌 과정은 기능적 자기 공명 영상 (fMRI)에 의해 연구될 수 있다. 뇌 활동은 혈류와 연관되어 있으며, 상이한 뇌 영역 간의 자발적인 혈중 산소 수준 의존적 (BOLD) 신호 변동의 시간적 상관관계를 측정할 수 있다.

[0409] 뇌의 기능적 영상은 몇 분의 과정에 걸쳐 획득된다. 뇌 전체에 걸쳐 저-주파 BOLD 신호 진동의 패턴이 관찰된다. 이 자발적 신호의 분해는 상관된 그리고 반-상관된 변동을 갖는 분산된 영역을 보여준다.

[0410] 이러한 방식으로, 휴지-상태 fMRI를 사용하여, 대-규모 기능적 네트워크, 소위 임의의 명확한 인식 작업의 부재하의 (즉, 휴지 시) 조정된 활동을 보이는 공간적으로 구별되는 뇌 영역의 집합인 휴지-상태 네트워크 (RSN)를 특성화할 수 있다. 일관된 신호 변동의 패턴을 갖는 뇌 영역의 네트워크를 특성화하는 관찰된 패턴을 휴지-상태 네트워크 (RSN)라고 한다.

[0411] 상이한 휴지 상태 네트워크는 주로 작업 fMRI 실험에서 보이는 휴지 상태 네트워크 및 활성화 패턴 간의 공간적 유사성에 기반하여 식별되고 명명된다.

[0412] 따라서, 휴지-상태 fMRI를 사용하여, 뇌의 내재적 기능적 조직을 평가할 수 있다. 휴지-상태 네트워크는 주의, 기억, 인지 제어, 기본 모드, 운동 및 감각 시스템의 양태에 대해 특성화되었다.

[0413] RSN은 복잡한 뇌 기능의 다양한 양태를 담당하는 것으로 나타났으며, 이러한 연결성 네트워크는 다양한 질환 상태에서 저하되는 것으로 밝혀졌다. 특정 형태의 정신운동 지연를 포함하는 이러한 질환 상태는 특이적인 휴지 상태 네트워크 내에서 및/또는 하나 이상의 추가적인 휴지 상태 네트워크의 하나 이상의 영역 간의 기능적 연결성이 변경되는 것과 연관되어 있다.

[0414] 예를 들어, 육체감각 운동 네트워크 (SMN)로부터 시각 (VN), 등쪽 주의 (DAN) 및 기본 모드 네트워크로의 비정상적인 기능적 연결성이 보고되었으며, 이는 우울 장애에서 정신운동 지연 및 동요 둘 모두와 상관관계가 있었다.

[0415] 많은 경우에, 정신운동 지연에 관여된 휴지 상태 네트워크는 우울 에피소드로 특징지어지는 정신 장애 또는 신경계 장애, 예를 들어, 주요 우울 장애 (MDD); 양극성 장애 (BD), 예컨대, 양극성 I 장애 및 양극성 II 장애; 산후 우울증 (PPD); 계절성 정서 장애 및 지속성 우울 장애; 향정신성 물질 사용으로 인한 정신 및 행동 장애, 예를 들어, 물질 사용 장애 (SUD); 정신병적 장애, 예를 들어, 정신분열증; 치매, 예를 들어, 알츠하이머 치매 (AD); 루이소체 동반 치매 (DLB); 혈관성 치매 및 파킨슨병 치매; 파킨슨병; 만성 피로 증후군에 의해 영향을 받는다.

[0416] 정신운동 지연에 관여된 휴지 상태 네트워크는 또한 수면 장애, 예를 들어, 불면증에 의해 영향을 받는다. 실제로, 정신운동 지연 및 수면의 장해는 상관관계가 있다.

[0417] **정신운동 지연 및 정신 또는 신경계 장애의 치료**

[0418] 본 발명에 따르면, 정신 장애 또는 신경계 장애를 앓고 있는 환자의 정신운동 지연를 치료할 수 있다. 게다가, 수면 장애, 예를 들어, 불면증을 앓고 있는 환자에서 발생하는 정신운동 지연를 치료할 수 있다.

[0419] 위에 상세히 설명한 바와 같이 다른 병태와 연관된 정신운동 지연를 앓고 있는 환자에서, 본 발명에 따른 정신운동 지연의 치료는 정신운동 지연와 연관된 병태의 개선을 야기한다.

[0420] 본 발명에 따른 치료는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여에 의한 것이다.

[0421] 환자에 투여된 5-MeO-DMT는 휴지 상태 네트워크 내부 및/또는 그 네트워크 간에 확립된 기능적 연결성 패턴을 방해한다. 이러한 방해는 네트워크가 재연결됨에 따라 병리적으로 잘못-연결된 연결의 재설정을 야기한다. 새롭고 건강한 기능적 연결이 지속적인 효과와 함께 확립된다.

[0422] 따라서, 본 발명에 따르면, 본원에 기재된 바와 같은 요법에 의해 이러한 휴지 상태 네트워크에 영향을 미치는 것은 정신운동 지연의 개선을 야기할 것이고, 치료된 환자가 정신 장애 또는 신경계 장애를 앓고 있는 경우, 해당 장애의 개선을 또한 야기할 것이며; 치료된 환자가 수면 장애, 예를 들어, 불면증을 앓고 있는 경우, 수면 장애, 예를 들어, 불면증의 개선을 또한 야기할 것이다.

[0423] 정신운동 지연를 앓고 있는 환자에서 5-MeO-DMT의 임상적 적용을 추가로 뒷받침하기 위해, 발명자들은 정신 질환으로 인해 치료된 환자에서의 5-MeO-DMT의 사용과 관련된 임상 데이터를 평가하고, 전형적으로 기타 장애를 갖는 환자에서도 관찰되는 정신운동 지연의 특정 개선에 주목하였다.

[0424] 이 데이터는 치료 저항성 우울증 (TRD; 아래의 실시예 섹션을 또한 참고)으로 진단된 환자의 치료에서의 5-MeO-DMT의 사용을 조사하는 최근 완료된 임상 시험으로부터 유래한다. TRD는 특이적인 병태이지만, 발명자들은 아래에 상세히 논의된 바와 같이, 시험에서 이루어진 특정 임상 관찰이 정신운동 지연와 연관된 기타 병태에 대한 치료법을 고안하는 데 관련이 있다는 것을 확인하였다.

[0425] 임상 시험에서, 5-MeO-DMT는 흡입을 통해 투여되었다 (아래의 실시예 섹션에서 더 상세히 기재되어 있음). 환자는 상이한 그룹으로 배정되었다. 본 발명의 맥락에서, 단일 12 mg의 용량을 제공받은 그룹, 및 환자-보고된 환각 경험의 세기에 따라 구동된, 단일 일 내에 다중의 용량 단계적 확대의 용량 (6 mg, 12 mg 및 18 mg)을 허용하는 하루-중 개별화된 투약 양생법 (IDR)을 겪은 그룹이 관심사이다.

[0426] 수집된 데이터는 몽고메리-오스버그 우울증 평가 척도 (MADRS)를 포함한 여러 척도에 대한 치료된 환자의 평가를 포함한다. 이 시험의 초점은 전체 MADRS 점수의 개선을 통해 치료 효능을 입증하는 것이었지만, 발명자들은 다양한 등급화 척도를 포함하는 항목에 초점을 맞추었고, 정신운동 지연와 관련된 항목과 같은 특정 하위점수 항목은 정신운동 지연가 육체운동/감각운동 네트워크, 시각 네트워크, 등쪽 주의 네트워크 및 기본 모드 네트워크 내부 및/또는 그 네트워크 간의 유사하게 변경된 기능적 연결성을 기반으로 하는 다른 조건에 관련이 있다는 점에 주목하였다.

[0427] 동원된 코호트 내의 다중 환자가 유의한 개선을 보였으며, 이는 5-MeO-DMT가 이러한 증상을 나타내는 환자를 치료하는데 적합한 화합물이라는 발명자의 발견을 확인시켜주는 결과이다.

[0428] 보다 특히, 5-MeO-DMT의 투여에 의해 치료될 수 있는 양태는 정신운동 지연이다. 5-MeO-DMT를 환자에 투여하여, 상기 환자에서의 정신운동 지연를 감소시키거나 제거할 수 있다.

[0429] 정신운동 지연와 특히 관련이 있는 MADRS 척도 항목은 "권태"이며, 이는 일상 활동을 시작하기 어렵거나 이를 개시하고 수행하는 데 느림을 나타낸다.

[0430] 0의 점수는 시작하는 데 거의 임의의 어려움이 없고 굼뜸이 없음을 의미한다. 환자가 활동을 시작하는 데 어려움이 있는 경우 2의 점수가 부여된다. 4의 점수는 노력을 들여 수행하는 간단한 일상적인 활동을 시작하는 데 어려움이 있음을 의미한다. 환자가 도움 없이는 아무것도 할 수 없는 완전한 권태의 경우 6의 점수가 부여된다.

[0431] 개별화된 투약 양생법을 제공받은 연구 그룹에서, 모든 8 명의 환자에 걸친 MADRS 항목 "권태"의 집계 점수는 기준선에서 27이었다.

[0432] 2 시간 후에, 이는 10으로 감소되었으며, 이는 17 점 또는 63%의 개선에 상응한다. 치료 후 1 일차째에, 이는 5로 감소하였으며, 이는 22 점 또는 81%의 개선에 상응한다. 치료 후 7 일차째에, 이는 3으로 감소하였으며, 이는 24 점 또는 89%의 개선에 상응한다.

[0433] 12 mg 그룹에서, 모든 4 명의 환자에 걸쳐 MADRS 항목 "권태"의 집계 점수는 기준선에서 16이었다.

[0434] 2 시간 후에, 이는 10으로 감소되었으며, 이는 6 점 또는 38%의 개선에 상응한다. 치료 후 1 일차째에, 이는 0으로 감소되었으며, 이는 16 점 또는 100%의 개선에 상응한다. 치료 후 7 일차째에, 이는 3으로 감소되었으며, 이는 13 점 또는 81%의 개선에 상응한다.

[0435] 따라서, 정신운동 지연와 특히 관련이 있는 척도 항목인 "권태"의 점수가 현저히 개선된다. 본 발명자들은 5-MeO-DMT가 환자, 특히 정신 장애 또는 신경계 장애 또는 수면 장애, 예를 들어, 불면증을 앓고 있는 환자의 정신운동 지연를 치료하는 데 사용될 수 있다고 결론내렸다.

[0436] 결과적으로, 본 발명에 따르면, 정신운동 지연를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 치료하면 정신운동 지연를 감소시키거나 제거한다.

[0437] **사회적/감정적 위축 또는 격리**

[0438] 무쾌감증, 감정적 위축 및 정서적 둔마와 같은 증상은 여기에서 사회적/감정적 위축 또는 격리와 함께 클러스터링된다. 사회적 참여 감소는 사회적/감정적 위축 또는 격리와 연관된 추가 양태이다.

[0439] 무쾌감증은 즐거움을 경험하는 데 불능이다. 환자는 주관적으로 평소 활동에서 즐거움을 경험할 수 있는 능력이 감소되지 않는 경우 무쾌감증을 앓고 있지 않다. 무쾌감증은 보통 즐거움을 느낄 수 있는 활동으로부터의 즐거움이 약간 감소하는 경우 경미하거나; 보통 즐거움을 느낄 수 있는 활동으로부터 즐거움이 유의하게 감소되거나 고립된 활동으로부터의 약간의 즐거움이 유지되는 경우 중등도이거나; 즐거움을 경험하는 데 완전히 불능인 경

우 중증이다.

[0440] 무쾌감증은 완성적 (또는 호감) 및 기대적 (또는 원하는) 구성요소를 포함한다. 완성적 즐거움은 재미있는 활동에 직접 참여하는 대상체가 경험하는 "그 순간의" 즐거움을 지칭하는 반면, 기대적 즐거움은 미래 활동과 관련된 즐거움의 경험을 지칭한다.

[0441] 정서적 둔마는 느낌 또는 감정의 세기 또는 범위의 감소의 주관적 감각을 특징으로 한다. 대상체는 느낌 또는 감정의 세기 또는 범위 감소의 감각이 없는 경우, 정서적 둔마를 보이지 않는다. 이는 정서의 범위가 약간 제약되거나 느낌의 범위 또는 세기가 일시적으로 감소하는 경우에는 경미하고; 느낌의 범위 또는 세기가 유의하게 제약되고 일부 감정은 유지되는 경우, 예컨대, 울지 못하는 경우에는 중등도이고; 정서의 범위가 현저하고 광범위하게 제약되거나 일반적인 감정을 경험하는 데 불능인 경우에는 중증이다.

[0442] 감정적 위축 또는 격리는 다른 사람과 감정적 수준에서 연결할 수 없거나 연결하려 하지 않는 것이다. 예를 들어, BPRS에는 감정적 위축와 관련된 항목이 함유되어 있으며, 이는 면접 상황 동안에 대상체가 감정적으로 관계를 맺는 능력의 결핍으로서 특징지어진다. 이 BPRS 항목의 설명에 따르면, 가끔 상호적인 논평을 하지 않거나, 가끔씩 몰두해 있는 것처럼 보이거나, 어색한 방식으로 미소를 짓는 것에 의해 나타나는 감정적 참여의 결여가 없지만, 대부분의 시간 동안 자발적으로 면접관과 교류하는 경우에는 감정적 위축이 없다. 눈에 띄게 상호적인 논평을 하지 않거나, 몰두해 있는 것처럼 보이거나, 따뜻함이 결여되는 것에 의해 나타나는 감정적 참여의 결여가 있지만 면접관이 접근하면 응답하는 경우 경미한 형태의 감정적 위축이 있다. 대상체가 자세한 응답을 하지 않거나, 눈을 마주치지 못하거나, 면접관이 듣고 있는지 신경 쓰지 않는 것처럼 보이거나, 정신병적 내용에 몰두할 수 있기 때문에 면접 중에 감정적 접촉이 많이 존재하지 않은 경우에는 이는 중등도이다. 게다가, 면접의 대부분 동안 감정적 접촉이 존재하지 않은 경우, 이는 중등도의 중증이다. 대상체가 감정적 참여를 적극적으로 회피하거나, 대상체가 자주 무반응이거나, 예/아니오의 답변으로 응답하거나 최소한의 영향으로만 응답하는 경우 중증 형태가 존재한다. 대상체가 지속적으로 감정적 참여를 회피하거나, 무반응이거나, 예/아니오의 답변으로 응답하는 경우, 또는 면접 동안에 자리를 떠나거나 전혀 응답하지 않는 경우는 극도로 중증이다.

[0443] 사회적 참여 감소는 사회적 및 대인관계 참여 또는 상호작용 감소의 주관적인 보고를 특징으로 한다. 사회적 및 대인관계 참여 또는 상호작용 감소의 보고가 없는 경우 사회적 참여 감소가 없다. 사회적 또는 대인관계 기능의 손상 없이 사회적 참여가 약간 감소한 경우 이는 경미하고; 사회적 참여가 명백히 감소하고 일부 기능적 후유증, 예컨대, 일부 사회적 참여 또는 대화의 회피가 있는 경우 중등도이고; 사회적 상호작용이 현저히 감소하거나 거의 모든 형태의 사회적 접촉을 회피하는 경우, 예컨대, 전화를 받거나 친구 또는 가족을 만나는 것을 거부하는 경우 중증이다.

[0444] 사회적/감정적 위축 또는 격리는 정신 장애 또는 신경계 장애 또는 일부 기타 의학적 병태와 연관될 수 있다.

[0445] 사회적/감정적 위축 또는 격리로 이어지거나 이와 연관된 정신 또는 신경계 장애는 우울 에피소드로 특징지어지는 장애, 예를 들어, 주요 우울 장애 (MDD), 양극성 장애 (BD), 예컨대, 양극성 I 장애 및 양극성 II 장애, 산후 우울증 (PPD), 계절성 정서 장애 and 지속성 우울 장애; 불안 장애, 예를 들어, 범불안 장애 (GAD) 및 사회불안 장애 (SAD); 강박 및 관련 장애, 예를 들어, 강박 장애 (OCD) 및 신체 이형 장애 (BDD); 외상 후 스트레스 장애 (PTSD); 통증 장애, 예를 들어, 만성 통증 및 섬유근육통; 향정신성 물질 사용으로 인한 정신 및 행동 장애, 예를 들어, 물질 사용 장애 (SUD); 정신병적 장애, 예를 들어, 정신분열증; 치매, 예를 들어, 알츠하이머 치매 (AD); 루이소체 동반 치매 (DLB); 혈관성 치매 및 전두-측두엽 치매 (FTD); 파킨슨병 (PD); 섭식 장애; 자폐 스펙트럼 장애 (ASD); 주의력 결핍 과잉 행동 장애 (ADHD); 및 인격 장애, 예를 들어, 분열형 인격 장애 및 경계성 인격 장애 (BPD)를 포함한다.

[0446] 사회적/감정적 위축 또는 격리는 수면 장애, 예를 들어, 불면증을 앓고 있는 환자에서 또한 발생할 수 있다.

[0447] 사회적/감정적 위축 또는 격리는 외상성 뇌 손상 (TBI)을 포함한 연관 정신 또는 신경계 병태로 이어지는 의학적 건강 병태를 앓고 있는 환자에서 또한 발생할 수 있다.

[0448] **사회적/감정적 위축 또는 격리의 측정**

[0449] 사회적/감정적 위축 또는 격리 (본원에서 종종 사회적/감정적 위축으로서 지칭됨) 또는 이의 개별적인 양태, 예컨대, 무쾌감증, 감정적 위축 및 정서적 둔마는 설문지나 척도와 같은 상이한 도구에 의해 평가될 수 있다.

[0450] 설문지는 환자 자신, 간병인 또는 설문지를 시행하는 임상의에 의해 이루어진 관찰에 기반하여 환자의 정신 상태를 평가한다. 환자가 특정 정신 또는 신경계 장애를 앓고 있는지 평가하는 데 사용되는 설문지는 사회적/감정

적 위축 또는 격리와 관련된 항목을 포함할 수 있다.

[0451] 스네이스-해밀턴 즐거움 척도 (SHAPS)는 무쾌감증, 즉, 즐거움을 경험하는 데 불능을 측정하는 14-항목의 척도이다. 항목은 하기 도메인을 포함한다: 사회적 상호작용, 음식 및 음료, 감각적 경험 및 흥미/오락. 2 이하의 점수는 "정상" 점수를 구성하고, "비정상" 점수는 3 이상으로서 정의된다. 각각의 항목은 하기 4 개의 가능한 응답을 갖는다: 강한 반대, 반대, 동의 또는 강한 동의. "반대" 응답 중 어느 하나는 1점으로 스코어링되고, "동의" 응답 중 어느 하나는 0점으로 스코어링된다. 따라서, 최종 점수는 0 내지 14의 범위이다. SHAPS는 적절한 구성 타당성 및 만족스러운 테스트-재테스트 신뢰도를 갖는다. 높은 내부 일관성이 또한 보고되었다. SHAPS는 우울증에서의 무쾌감을 측정하기 위해 사용되었지만, 다른 환자 그룹에서의 무쾌감을 평가하기 위해 또한 자주 사용된다.

[0452] 원칙적으로, SHAPS는 14개의 가상적으로 공식화된 항목으로 지난 며칠 동안의 쾌락적 톤을 측정한다. 그러나, 항목의 가상적 성질로 인해 더 빠른 평가 시점에 적절한 더 짧은 회상 기간을 또한 적용할 수 있다.

[0453] 대안적으로 또는 추가적으로, 하기 4 가지 도메인에 걸쳐 흥미, 동기, 노력 및 완성적 즐거움을 측정하는 차원적 무쾌감증 등급화 척도 (DARS)를 사용하여 무쾌감증을 평가할 수 있다: 취미, 음식/음료, 사회 활동 및 감각적 경험. 이는 바로 지금의 무쾌감증 상태를 평가하는 17 개의 항목을 포함한다. DARS는 0 (전혀 아님) 내지 4 (매우 많음)의 5-점 리커트 척도로 등급화되며, 값이 클수록 더 적은 무쾌감증을 나타낸다. 모든 항목은 0 내지 68의 범위의 최대 총 점수까지 합산된다. 취미 (4 개의 항목, 합산 점수 0-16), 음식/음료 (4 개의 항목, 합산 점수 0-16), 사회적 활동 (4 개의 항목, 합산 점수 0-16) 및 감각적 경험 (5 개의 항목, 합산 점수 0-20)의 4 가지 쾌락 도메인 각각에 대해, 참가자는 자신이 가장 좋아하는 예시 중 2 또는 3 개를 제공하도록 요청받는다.

[0454] DSM-5에 대한 인격 척도 (PID-5) - 성인은 18 세 이상 성인에 대한 220 개의 항목의 자기-등급화된 인격 특질 평가 척도이다. 이는 무쾌감증, 불안, 주의 끌기, 냉정함, 사기성, 우울함, 주의 산만함, 기이함, 감정적 불안정성, 허세, 적대감, 충동성, 친밀감 회피, 무책임함, 조작성, 지각 조절 장애, 고집, 제한된 정서, 엄격한 완벽주의, 위험 감수, 분리 불안, 복종, 의심, 특이한 신념 및 경험, 및 위축을 포함하여 25 개의 인격 특질 측면을 평가하며, 각각의 특질 측면은 4 내지 14 개의 항목으로 이루어진다.

[0455] 특질 측면 무쾌감증은 1, 23, 26, 30R, 124, 155R, 157, 189 (역 스코어링 항목은 문자 "R"로 표시됨) 항목을 함유하고, 특질 측면 위축은 10, 20, 75, 82, 136, 146, 147, 161, 182, 186 항목을 함유하고, 특질 측면 친밀감 회피는 89, 97R, 108, 120, 145, 203 항목을 함유한다. 이들 3 가지 특질 측면을 조합하여 격리로 지정된 더 광범위한 특질 도메인을 생성할 수 있다.

[0456] 이 측정은 임상의를 방문하기 전에 개인이 완료한다. 각각의 항목은 개인에게 그 항목이 자신을 전반적으로 얼마나 잘 설명하는지 등급화하도록 요청한다.

[0457] 측정에 대한 각각의 항목은 4-점 척도로 등급화된다. 항목에 대한 응답 범주는 0=매우 거짓 또는 종종 거짓; 1=때때로 또는 다소 거짓; 2=때때로 또는 다소 참; 3=매우 참 또는 종종 참이다. 항목 7, 30, 35, 58, 87, 90, 96, 97, 98, 131, 142, 155, 164, 177, 210 및 215의 경우, 척도 점수 계산에 들어가기 전에 항목을 역-코딩한다.

[0458] 각각의 특질 측면 내의 항목에 대한 점수를 합산하여 적절한 원시 측면 점수 상자에 입력해야 한다. 또한, 임상의는 각각의 측면 및 도메인에 대한 평균 점수를 계산하여 사용하도록 요청받는다. 평균 점수는 전체 점수뿐만 아니라 각각의 도메인에 대한 점수를 4-점 척도로 감소시키고, 이는 임상의가 관찰된 규범과 관련하여 개인의 인격 기능장애를 생각할 수 있도록 한다. 평균 측면 점수는 원시 측면 점수를 측면의 항목의 개수로 나누어 계산한다 (예컨대, "무쾌감증" 측면 내의 모든 항목이 "때때로 또는 다소 참"인 것으로서 등급화된 경우, 평균 측면 점수는 16/8 = 2가 되며, 이는 중등도의 무쾌감증을 나타냄). 평균 도메인 점수는 특이적 도메인에 주로 기여하는 3 개의 측면 점수를 합산한 다음 평균을 냄으로써 계산한다. 예를 들어, 무쾌감증, 친밀감 회피 및 위축 (주로 격리를 색인화하는 척도)에 대한 평균 측면 점수가 모두 2인 경우, 이러한 점수의 합은 6이 되고, 평균 도메인 점수는 6/3 = 2가 될 것이다. 더 높은 평균 점수는 특이적인 인격 특질 측면 또는 도메인에서 더 큰 기능장애를 나타낸다.

[0459] 측면 또는 도메인에서 높은 점수는 추가 평가, 치료 및 후속 조치가 필요할 수 있는 돌봄을 제공받은 개인에 대한 유의하고 문제가 있는 영역을 나타낼 수 있다.

[0460] **휴지 상태 네트워크 및 사회적/감정적 위축 또는 격리**

[0461] 뇌 과정은 기능적 자기 공명 영상 (fMRI)에 의해 연구될 수 있다. 뇌 활동은 혈류와 연관되어 있으며, 상이한 뇌 영역 간의 자발적인 혈중 산소 수준 의존적 (BOLD) 신호 변동의 시간적 상관관계를 측정할 수 있다.

[0462] 뇌의 기능적 영상은 몇 분의 과정에 걸쳐 획득된다. 뇌 전체에 걸쳐 저-주파 BOLD 신호 진동의 패턴이 관찰된다. 이 자발적 신호의 분해는 상관된 그리고 반-상관된 변동을 갖는 분산된 영역을 보여준다.

[0463] 이러한 방식으로, 휴지-상태 fMRI를 사용하여, 대-규모 기능적 네트워크, 소위 임의의 명확한 인식 작업의 부재하의 (즉, 휴지 시) 조정된 활동을 보이는 공간적으로 구별되는 뇌 영역의 집합인 휴지-상태 네트워크 (RSN)를 특성화할 수 있다. 일관된 신호 변동의 패턴을 갖는 뇌 영역의 네트워크를 특성화하는 관찰된 패턴을 휴지-상태 네트워크 (RSN)라고 한다.

[0464] 상이한 휴지 상태 네트워크는 주로 작업 fMRI 실험에서 보이는 휴지 상태 네트워크 및 활성화 패턴 간의 공간적 유사성에 기초하여 식별되고 명명된다.

[0465] 따라서, 휴지-상태 fMRI를 사용하여, 뇌의 내재적 기능적 조직을 평가할 수 있다. 휴지-상태 네트워크는 주의, 기억, 인지 제어, 기본 모드, 운동 및 감각 시스템의 양태에 대해 특성화되었다.

[0466] RSN은 복잡한 뇌 기능의 다양한 양태를 담당하는 것으로 나타났으며, 이러한 연결성 네트워크는 다양한 질환 상태에서 저하되는 것으로 밝혀졌다. 특정 형태의 사회적/감정적 위축 또는 격리를 포함하는 이러한 질환 상태는 특이적인 휴지 상태 네트워크 내에서 및/또는 하나 이상의 추가적인 휴지 상태 네트워크의 하나 이상의 영역 간의 기능적 연결성이 변경되는 것과 연관되어 있다.

[0467] RSN의 변경은 무쾌감증에 또한 관여하는데, 이는 사회적/감정적 위축 또는 격리의 주요 양태 중 하나이다. 더 구체적으로, 무쾌감증은 시각 네트워크의 과연결성, 및 시각 네트워크, 등쪽 주의 네트워크 (DAN) 및 기본 모드 네트워크 (DMN)의 확장과 연관되어 있다. 무쾌감증은 또한 DMN, 현저성, DAN, 육체운동 및 시각 네트워크 사이에서 네트워크-간 연결성 감소를 수반한다.

[0468] 또한, 성인 정신병증의 감정적 격리는 등쪽 DMN의 구조적 비정상과 연관되어 있다. 등쪽 DMN은 이와 연관된 기능으로 인해 정신병증의 발달에 특히 관심을 끌고 있다. 구체적으로, 등쪽 DMN 및 이것이 연결하는 영역 (내측 전두엽 피질 및 후측 대상 피질 (PCC))은 정서적, 사회적 및 도덕적 처리를 뒷받침한다. 성인 정신병에서, 등쪽 DMN 내의 미세구조적 비정상은 장애를 정의하는 정서적 및 대인관계적 차이와 관련이 있다.

[0469] 따라서, 사회적/감정적 위축 또는 격리를 앓고 있는 환자는 건강하고 연령-매칭된 대조군과 비교했을 때 RSN 내부 및/또는 RSN 간의 기능적 연결성의 변경을 보여준다. DMN, 현저성, DAN, 육체운동 및 시각 네트워크 내부 및/또는 그 사이에서 변경이 관찰된다.

[0470] 많은 경우에, 사회적/감정적 위축 또는 격리에 관여된 RSN은 정신 또는 신경계 장애, 예컨대, 우울 에피소드로 특징지어지는 장애, 예를 들어, 주요 우울 장애 (MDD), 양극성 장애 (BD), 예컨대, 양극성 I 장애 및 양극성 II 장애, 산후 우울증 (PPD), 계절성 정서 장애 및 지속성 우울 장애; 불안 장애, 예를 들어, 범불안 장애 (GAD) 및 사회 불안 장애 (SAD); 강박 및 관련 장애, 예를 들어, 강박 장애 (OCD) 및 신체 이형 장애 (BDD); 외상 후 스트레스 장애 (PTSD); 통증 장애, 예를 들어, 만성 통증 및 섬유근육통; 향정신성 물질 사용으로 인한 정신 및 행동 장애, 예를 들어, 물질 사용 장애 (SUD); 정신병적 장애, 예를 들어, 정신분열증; 치매, 예를 들어, 알츠하이머 치매 (AD); 루이소체 동반 치매 (DLB); 혈관성 치매및 전두-측두엽 치매 (FTD); 파킨슨병 (PD); 섭식 장애; 자폐 스펙트럼 장애 (ASD); 주의력 결핍 과잉행동 장애 (ADHD); 및 인격 장애, 예를 들어, 분열형 인격 장애 및 경계성 인격 장애 (BPD)에 의해 영향을 받는다.

[0471] 사회적/감정적 위축 또는 격리에 관여된 휴지 상태 네트워크는 외상성 뇌 손상 (TBI)과 같은 특정 의학적 건강 병태의 결과인 정신 또는 신경계 병태에 의해 또한 영향을 받는다.

[0472] 사회적/감정적 위축 또는 격리에 관여된 휴지 상태 네트워크는 수면 장애, 예를 들어, 불면증에 의해 또한 영향을 받는다. 실제로, 사회적/감정적 위축 또는 격리 및 수면의 장해는 상관관계가 있다.

[0473] **사회적/감정적 위축 또는 격리 및 정신 또는 신경계 장애의 치료**

[0474] 본 발명에 따르면, 정신 장애 또는 신경계 장애를 앓고 있는 환자에서 발생하는 사회적/감정적 위축 또는 격리를 치료할 수 있다. 게다가, 수면 장애, 예를 들어, 불면증을 앓고 있는 환자에서 발생하는 사회적/감정적 위축 또는 격리를 치료할 수 있다.

[0475] 위에 상세히 설명한 바와 같이 다른 병태와 연관된 사회적/감정적 위축 또는 격리를 앓고 있는 환자에서, 본 발

명에 따른 사회적/감정적 위축 또는 격리의 치료는 사회적/감정적 위축 또는 격리와 연관된 병태의 개선을 야기한다.

[0476] 본 발명에 따른 치료는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여에 의한 것이다.

[0477] 환자에 투여된 5-MeO-DMT는 휴지 상태 네트워크 내부 및/또는 그 네트워크 간에 확립된 기능적 연결성 패턴을 방해한다. 이러한 방해는 네트워크가 재연결됨에 따라 병리적으로 잘못-연결된 연결의 재설정을 야기한다. 새롭고 건강한 기능적 연결이 지속적인 효과와 함께 확립된다.

[0478] 따라서, 본 발명에 따르면, 본원에 기재된 바와 같은 요법에 의해 이러한 네트워크에 영향을 미치는 것은 사회적/감정적 위축 또는 격리의 개선을 야기할 것이고, 치료된 환자가 정신 장애 또는 신경계 장애를 앓고 있는 경우, 해당 장애의 개선을 또한 야기할 것이며; 치료된 환자가 수면 장애, 예를 들어, 불면증을 앓고 있는 경우, 수면 장애, 예를 들어, 불면증의 개선을 또한 야기할 것이다.

[0479] 사회적/감정적 위축 또는 격리를 앓고 있는 환자에서 5-MeO-DMT의 임상적 적용을 추가로 뒷받침하기 위해, 발명자들은 정신 질환으로 인해 치료된 환자에서의 5-MeO-DMT의 사용과 관련된 임상 데이터를 평가하고, 전형적으로 기타 장애를 갖는 환자에서도 관찰되는 사회적/감정적 위축 또는 격리의 특정 개선에 주목하였다.

[0480] 이 데이터는 치료 저항성 우울증 (TRD; 아래의 실시예 섹션을 또한 참고)으로 진단된 환자의 치료에서의 5-MeO-DMT의 사용을 조사하는 최근 완료된 임상 시험으로부터 유래한다. TRD는 특이적인 병태이지만, 발명자들은 아래에 상세히 논의된 바와 같이, 시험에서 이루어진 특정 임상 관찰이 사회적/감정적 위축 또는 격리와 연관된 기타 병태에 대한 치료법을 고안하는 데 관련이 있다는 것을 확인하였다.

[0481] 임상 시험에서, 5-MeO-DMT는 흡입을 통해 투여되었다 (아래의 실시예 섹션에서 더 상세히 기재되어 있음). 환자는 상이한 그룹으로 배정되었다. 본 발명의 맥락에서, 단일 12 mg의 용량을 제공받은 그룹, 및 환자-보고된 환각 경험의 세기에 따라 구동된, 단일 일 내에 다중의 용량 단계적 확대의 용량 (6 mg, 12 mg 및 18 mg)을 허용하는 하루-중 개별화된 투약 양생법 (IDR)을 겪은 그룹이 관심사이다.

[0482] 수집된 데이터는 몽고메리-오스버그 우울증 평가 척도 (MADRS) 및 간략한 정신과적 등급화 척도 (BPRS)를 포함한 여러 척도에 대한 치료된 환자의 평가를 포함한다. 이 시험의 초점은 전체 MADRS 점수의 개선을 통해 치료 효능을 입증하는 것이었지만, 발명자들은 다양한 등급화 척도를 포함하는 항목에 초점을 맞추었고, 사회적/감정적 위축 또는 격리와 관련된 항목과 같은 특정 하위점수 항목은 사회적/감정적 위축 또는 격리가 기본 모드 네트워크, 현저성, 등쪽 주의, 육체운동 및 시각적 네트워크 내부 및/또는 그 네트워크 간의 유사하게 변경된 기능적 연결성을 기반으로 하는 다른 조건에 관련이 있다는 점에 주목하였다.

[0483] 동원된 코호트 내의 다중 환자가 유의한 개선을 보였으며, 이는 5-MeO-DMT가 이러한 증상을 나타내는 환자를 치료하는데 적합한 화합물이라는 발명자의 발견을 확인시켜주는 결과이다.

[0484] 보다 특히, 5-MeO-DMT의 투여에 의해 치료될 수 있는 양태는 사회적/감정적 위축 또는 격리, 특히 무쾌감증, 감정적 위축 및/또는 정서적 둔마이다. 추가로 치료되는 양태는 사회적 참여 감소이다. 5-MeO-DMT를 환자에 투여하여, 상기 환자에서 사회적/감정적 위축 또는 격리, 특히, 무쾌감증, 감정적 위축 및/또는 정서적 둔마를 감소시키거나 제거할 수 있다. 게다가, 사회적 참여 감소가 개선되며, 즉 이는 감소되거나 제거된다.

[0485] 사회적/감정적 위축 또는 격리와 특히 관련이 있는 MADRS 척도 항목 "**감각 불능**"은 주변 환경 또는 일반적으로 즐거움을 주는 활동에 대한 흥미가 감소한 주관적인 경험을 나타낸다. 상황 또는 사람에게 적절한 감정으로 반응하는 능력이 감소된다.

[0486] 0의 점수는 주변 환경 및 다른 사람에 대한 정상적인 흥미를 나타내고, 2의 점수는 평소의 관심사항에 재미를 느끼는 능력이 감소했음을 나타낸다. 4의 점수는 주변 환경에 대한 흥미를 상실하고 친구 및 지인에 대한 느낌을 상실한 경우에 부여된다. 6의 점수는 감정적으로 마비되고, 분노, 슬픔 또는 즐거움의 감각 불능 그리고 가까운 친척 및 친구에 대한 느낌이 완전히 없거나 심지어 고통스러울 정도로 없는 경험을 반영한다.

[0487] 개별화된 투약 양생법을 제공받은 연구 그룹에서, 모든 8 명의 환자에 걸쳐 MADRS 항목 "감각 불능"에 대한 집계 점수는 기준선에서 36이었다. 2 시간 후에, 이는 12로 감소되었으며, 이는 24 점 또는 67%의 개선에 상응한다. 치료 후 1 일차째에, 이는 2로 감소되었으며, 이는 34 점 또는 94%의 개선에 상응한다. 치료 후 7 일차째에, 이는 6으로 감소되었으며, 이는 30 점 또는 83%의 개선에 상응한다.

[0488] 12 mg 그룹에서, 모든 4 명의 환자에 걸쳐 MADRS 항목 "감각 불능"의 집계 점수는 기준선에서 16이었다. 2 시간

후에, 이는 9로 감소되었으며, 이는 7 점 또는 44%의 개선에 상응한다. 치료 후 1 일차째에, 이는 1로 감소되었으며, 이는 15 점 또는 94%의 개선에 상응한다. 치료 후 7 일차째에, 이는 1로 감소되었으며, 이는 15 점 또는 94%의 개선에 상응한다.

[0489] 사회적/감정적 위축 또는 격리와 특히 관련이 있는 BPRS 척도 항목은 "**감정적 위축**" 및 "**둔화된 정서**"이다.

[0490] BPRS 항목 "**감정적 위축**"은 면접 상황 동안에 환자가 감정적으로 관계를 맺는 능력의 결핍과 관련이 있다. 가능한 점수는 다음과 같다:

[0491] 1 - 감정적 위축 없음.

[0492] 2 - 매우 경미함. 가끔 상호적인 논평을 하지 않거나, 가끔씩 몰두해 있는 것처럼 보이거나, 어색한 방식으로 미소를 짓는 것에 의해 나타나는 감정적 참여의 결여가 있지만, 대부분의 시간 동안 자발적으로 면접관과 교류함.

[0493] 3 - 경미함. 눈에 띄게 상호적인 논평을 하지 않거나, 몰두해 있는 것처럼 보이거나, 따뜻함이 결여되는 것에 의해 나타나는 감정적 참여의 결여가 있지만, 면접관이 접근하면 응답함.

[0494] 4 - 중등도. 대상체가 자세한 응답을 하지 않거나, 눈을 마주치지 못하거나, 면접관이 듣고 있는지 신경 쓰지 않는 것처럼 보이거나, 정신병적 내용에 몰두할 수 있기 때문에 면접 중에 감정적 접촉이 많이 존재하지 않음.

[0495] 5 - 중등도의 중증. "4"와 동일하지만, 면접의 대부분 동안 감정적 접촉이 존재하지 않음.

[0496] 6 - 중증. 감정적 참여를 적극적으로 회피함. 자주 무반응이거나, 예/아니오의 답변으로 응답함 (단순히 박해 망상 때문은 아님). 최소한의 영향으로만 응답함.

[0497] 7 - 극도로 중증. 지속적으로 감정적 참여를 회피함, 무반응이거나, 예/아니오의 답변으로 응답함 (단순히 박해 망상 때문은 아님). 면접 동안에 자리를 떠나거나 전혀 응답하지 않음.

[0498] BPRS 항목 "감정적 위축"에 대한 집계 점수는 기준선에서 13이었다. 3 시간 후에, 이는 8로 감소되었으며, 이는 5 점 또는 38%의 개선에 상응한다. 치료 후 1 일차째에, 이는 8로 감소되었으며, 이는 5 점 또는 38%의 개선에 상응한다. 치료 후 7 일차째에, 이는 8로 감소되었으며, 이는 5 점 또는 38%의 개선에 상응한다.

[0499] 12 mg 그룹에서, BPRS 항목 "감정적 위축"에 대한 집계 점수는 기준선에서 13이었다. 3 시간 후에, 이는 11로 감소되었으며, 이는 2 점 또는 15%의 개선에 상응한다. 치료 후 1 일째차에, 이는 8로 감소되었으며, 이는 5 점 또는 38%의 개선에 상응한다. 치료 후 7 일차째에, 이는 6으로 감소되었으며, 이는 7 점 또는 54%의 개선에 상응한다.

[0500] BPRS 항목 "**둔화된 정서**"는 얼굴, 음성 및 몸짓의 감정적 표현의 제한된 범위뿐만 아니라 괴로운 주제를 논의할 때에도 현저한 무관심 또는 무미건조함에 관한 것이다. 가능한 점수는 다음과 같다:

[0501] 1 - 둔화된 정서 없음.

[0502] 2 - 매우 경미함. 감정적 범위가 약간 가라앉아있거나 내성적이지만, 정상 한계 내에 있는 적절한 얼굴 표정 및 음성의 톤을 보임.

[0503] 3 - 경미함. 감정적 범위가 전반적으로 줄어들거나, 가라앉아있거나 내성적이며, 자발적이고 적절한 감정적 반응이 많지 않음. 음성 톤이 약간 단조로움.

[0504] 4 - 중등도. 감정 범위가 눈에 띄게 줄어들거나, 환자가 감정을 나타내지 않거나, 미소 짓지 않거나, 드물게만 괴로운 주제에 반응함. 음성 톤이 단조롭거나 자발적인 움직임이 눈에 띄게 감소함. 감정 또는 몸짓을 표현한 후 보통 둔화된 정서로 돌아감.

[0505] 5 - 중등도의 중증. 감정적 범위가 매우 줄어들거고, 환자가 감정을 나타내지 않거나, 미소 짓지 않거나, 최소한으로만 괴로운 주제에 반응하고, 몸짓이 거의 없으며, 얼굴 표정이 자주 바뀌지 않음. 음성 톤이 대부분 단조로움.

[0506] 6 - 중증. 감정적 범위 또는 표현이 매우 적음. 대부분 시간 동안 말과 몸짓이 기계적이다. 얼굴 표정이 변하지 않다. 대부분 시간 동안 음성 톤이 단조로움.

[0507] 7 - 극도로 중증. 감정적 범위 또는 표현력이 거의 없고, 움직임이 경직됨. 항상 음성 톤이 단조로움.

[0508] BPRS 항목 "둔화된 정서"에 대한 집계 점수는 기준선에서 15였다. 3 시간 후에, 이는 11로 감소되었으며, 이는 4 점 또는 27%의 개선에 상응한다. 치료 후 1 일차째에, 이는 8로 감소되었으며, 이는 7 점 또는 47%의 개선에 상응한다. 치료 후 7 일차째에, 이는 8로 감소되었으며, 이는 7 점 또는 47%의 개선에 상응한다.

[0509] 12 mg 그룹에서, BPRS 항목 "둔화된 정서"에 대한 집계 점수는 기준선에서 11이었다. 3 시간 후에, 이는 8로 감소되었으며, 이는 3 점 또는 27%의 개선에 상응한다. 치료 후 1 일차째에, 이는 6으로 감소되었으며, 이는 5 점 또는 45%의 개선에 상응한다. 치료 후 7 일차째에, 이는 5로 감소되었으며, 이는 6 점 또는 55%의 개선에 상응한다.

[0510] 따라서, 사회적/감정적 위축 또는 격리와 특히 관련이 있는 척도 항목, 즉, "감각 불능" (MADRS), "감정적 위축" (BPRS) 및 "둔화된 정서" (BPRS)의 점수가 현저히 개선된다. 본 발명자들은 5-MeO-DMT가 환자, 특히 정신 장애 또는 신경계 장애 또는 수면 장애, 예를 들어, 불면증을 앓고 있는 환자의 사회적/감정적 위축 또는 격리를 치료하는 데 사용될 수 있다고 결론내렸다.

[0511] 결과적으로, 본 발명에 따르면, 사회적/감정적 위축 또는 격리를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 치료하면 사회적/감정적 위축 또는 격리를 감소시키거나 제거한다.

[0512] **부정적 사고**

[0513] 비관주의, 무가치함의 느낌, 무력감 및 절망감의 느낌, 및 병적학적이거나 과도하거나 부적절한 죄책감의 느낌과 같은 증상은 부정적 사고로서 여기서 함께 클러스터링된다.

[0514] 무력감 및 절망감의 느낌 (단순히 무력감 및 절망감으로서 또한 지칭됨)은 미래에 대한 비관주의 또는 우울함, 대처 불능 또는 제어 상실감의 주관적인 감각을 특징으로 한다. 환자가 이러한 느낌을 갖지 않는 경우, 무력감 및 절망감은 없다. 가끔 평소처럼 대처할 수 없다는 가벼운 느낌 또는 비관주의의 경우, 무력감 및 절망감은 경미하거나; 환자가 종종 대처할 수 없다고 느끼거나 때때로 해소되는 유의한 무력감 또는 절망감의 느낌을 갖는 경우 중등도이거나; 현저하고 지속적인 비관주의, 무력감 또는 절망감의 느낌이 있는 경우 중증이다.

[0515] 무가치함의 느낌 (단순히 무가치함으로서 또한 지칭됨)은 자기-가치 또는 자존감이 감소하였다는 주관적인 감각 또는 생각을 특징으로 한다. 환자가 이러한 느낌을 갖지 않는 경우, 무가치함이 없다. 이들은 경미하거나, 즉, 자존감이 약간 감소하거나; 중등도이거나, 즉, 무가치하다는 생각이 약간 있고 자존감이 감소하거나; 증증이다, 즉, 현저하거나, 광범위하거나, 지속적인 무가치함의 느낌, 예컨대, 다른 사람들이 자신 없이 더 잘 지내고 있다고 느끼고, 긍정적인 속성을 인식할 수 없다.

[0516] 죄책감의 느낌 (단순히 죄책감으로서 또한 지칭됨)은 실제 또는 상상의 과거 실수에 대한 자책, 실패 또는 후회의 주관적인 감각을 특징으로 한다. 환자가 이러한 느낌을 갖지 않는 경우, 죄책감이 없다. 자존감이 약간 감소하거나 자기-비판이 증가한 경우에는 이들은 경미하거나; 실패, 자기-비판, 대처 불능 또는 과거 실패와 다른 사람에게 미치는 영향에 대한 반추에 대한 유의한 생각의 경우 중등도이거나; 과도하다고 인식할 수 있거나; 현저하고, 광범위하거나, 지속적인 죄책감, 예컨대, 처벌받을 만하다는 느낌의 경우 중증이거나; 또는 과도한 것으로 명확하게 인식하지 못한다.

[0517] 부정적 사고는 정신 장애 또는 신경계 장애 또는 일부 기타 의학적 병태와 연관될 수 있다.

[0518] 부정적 사고로 이어지거나 이와 연관된 정신 또는 신경계 장애는 우울 에피소드로 특징지어지는 장애, 예를 들어, 주요 우울 장애 (MDD), 양극성 장애 (BD), 예컨대, 양극성 I 장애 및 양극성 II 장애, 산후 우울증 (PPD), 계절성 정서 장애 및 지속성 우울 장애; 불안 장애, 예를 들어, 범불안 장애 (GAD) 및 사회 불안 장애 (SAD); 강박 및 관련 장애, 예를 들어, 강박 장애 (OCD) 및 신체 이형 장애 (BDD); 외상 후 스트레스 장애 (PTSD); 통증 장애, 예를 들어, 만성 통증; 향정신성 물질 사용으로 인한 정신 및 행동 장애, 예를 들어, 물질 사용 장애 (SUD); 정신병적 장애, 예를 들어, 정신분열증; 치매, 예를 들어, 알츠하이머 치매 (AD); 섭식 장애; 주의력 결핍 과잉행동 장애 (ADHD); 인격 장애, 예를 들어, 분열형 인격 장애 및 경계성 인격 장애 (BPD)를 포함한다.

[0519] 부정적 사고는 수면 장애, 예를 들어, 불면증을 앓고 있는 환자에서 또한 발생할 수 있다.

[0520] 부정적 사고는 외상성 뇌 손상 (TBI)을 포함한 연관 정신 또는 신경계 병태로 이어지는 의학적 건강 병태를 앓고 있는 환자에서 또한 발생할 수 있다.

[0521] **부정적 사고의 측정**

[0522] 무가치함; 무력감 및 절망감, 및 죄책감과 같은 부정적 사고 또는 이의 개별적인 양태는 설문지 또는 척도와 같

은 상이한 도구에 의해 평가될 수 있다.

[0523] 설문지는 환자 자신, 간병인 또는 설문지를 시행하는 임상의에 의해 이루어진 관찰에 기반하여 환자의 정신 상태를 평가한다. 환자가 특정 정신 또는 신경계 장애를 앓고 있는지 평가하는 데 사용되는 설문지는 부정적 사고와 관련된 항목을 포함할 수 있다.

[0524] 부정적 사고의 관련 양태를 평가하는 도구에는 예를 들어, 상태 수치심 및 죄책감 척도 (SSGS), 긍정적 및 부정적 정서 일정 - 확장 형태 (PANAS-X) 또는 상태 희망 척도 (SHS)를 포함한다.

[0525] 상태 수치심 및 죄책감 척도 (SSGS)는 순간적 (상태) 수치심의 느낌 및 죄책감 경험의 자기-등급화 척도이다. 이는 2 개의 하위척도인 수치심 및 죄책감 하위척도를 포함한다. 수치심 하위척도는 1, 3, 5, 7, 9 항목을 포함한다. 죄책감 하위척도는 2, 4, 6, 8, 10 항목을 포함한다. 모든 항목은 긍정적인 방향으로 스코어링되며, 5-점 리커트 척도로 등급화된다. 이는 환자가 지금 어떻게 느끼고 있는지 설명할 수 있거나 설명할 수 없는 일부 진술을 함유한다. 점수가 높을수록 수치심 또는 죄책감의 더 강렬한 느낌을 나타낸다.

[0526] 긍정적 및 부정적 정서 일정 - 확장된 형태 (PANAS-X)는 PANAS의 60-항목의 확장된 버전이다. PANAS-X는 하기 11 개의 구체적인 정서를 측정한다: 두려움, 슬픔, 죄책감, 적대감, 수줍음, 피로, 놀라움, 유쾌함, 자기 확신, 주의력 및 평온함. 따라서, PANAS-X는 2 개의 상이한 수준에서 기분 측정을 제공한다. 기본적인 부정적 감정 척도는 두려움, 적대감, 죄책감 및 슬픔이고, 죄책감 척도는 하기 6 개의 항목을 포함한다: 죄책감, 부끄러움, 비난받을 만함, 자신에게 화가 남, 자기 혐오감, 자신에게 불만족스러움. 각각의 답변은 1= 매우 약간 또는 전혀 없음; 2= 약간; 3= 적당히; 4= 꽤 많이; 또는 5= 극도로로서 스코어링되어야 한다. 그러나, 더 심각한 시간 제약에 직면한 조사자는 이들의 조사에 가장 관련성이 높은 척도만 선택하여 평가할 수 있다.

[0527] 더 강렬한 죄책감의 느낌은 죄책감 척도에서 더 높은 점수에 의해 반영된다.

[0528] PANAS-X는 간단하고 관리하기 쉽다. 대부분의 대상체는 전체 60-항목의 일정을 10 분 이내에 완료한다. 이 척도는 상이한 느낌 및 감정을 설명하는 다수의 단어 및 구문으로 이루어져 있다. 환자가 지난 몇 주 동안 어느 정도로 이런 식으로 느꼈는지 표시해야 하지만, PANAS-X 척도에 대한 특질 점수는 "현재 순간", "오늘", "지난 며칠" 동안을 포함하여 시간이 지나도 안정적이라는 사실이 밝혀졌으며, 이는 적절한 더 짧은 회상 기간을 적용할 수 있음을 나타낸다.

[0529] 상태 희망 척도 (SHS)에는 응답자가 "바로 지금" 어떤지에 관하여 스스로 설명하는 3 개의 기관 및 3 개의 경로 항목을 갖는다. 기관 하위척도 점수는 원하는 목표에 도달하기 위해 자신의 경로를 사용할 수 있는 인식된 능력과 관련된 2, 4 및 6 항목을 합산하여 도출되며; 경로 하위척도 점수는 목표를 달성하기 위한 가능한 방식을 식별하는 데 사용되는 사고와 관련된 항목 1, 3 및 5를 더함으로써 도출된다. 총 상태 희망 척도 점수는 3 개의 기관 및 3 개의 경로 항목을 합산함으로써 도출된다. 점수는 낮게는 6부터 높게는 48까지의 범위일 수 있으며, 여기서 이 척도에서 더 높은 점수는 더 높은 희망을 반영한다.

[0530] 부정적 사고 또는 이의 양태는 HAM-D, MADRS, BPRS 또는 BDRS와 같은 다른 척도에 또한 반영되며, 여기서 이의 관련 항목은 부정적 사고 또는 이의 양태를 평가하는 데 흔히 적용가능할 수 있다.

[0531] **휴지 상태 네트워크 및 부정적 사고**

[0532] 뇌 과정은 기능적 자기 공명 영상 (fMRI)에 의해 연구될 수 있다. 뇌 활동은 혈류와 연관되어 있으며, 상이한 뇌 영역 간의 자발적인 혈중 산소 수준 의존적 (BOLD) 신호 변동의 시간적 상관관계를 측정할 수 있다.

[0533] 뇌의 기능적 영상은 몇 분의 과정에 걸쳐 획득된다. 뇌 전체에 걸쳐 저-주파 BOLD 신호 진동의 패턴이 관찰된다. 이 자발적 신호의 분해는 상관된 그리고 반-상관된 변동을 갖는 분산된 영역을 보여준다.

[0534] 이러한 방식으로, 휴지-상태 fMRI를 사용하여, 대-규모 기능적 네트워크, 소위 임의의 명확한 인식 작업의 부재하의 (즉, 휴지 시) 조정된 활동을 보이는 공간적으로 구별되는 뇌 영역의 집합인 휴지-상태 네트워크 (RSN)를 특성화할 수 있다. 일관된 신호 변동의 패턴을 갖는 뇌 영역의 네트워크를 특성화하는 관찰된 패턴을 휴지-상태 네트워크 (RSN)라고 한다.

[0535] 상이한 휴지 상태 네트워크는 주로 작업 fMRI 실험에서 보이는 휴지 상태 네트워크 및 활성화 패턴 간의 공간적 유사성에 기초하여 식별되고 명명된다.

[0536] 따라서, 휴지-상태 fMRI를 사용하여, 뇌의 내재적 기능적 조직을 평가할 수 있다. 휴지-상태 네트워크는 주의, 기억, 인지 제어, 기본 모드, 운동 및 감각 시스템의 양태에 대해 특성화되었다.

[0537] RSN은 복잡한 뇌 기능의 다양한 양태를 담당하는 것으로 나타났으며, 이러한 연결성 네트워크는 다양한 질환 상태에서 저하되는 것으로 밝혀졌다. 특정 형태의 부정적 사고를 포함하는 이러한 질환 상태는 특이적인 휴지 상태 네트워크 내에서 및/또는 하나 이상의 추가적인 휴지 상태 네트워크의 하나 이상의 영역 간의 기능적 연결성이 변경되는 것과 연관되어 있다.

[0538] 주요 우울 장애 (MDD)는 광범위하게 부정적인 감정의 높은 수준, 및 긍정적인 감정의 낮은 수준을 특징으로 하는 장애이다. 더 구체적으로, 희망과 같은 긍정적인 감정의 수준이 낮아지면 절망감의 수준이 높아지고 죄책감과 같은 부정적인 감정의 수준이 높아짐을 의미한다. MDD는 rs-fMRI의 분야에서 연구의 초점이 되었으며, MDD는 광범위한 네트워크 기능장애를 특징으로 하는 장애임을 나타낸다. 이 기능장애는 주로 감정 조절과 관련된 네트워크 및 영역에서 발견되었다. 여기에는 기본 모드 네트워크 (DMN), 현저성 네트워크, 정서 네트워크 및 전두엽 피질을 포함한다. 따라서, 부정적 사고의 상이한 양태는 비정상적인 휴지 상태 네트워크와 연관될 수 있다.

[0539] 반복적인 부정적 사고 (RNT)를 갖는 환자에 대해, 좌측 실행 제어 네트워크 및 전방 현저성 네트워크와 배쪽 기본 모드 네트워크와의 변경된 연결성을 포함하여 휴지 상태 네트워크에서 기능장애 연결성이 또한 보고되었다.

[0540] 따라서, 부정적 사고를 앓고 있는 환자는 건강하고 연령-매칭된 대조군과 비교했을 때 휴지 상태 네트워크 내부 및/또는 그 네트워크 간의 기능적 연결성의 변경을 보여준다. 변경은 적어도 기본 모드 네트워크, 실행 제어 네트워크, 현저성 네트워크, 정서 네트워크, 및 전-전두엽 피질 내부 및/또는 이들 사이에서 관찰된다.

[0541] 많은 경우에, 부정적 사고에 관여된 RSN은 정신 또는 신경계 장애, 예컨대, 우울 에피소드로 특징지어지는 장애, 예를 들어, 주요 우울 장애 (MDD), 양극성 장애 (BD), 예컨대, 양극성 I 장애 및 양극성 II 장애, 산후 우울증 (PPD), 계절성 정서 장애 및 지속성 우울 장애; 불안 장애, 예를 들어, 범불안 장애 (GAD) 및 사회 불안 장애 (SAD); 강박 및 관련 장애, 예를 들어, 강박 장애 (OCD) 및 신체 이형 장애 (BDD); 외상 후 스트레스 장애 (PTSD); 통증 장애, 예를 들어, 만성 통증; 향정신성 물질 사용으로 인한 정신 및 행동 장애, 예를 들어, 물질 사용 장애 (SUD); 정신병적 장애, 예를 들어, 정신분열증; 치매, 예를 들어, 알츠하이머 치매 (AD); 섭식 장애; 주의력 결핍 과잉행동 장애 (ADHD); 인격 장애, 예를 들어, 분열형 인격 장애 및 경계성 인격 장애 (BPD)에 의해 영향을 받는다.

[0542] 부정적 사고에 관여된 휴지 상태 네트워크는 외상성 뇌 손상 (TBI)과 같은 특정 의학적 건강 병태의 결과인 정신 또는 신경계 병태에 의해 또한 영향을 받는다.

[0543] 부정적 사고에 관연된 휴지 상태 네트워크는 수면 장애, 예를 들어, 불면증에 의해 또한 영향을 받는다. 사실, 부정적 사고 및 수면의 장해는 상관관계가 있다.

[0544] **부정적 사고 및 정신 또는 신경계 장애의 치료**

[0545] 본 발명에 따르면, 정신 장애 또는 신경계 장애를 앓고 있는 환자에서 발생하는 부정적 사고를 치료할 수 있다. 게다가, 수면 장애, 예를 들어, 불면증을 앓고 있는 환자에서 발생하는 부정적 사고를 치료할 수 있다.

[0546] 위에 상세히 설명한 바와 같이 다른 병태와 연관된 부정적 사고를 앓고 있는 환자에서, 본 발명에 따른 부정적 사고의 치료는 부정적 사고와 연관된 병태의 개선을 야기한다.

[0547] 본 발명에 따른 치료는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여에 의한 것이다.

[0548] 환자에 투여된 5-MeO-DMT는 휴지 상태 네트워크 내부 및/또는 그 네트워크 간에 확립된 기능적 연결성 패턴을 방해한다. 이러한 방해는 네트워크가 재연결됨에 따라 병리적으로 잘못-연결된 연결의 재설정을 야기한다. 새롭고 건강한 기능적 연결이 지속적인 효과와 함께 확립된다.

[0549] 따라서, 본 발명에 따르면, 본원에 기재된 바와 같은 요법에 의해 이러한 네트워크에 영향을 미치는 것은 부정적 사고의 개선을 야기할 것이고, 치료된 환자가 정신 장애 또는 신경계 장애를 앓고 있는 경우, 해당 장애의 개선을 또한 야기할 것이며; 치료된 환자가 수면 장애, 예를 들어, 불면증을 앓고 있는 경우, 수면 장애, 예를 들어, 불면증의 개선을 또한 야기할 것이다.

[0550] 부정적 사고를 앓고 있는 환자에서 5-MeO-DMT의 임상적 적용을 추가로 뒷받침하기 위해, 발명자들은 정신 질환으로 인해 치료된 환자에서의 5-MeO-DMT의 사용과 관련된 임상 데이터를 평가하고, 전형적으로 기타 장애를 갖는 환자에서도 관찰되는 부정적 사고의 특정 개선에 주목하였다.

[0551] 이 데이터는 치료 저항성 우울증 (TRD; 아래의 실시예 섹션을 또한 참고)으로 진단된 환자의 치료에서의 5-MeO-DMT의 사용을 조사하는 최근 완료된 임상 시험으로부터 유래한다. TRD는 특이적인 병태이지만, 발명자들은 아래

에 상세히 논의된 바와 같이, 시험에서 이루어진 특정 임상 관찰이 부정적 사고와 연관된 기타 병태에 대한 치료법을 고안하는 데 관련이 있다는 것을 확인하였다.

[0552] 임상 시험에서, 5-MeO-DMT는 흡입을 통해 투여되었다 (아래의 실시예 섹션에서 더 상세히 기재되어 있음). 환자는 상이한 그룹으로 배정되었다. 본 발명의 맥락에서, 단일 12 mg의 용량을 제공받은 그룹, 및 환자-보고된 환각 경험의 세기에 따라 구동된, 단일 일 내에 다중의 용량 단계적 확대의 용량 (6 mg, 12 mg 및 18 mg)을 허용하는 하루-중 개별화된 투약 양생법 (IDR)을 겪은 그룹이 관심사이다.

[0553] 수집된 데이터는 몽고메리-오스버그 우울증 평가 척도 (MADRS) 및 간략한 정신과적 등급화 척도 (BPRS)를 포함한 여러 척도에 대한 치료된 환자의 평가를 포함한다. 이 시험의 초점은 전체 MADRS 점수의 개선을 통해 치료 효능을 입증하는 것이었지만, 발명자들은 다양한 등급화 척도를 포함하는 항목에 초점을 맞추었고, 부정적 사고와 관련된 항목과 같은 특정 하위점수 항목은 부정적 사고가 기본 모드 네트워크, 실행 제어 네트워크, 현저성 네트워크, 정서 네트워크 및 전전두엽 피질 내부 및/또는 그 간의 유사하게 변경된 기능적 연결성을 기반으로 하는 다른 조건에 관련이 있다는 점에 주목하였다.

[0554] 동원된 코호트 내의 다중 환자가 유의한 개선을 보였으며, 이는 5-MeO-DMT가 이러한 증상을 나타내는 환자를 치료하는데 적합한 화합물이라는 발명자의 발견을 확인시켜주는 결과이다.

[0555] 보다 특히, 5-MeO-DMT의 투여에 의해 치료될 수 있는 양태는 부정적 사고, 특히 무가치함의 느낌, 무력감 및 절망감, 및/또는 죄책감이다. 5-MeO-DMT를 환자에 투여하여, 상기 환자에서의 부정적 사고, 특히 무가치함의 느낌, 무력감 및 절망감, 및/또는 죄책감을 감소시키거나 제거할 수 있다.

[0556] 부정적 사고와 특히 관련이 있는 MADRS 척도 항목은 "비관적 생각"이며, 이는 죄책감, 열등감, 자책, 죄악, 후회 및 파멸의 생각을 나타낸다.

[0557] 비관적 생각이 없는 경우 0의 점수가 부여된다. 실패, 자책 또는 자기 비하의 생각이 변동하는 경우 점수는 2이다. 점수는 지속적인 자기 비난, 또는 확실하지만 여전히 합리적인 죄책감 또는 죄에 대한 생각뿐만 아니라 환자가 미래에 대해 점점 더 비관적이 되는 것을 의미한다. 파멸, 후회 또는 구원받을 수 없는 죄에 대한 망상 및 터무니없고 흔들리지 않는 자기 비난의 경우 6의 점수가 부여된다.

[0558] 개별화된 투약 양생법을 제공받은 연구 그룹에서, 모든 8 명의 환자에 걸친 MADRS 항목 "비관적 생각"의 집계 점수는 기준선에서 28이었다.

[0559] 2 시간 후에, 이는 7로 감소되었으며, 이는 21 점 또는 75%의 개선에 상응한다. 치료 후 1 일차째에, 이는 4로 감소하였으며, 이는 24 점 또는 86%의 개선에 상응한다. 치료 후 7 일차째에, 이는 3으로 감소하였으며, 이는 25 점 또는 89%의 개선에 상응한다.

[0560] 12 mg 그룹에서, 모든 4 명의 환자에 걸쳐 MADRS 항목 "비관적 생각"의 집계 점수는 기준선에서 16이었다. 2 시간 후에, 이는 8로 감소되었으며, 이는 8 점 또는 50%의 개선에 상응한다. 치료 후 1 일차째에, 이는 7로 감소되었으며, 이는 9 점 또는 56%의 개선에 상응한다.

[0561] 치료 후 7 일차째에, 이는 8로 감소되었으며, 이는 8 점 또는 50%의 개선에 상응한다.

[0562] 부정적 사고와 특히 관련이 있는 BPRS 항목은 "죄책감의 느낌"이다. 이 항목은 과거 행동에 대한 과도한 우려 또는 후회에 관한 것이다. 가능한 점수는 다음과 같다:

[0563] 1 - 죄책감의 느낌 없음.

[0564] 2 - 매우 경미함. 누군가 또는 무언가에 실패한 것에 대해 우려하지만, 몰두하지는 않음. 생각을 다른 문제로 쉽게 옮길 수 있음.

[0565] 3 - 경미함. 누군가 또는 무언가에 실패한 것에 대해 약간의 몰두와 함께 우려함. 다른 사람에게 죄책감을 표하는 경향이 있음.

[0566] 4 - 중등도. 죄책감, 잘못한 것, 무언가를 하거나 하지 않음으로써 다른 사람을 다치게 한 것에 대한 과도한 몰두가 있지만, 다른 것에 쉽게 주의를 돌릴 수 있음.

[0567] 5 - 중등도의 중증. 누군가 또는 무언가에 실패한 것에 대한 죄책감에 몰두하면 다른 것에 주의를 돌릴 수 있지만, 큰 노력이 필요함. 망상적이지 않음.

[0568] 6 - 중증; 망상적 죄책감 또는 상황에 비해 매우 지나친 비이성적인 자책. 중등도 몰두가 존재함.

[0569] 7 - 극도로 중증. 망상적인 죄책감 또는 상황에 비해 심하게 지나친 비이성적인 자책. 대상체는 죄책감에 매우 사로잡혀 있으며, 다른 사람에게 털어놓거나 망상에 따라 행동할 가능성이 있음.

[0570] 개별화된 투약 양생법을 제공받은 연구 그룹에서, 모든 8 명의 환자에 걸친 BPRS 항목 "죄책감의 느낌"의 집계 점수는 기준선에서 34였다.

[0571] 3 시간 후에, 이는 14로 감소되었으며, 이는 20 점 또는 59%의 개선에 상응한다. 치료 후 1 일차째에, 이는 11로 감소하였으며, 이는 23 점 또는 68%의 개선에 상응한다. 치료 후 7 일차째에, 이는 10으로 감소하였으며, 이는 24 점 또는 71%의 개선에 상응한다.

[0572] 12 mg 그룹에서, 모든 4 명의 환자에 걸쳐 BPRS 항목 "죄책감의 느낌"의 집계 점수는 기준선에서 18이었다.

[0573] 3 시간 후에, 이는 9로 감소되었으며, 이는 9 점 또는 50%의 개선에 상응한다. 치료 후 1 일차째에, 이는 5로 감소하였으며, 이는 13 점 또는 72%의 개선에 상응한다. 치료 후 7 일차째에, 이는 5로 감소하였으며, 이는 13 점 또는 72%의 개선에 상응한다.

[0574] 따라서, 부정적 사고와 특히 관련이 있는 MADRS 척도 항목인 "비관적 생각"의 점수가 현저히 개선되었고, BPRS 항목인 "죄책감의 느낌"의 점수도 개선되었다. 발명자들은 5-MeO-DMT가 환자, 특히 정신 장애 또는 신경계 장애 또는 수면 장애, 예를 들어, 불면증을 또한 앓고 있는 환자의 부정적 사고를 치료하는 데 사용될 수 있다고 결론지었다.

[0575] 결과적으로, 본 발명에 따르면, 부정적 사고를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 치료하면 부정적 사고를 감소시키거나 제거한다.

[0576] **모성 기능**

[0577] 위의 내용 외에도, 발명자들은 본원에 정의된 바와 같은 정신 또는 신경계 장애, 특히, 수면 장애, 인지 기능장애, 불안, 정신운동 지연, 사회적/감정적 위축 및 부정적 사고으로부터 선택된 하나 이상의 증상을 수반하는 장애가 모성 기능을 손상시킨다고 생각한다. 사실, 나열된 증상 각각은 모성 기능을 손상시킬 잠재력이 있다 (따라서 독립적으로 치료할 가치가 있음).

[0578] 특히 출산 후 첫해는 어머니 및 아이 둘 모두에게 중요한 시기이다. 대부분의 경우에, 어머니는 주요 보호자이므로 영아 돌봄 작업과 관련된 대부분의 업무를 담당한다.

[0579] 모성 기능은 영아(들)와의 상호작용뿐만 아니라 모성 자기-돌봄과 관련된 모성 역량의 양태를 포함한다.

[0580] 모성의 감정적 양태를 포함한 모성 기능은 또한 아이의 발달에 중요하다. 사실, 출생 후 1 년 내의 어머니-아이 상호작용의 질은 영아 발달에 영향을 미친다. 높은 수준의 모성 기능은 긍정적인 영아 발달 결과와 상관관계가 있을 가능성이 있다. 마찬가지로, 산후 기간의 기능 장해는 최적의 영아 발달을 방해할 수 있다.

[0581] 바킨 모성 기능 지수 (BIMF)는 출산 후 1 년 내의 기능을 측정하도록 설계되었다. BIMF는 기능에 대한 20-항목의 자기-보고식 측정이다. 각각의 항목에는 0 내지 6의 점수가 부여되어, 최대 총 점수는 120이다. 점수가 높을수록, 모성 기능이 더 나은 것으로 등급화된다.

[0582] BIMF는 산후 기간 동안 어머니의 주요 기능적 도메인을 다음과 같이 식별한다: 자기-돌봄, 영아 돌봄, 모자 상호작용, 어머니의 정신심리적 안녕, 사회적 지원, 관리 및 적응.

[0583] 95 이하의 BIMF 점수는 본원에서 약간 저하된 모성 기능을 나타내는 것으로서 간주되고, 80 이하의 점수는 본원에서 저하된 모성 기능을 나타내는 것으로서 간주되고, 65 이하의 점수는 본원에서 심각하게 저하된 모성 기능을 나타내는 것으로서 간주된다. 특히, 본 발명은 치료 전 80 이하의 점수를 갖는 환자 및 심지어 65 이하의 점수를 갖는 환자에서의 모성 기능을 개선할 수 있도록 한다.

[0584] 이미 위에서 나타낸 바와 같이, 본 발명은 정신 또는 신경계 장애를 앓고 있는 환자를 치료할 수 있도록 한다. 이 치료는 우울증의 중증도를 평가하는 점수의 감소로 이어질 뿐만 아니라 아래에 상세히 논의된 바와 같이 모성 기능을 개선한다.

[0585] 정신 또는 신경계 장애를 앓고 있는 환자에서의 5-MeO-DMT의 임상 적용을 추가로 뒷받침하기 위해, 발명자들은 정신 질환으로 인해 치료된 환자에서의 5-MeO-DMT의 사용과 관련된 임상 데이터를 평가하였으며, 정신 또는 신

경계 장애를 갖는 환자에게서 또한 전형적으로 관찰되는 질환 양태의 특정 개선에 주목하였다. 본 발명자들은 특히 본 발명자들이 모성 기능과 또한 연관되어 있는 것으로 확인한 다양한 증상 및 증상의 조합에서의 개선에 주목하였다.

[0586] 이 데이터는 치료 저항성 우울증 (TRD; 아래의 실시예 섹션을 또한 참고)으로 진단된 환자의 치료에서의 5-MeO-DMT의 사용을 조사하는 최근 완료된 임상 시험으로부터 유래한다. 이 결과는 산후 우울증을 앓고 있는 환자에서의 최근 시험에 의해 확인되었다 (아래 실시예 섹션 참고).

[0587] TRD 임상 시험에서, 5-MeO-DMT는 흡입을 통해 투여되었다 (아래의 실시예 섹션에서 더 상세히 기재되어 있음). 환자는 상이한 그룹으로 배정되었다. 본 발명의 맥락에서, 단일 12 mg의 용량을 제공받은 그룹, 및 환자-보고된 환각 경험의 세기에 따라 구동된, 단일 일 내에 다중의 용량 단계적 확대의 용량 (6 mg, 12 mg 및 18 mg)을 허용하는 하루-중 개별화된 투약 양생법 (IDR)을 겪은 그룹이 관심사이다.

[0588] 수집된 데이터는 몽고메리 오스버그 우울증 평가 척도 (MADRS) 및 간략한 정신과적 등급화 척도 (BPRS)를 포함한 여러 척도에 대한 치료된 환자의 평가를 포함한다. 이 시험의 초점은 전체 MADRS 점수의 개선을 통해 치료 효능을 입증하는 것이었지만, 발명자들은 다양한 등급화 척도를 포함하는 항목에 초점을 맞추었고, 여러 하위점수 항목이 정신 또는 신경계 장애 환자에게 특히 관련이 있으며 모성 기능과 관련이 있다는 점에 주목하였다.

[0589] 동원된 코호트 내의 다중 환자가 이러한 하위점수 항목 중 하나 이상에서 유의한 개선을 보였으며, 이는 5-MeO-DMT가 정신 또는 신경계 장애 환자를 치료하고 해당 환자의 모성 기능을 개선하는 데 적합한 화합물이라는 발명자들의 발견을 확인하는 결과이다.

[0590] 척도 각각의 구체적인 하위점수 항목은 아래에 더 상세히 식별되어 있다. 발명자들은 5-MeO-DMT를 사용하여 치료된 정신 또는 신경계 장애 환자에서 이러한 증상 중 하나 이상을 치료하는 효능이 전반적인 결과에 유의한 개선을 초래할 것이라고 결론지었다.

[0591] 따라서, 본 발명에 따른 치료는 질환의 양태를 감소시키거나 제거한다 (또는 개선시키거나 제거한다).

[0592] 양태가 MADRS 척도에서 평가되는 경우, 적어도 1 점만큼 개선되거나 (감소), 환자가 치료 후 완전한 관해 상태이며 (제거), 즉, 각각의 양태는 0으로 스코어링된다.

[0593] 양태가 BPRS 척도에서 평가되는 경우, 적어도 1 점만큼 개선되거나 (감소), 환자가 치료 후 완전한 관해 상태이며 (제거), 즉, 각각의 양태는 1로 스코어링된다.

[0594] 임상 반응은 또한 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영될 수 있다. 본 발명에 따르면, CGI-S 점수의 감소는 CGI-S가 적어도 1만큼 감소되었음을 의미한다. 바람직하게는, CGI-S가 적어도 2만큼 감소되고/되거나 0의 점수가 된다. CGI-S가 적어도 3만큼 감소되고/되거나 0의 점수가 되는 것이 특히 바람직하다.

[0595] 본 발명자들은 추가로 특정 MADRS 항목에서 관찰된 개선이 모성 기능의 양태의 개선으로 바뀔 것이라고 생각한다.

[0596] 특히 관련성이 있는 MADRS 항목은 아래에 더 상세히 기재되어 있다.

[0597] MADRS 항목 "**내적 긴장**"은 정의되지 않은 불편함, 예민함, 내적 혼란, 공황, 공포 또는 괴로움으로 치솟는 정신적 긴장의 느낌을 나타낸다. 이는 세기, 빈도, 지속기간 및 요구되는 안심의 정도에 따라 등급화된다.

[0598] 환자가 차분하고 잠깐의 내적 긴장만이 있는 경우 0의 점수가 부여된다. 가끔 예민함 및 정의되지 않은 불편함의 느낌이 있는 경우, 2의 점수가 부여된다. 환자가 약간의 어려움만을 겪으면서 극복할 수 있는 지속적인 내적 긴장 또는 간헐적 공황의 느낌이 있는 경우 점수는 4이다. 끊임없는 공포 또는 괴로움 그리고 압도적인 공황의 경우 점수는 6이다.

[0599] 본 발명자들은 MADRS 항목 "내적 긴장"의 점수가 증가하면 모성 기능의 두 양태 (영아(들)와의 상호작용과 관련된 모성 역량뿐만 아니라 모성 자기-돌봄)에 부정적인 영향을 미친다는 것을 확인하였다. MADRS 항목 "내적 긴장"의 점수가 증가하면, BIMF에 의해 평가된 바와 같이 모자 상호작용뿐만 아니라 어머니의 정신심리적 안녕이 손상된다.

[0600] 반대로, 이 MADRS 항목에 대한 개선은 모성 기능, 특히 BIMF 기능적 도메인인 모자 상호작용 및/또는 어머니의 정신심리적 안녕의 개선을 야기한다.

[0601] TRD 환자를 포함하는 위의 표시된 시험에서, 개별화된 투약 양생법을 제공받은 연구 그룹에서, 모든 8 명의 환

자에 걸쳐 MADRS 항목 "내적 긴장"에 대한 집계 점수는 기준선에서 26이었다. 2 시간 후에, 이는 11로 감소되었으며, 이는 15 점 또는 58%의 개선에 상응한다. 치료 후 1 일차째에, 이는 6으로 감소되었으며, 이는 20 점 또는 77%의 개선에 상응한다. 치료 후 7 일차째에, 이는 12로 감소되었으며, 이는 14 점 또는 54%의 개선에 상응한다.

[0602] 12 mg 그룹에서, 모든 4 명의 환자에 걸쳐 MADRS 항목 "내적 긴장"의 집계 점수는 기준선에서 13이었다. 2 시간 후에, 이는 2로 감소되었으며, 이는 11 점 또는 85%의 개선에 상응한다. 치료 후 1 일차째에, 이는 3으로 감소되었으며, 이는 10 점 또는 77%의 개선에 상응한다. 치료 후 7 일차째에, 이는 5로 감소되었으며, 이는 8 점 또는 62%의 개선에 상응한다.

[0603] 본 발명자들은 5-MeO-DMT가 정신 또는 신경계 장애 환자를 치료하여 내적 긴장의 감소 또는 제거를 달성하는 데 사용될 수 있다는 결론을 내렸다.

[0604] 내적 긴장의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간; 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 적어도 MADRS 항목 내적 긴장의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0605] 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이 내적 긴장의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다.

[0606] 추가적으로 또는 대안적으로, 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간에 발생한다.

[0607] 임상 전반적 인상-개선 (CGI-I) 점수 또는 환자 전반적 인상 - 개선 (PGI-I) 점수에서 적어도 "매우 개선됨"의 점수에 의해 반영된 바와 같이, 내적 긴장의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다.

[0608] CGI-S 점수의 감소 또는 CGI-I 점수 또는 PGI-I 점수에서 적어도 "매우 개선됨"의 점수에 의해 반영된 바와 같이 내적 긴장의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[0609] 더욱이 발명자들은 정신 또는 신경계 장애 환자를 치료함으로써 달성된 내적 긴장의 감소 또는 제거가 MADRS 총 점수의 감소로 이어질 뿐만 아니라, BIMF 점수의 증가에 의해 반영된 바와 같이 모성 기능의 개선으로 이어질 것이라고 결론지었다. 이러한 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 빠르게, 즉, 약 2 시간 이내에 달성될 것이고, BIMF 점수의 증가도 이의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 또한 관찰될 것이다.

[0610] 내적 긴장은 정신 또는 신경계 장애의 다른 양태에 또한 영향을 미치므로, 본 발명자들은 MADRS의 "내적 긴장" 항목에서 관찰된 개선이 모성 기능의 전반적인 개선에 추가적으로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0611] MADRS 항목 "**권태**"는 일상 활동을 시작하기 어렵거나 이를 개시하고 수행하는 데 느림을 나타낸다.

[0612] 0의 점수는 시작하는 데 거의 임의의 어려움이 없고 굼뜸이 없음을 의미한다. 환자가 활동을 시작하는 데 어려움이 있는 경우 2의 점수가 부여된다. 4의 점수는 노력을 들여 수행하는 간단한 일상적인 활동을 시작하는 데 어려움이 있음을 의미한다. 환자가 도움 없이는 아무것도 할 수 없는 완전한 권태의 경우 6의 점수가 부여된다.

[0613] 본 발명자들은 MADRS 항목 "권태"의 점수가 증가하면 모성 기능의 두 양태 (영아(들)와의 상호작용과 관련된 모성 역량뿐만 아니라 모성 자기-돌봄)에 부정적인 영향을 미친다는 것을 확인하였다. MADRS 항목 "권태"의 점수가 증가하면, 영아 돌봄, 자기-돌봄, 정신심리적 안녕, 관리 및 적응이 손상된다.

[0614] 반대로, 이 MADRS 항목에 대한 개선은 모성 기능, 특히 BIMF 기능적 도메인인 영아 돌봄, 자기-돌봄, 정신심리적 안녕, 관리 및/또는 적응의 개선을 야기한다.

[0615] 개별화된 투약 양생법을 제공받은 연구 그룹에서, 모든 8 명의 환자에 걸쳐 MADRS 항목 "권태"에 대한 집계 점수는 기준선에서 27이었다. 2 시간 후에, 이는 10으로 감소되었으며, 이는 17 점 또는 63%의 개선에 상응한다. 치료 후 1 일차째에, 이는 5로 감소되었으며, 이는 22 점 또는 81%의 개선에 상응한다. 치료 후 7 일차째에, 이는 3으로 감소되었으며, 이는 24 점 또는 89%의 개선에 상응한다.

[0616] 12 mg 그룹에서, 모든 4 명의 환자에 걸쳐 MADRS 항목 "권태"의 집계 점수는 기준선에서 16이었다. 2 시간

후에, 이는 10으로 감소되었으며, 이는 6 점 또는 38%의 개선에 상응한다. 치료 후 1 일차째에, 이는 0으로 감소되었으며, 이는 16 점 또는 100%의 개선에 상응한다. 치료 후 7 일차째에, 이는 3으로 감소되었으며, 이는 13 점 또는 81%의 개선에 상응한다.

[0617] 본 발명자들은 5-MeO-DMT가 정신 또는 신경계 장애 환자를 치료하여 권태를 감소 또는 제거하는 데 사용될 수 있다는 결론을 내렸다.

[0618] 권태의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간; 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 적어도 MADRS 항목 권태의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0619] 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이 권태의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다.

[0620] 추가적으로 또는 대안적으로, 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간에 발생한다.

[0621] 임상 전반적 인상-개선 (CGI-I) 점수 또는 환자 전반적 인상 - 개선 (PGI-I) 점수에서 적어도 "매우 개선됨"의 점수에 의해 반영된 바와 같이, 권태의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다.

[0622] CGI-S 점수의 감소 또는 CGI-I 점수 또는 PGI-I 점수에서 적어도 "매우 개선됨"의 점수에 의해 반영된 바와 같이 권태의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[0623] 더욱이 발명자들은 정신 또는 신경계 장애 환자를 치료함으로써 달성된 권태의 감소 또는 제거가 MADRS 총 점수의 감소로 이어질 뿐만 아니라, BIMF 점수의 증가에 의해 반영된 바와 같이 모성 기능의 개선으로 이어질 것이라고 결론지었다. 이러한 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 빠르게, 즉, 약 2 시간 이내에 달성될 것이고, BIMF 점수의 증가도 이의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 또한 관찰될 것이다. 권태는 정신 또는 신경계 장애의 다른 양태에 또한 영향을 미치므로, 본 발명자들은 MADRS의 "권태" 항목에서 관찰된 개선이 모성 기능의 전반적인 개선에 추가적으로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0624] MADRS 항목 "**감각 불능**"은 주변 환경 또는 일반적으로 즐거움을 주는 활동에 대한 흥미가 감소한 주관적인 경험을 나타낸다. 상황 또는 사람에게 적절한 감정으로 반응하는 능력이 감소된다.

[0625] 0의 점수는 주변 환경 및 다른 사람에 대한 정상적인 흥미를 나타내고, 2의 점수는 평소의 관심사항에 재미를 느끼는 능력이 감소했다. 4의 점수는 주변 환경에 대한 흥미를 상실하고 친구 및 지인에 대한 느낌을 상실한 경우에 부여된다. 6의 점수는 감정적으로 마비되고, 분노, 슬픔 또는 즐거움의 감각 불능 그리고 가까운 친척 및 친구에 대한 느낌이 완전히 없거나 심지어 고통스러울 정도로 없는 경험을 반영한다.

[0626] 본 발명자들은 MADRS 항목 "감각 불능"의 점수가 증가하면 모성 기능의 두 양태 (영아(들)와의 상호작용과 관련된 모성 역량뿐만 아니라 모성 자기-돌봄)에 부정적인 영향을 미친다는 것을 확인하였다. MADRS 항목 "감각 불능"의 점수가 증가하면, 모자 상호작용 및 정신심리적 안녕이 손상된다.

[0627] 반대로, 이 MADRS 항목에 대한 개선은 모성 기능, 특히 BIMF 기능적 도메인인 모자 상호작용 및/또는 정신심리적 안녕의 개선을 야기한다.

[0628] 개별화된 투약 양생법을 제공받은 연구 그룹에서, 모든 8 명의 환자에 걸쳐 MADRS 항목 "감각 불능"에 대한 집계 점수는 기준선에서 36이었다. 2 시간 후에, 이는 12로 감소되었으며, 이는 24 점 또는 67%의 개선에 상응한다. 치료 후 1 일차째에, 이는 2로 감소되었으며, 이는 34 점 또는 94%의 개선에 상응한다. 치료 후 7 일차째에, 이는 6으로 감소되었으며, 이는 30 점 또는 83%의 개선에 상응한다.

[0629] 12 mg 그룹에서, 모든 4 명의 환자에 걸쳐 MADRS 항목 "감각 불능"의 집계 점수는 기준선에서 16이었다. 2 시간 후에, 이는 9로 감소되었으며, 이는 7 점 또는 44%의 개선에 상응한다. 치료 후 1 일차째에, 이는 1로 감소되었으며, 이는 15 점 또는 94%의 개선에 상응한다. 치료 후 7 일차째에, 이는 1로 감소되었으며, 이는 15 점 또는 94%의 개선에 상응한다.

[0630] 본 발명자들은 5-MeO-DMT가 정신 또는 신경계 장애 환자를 치료하여 감각 불능의 감소 또는 제거를 달성하는 데

사용될 수 있다는 결론을 내렸다.

[0631] 감각 불능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간; 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 적어도 MADRS 항목 감각 불능의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0632] 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이 감각 불능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다.

[0633] 추가적으로 또는 대안적으로, 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간에 발생한다.

[0634] 임상 전반적 인상-개선 (CGI-I) 점수 또는 환자 전반적 인상 - 개선 (PGI-I) 점수에서 적어도 "매우 개선됨"의 점수에 의해 반영된 바와 같이, 감각 불능의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다.

[0635] CGI-S 점수의 감소 또는 CGI-I 점수 또는 PGI-I 점수에서 적어도 "매우 개선됨"의 점수에 의해 반영된 바와 같이 감각 불능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[0636] 더욱이 발명자들은 정신 또는 신경계 장애 환자를 치료함으로써 달성된 감각 불능의 감소 또는 제거가 MADRS 총 점수의 감소로 이어질 뿐만 아니라, BIMF 점수의 증가에 의해 반영된 바와 같이 모성 기능의 개선으로 이어질 것이라고 결론지었다. 이러한 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 빠르게, 즉, 약 2 시간 이내에 달성될 것이고, BIMF 점수의 증가도 이의 마지막 투여 후 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 또한 관찰될 것이다.13 감각 불능은 정신 또는 신경계 장애의 다른 양태에 또한 영향을 미치므로, 본 발명자들은 MADRS의 "감각 불능" 항목에서 관찰된 개선이 모성 기능의 전반적인 개선에 추가적으로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0637] MADRS 항목 "**집중의 어려움**"은 생각을 모으는 데 어려움이 있고 집중력이 결여되어 무력해지는 것을 나타낸다.

[0638] 환자가 집중하는 데 어려움이 없으면 점수는 0이다. 생각을 모으는 데 가끔 어려움이 있는 경우 점수는 2이다. 생각을 집중하고 유지하는 데 어려움이 있어 독서 또는 대화 능력이 감소된 경우 4의 점수가 부여된다. 환자가 큰 어려움 없이 독서 또는 대화가 불가능한 경우 점수는 6이다.

[0639] 본 발명자들은 MADRS 항목 "집중의 어려움"의 점수가 증가하면 모성 기능의 두 양태 (영아(들)와의 상호작용과 관련된 모성 역량뿐만 아니라 모성 자기-돌봄)에 부정적인 영향을 미친다는 것을 확인하였다. MADRS 항목 "집중의 어려움"의 점수가 증가하면, 영아 돌봄뿐만 아니라 관리가 손상된다.

[0640] 반대로, 이 MADRS 항목에 대한 개선은 모성 기능, 특히 BIMF 기능적 도메인인 영아 돌봄, 및/또는 관리의 개선을 야기한다.

[0641] 개별화된 투약 양생법을 제공받은 연구 그룹에서, 모든 8 명의 환자에 걸쳐 MADRS 항목 "집중의 어려움"에 대한 집계 점수는 기준선에서 30이었다. 2 시간 후에, 이는 11로 감소되었으며, 이는 19 점 또는 63%의 개선에 상응한다. 치료 후 1 일차째에, 이는 1로 감소되었으며, 이는 29 점 또는 97%의 개선에 상응한다. 치료 후 7 일차째에, 이는 9로 감소되었으며, 이는 21 점 또는 70%의 개선에 상응한다.

[0642] 12 mg 그룹에서, 모든 4 명의 환자에 걸쳐 MADRS 항목 "집중의 어려움"의 집계 점수는 기준선에서 16이었다. 2 시간 후에, 이는 7로 감소되었으며, 이는 9 점 또는 56%의 개선에 상응한다. 치료 후 1 일차째에, 이는 2로 감소되었으며, 이는 14 점 또는 88%의 개선에 상응한다. 치료 후 7 일차째에, 이는 3으로 감소되었으며, 이는 13 점 또는 81%의 개선에 상응한다.

[0643] 본 발명자들은 5-MeO-DMT가 정신 또는 신경계 장애 환자를 치료하여 집중의 어려움의 감소 또는 제거를 달성하는 데 사용될 수 있다는 결론을 내렸다.

[0644] 집중의 어려움의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간; 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 적어도 MADRS 항목 집중의 어려움의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0645] 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이 집중의 어려움의 개선은 5-MeO-DMT

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다.

[0646] 추가적으로 또는 대안적으로, 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간에 발생한다.

[0647] 임상 전반적 인상-개선 (CGI-I) 점수 또는 환자 전반적 인상 - 개선 (PGI-I) 점수에서 적어도 "매우 개선됨"의 점수에 의해 반영된 바와 같이, 집중의 어려움의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다.

[0648] CGI-S 점수의 감소 또는 CGI-I 점수 또는 PGI-I 점수에서 적어도 "매우 개선됨"의 점수에 의해 반영된 바와 같이 집중의 어려움의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[0649] 더욱이 발명자들은 정신 또는 신경계 장애 환자를 치료함으로써 집중의 어려움의 감소 또는 제거가 MADRS 총 점수의 감소로 이어질 뿐만 아니라, BIMF 점수의 증가에 의해 반영된 바와 같이 모성 기능의 개선으로 이어질 것이라고 결론지었다. 이러한 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 빠르게, 즉, 약 2 시간 이내에 달성될 것이고, BIMF 점수의 증가도 이의 마지막 투여 후 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 또한 관찰될 것이다.

[0650] 집중의 어려움은 정신 또는 신경계 장애의 다른 양태에 또한 영향을 미치므로, 본 발명자들은 MADRS의 "집중의 어려움" 항목에서 관찰된 개선이 모성 기능의 전반적인 개선에 추가적으로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0651] MADRS 항목은 "비관적 생각"은 죄책감, 열등감, 자책, 죄악, 후회 및 파멸의 생각을 나타낸다.

[0652] 비관적 생각이 없는 경우 0의 점수가 부여된다. 실패, 자책 또는 자기 비하의 생각이 변동하는 경우 점수는 2이다. 점수는 지속적인 자기 비난, 또는 확실하지만 여전히 합리적인 죄책감 또는 죄에 대한 생각뿐만 아니라 환자가 미래에 대해 점점 더 비관적이 되는 것을 의미한다. 파멸, 후회 또는 구원받을 수 없는 죄에 대한 망상 및 터무니없고 흔들리지 않는 자기 비난의 경우 6의 점수가 부여된다.

[0653] 본 발명자들은 MADRS 항목 "비관적 생각"의 점수가 증가하면 모성 기능의 두 양태 (영아(들)와의 상호작용과 관련된 모성 역량뿐만 아니라 모성 자기-돌봄)에 부정적인 영향을 미친다는 것을 확인하였다. MADRS 항목 "비관적 생각"의 점수가 증가하면, 정신심리적 안녕, 사회적 지원 및 관리가 손상된다.

[0654] 반대로, 이 MADRS 항목에 대한 개선은 모성 기능, 특히 BIMF 기능적 도메인인 정신심리적 안녕, 사회적 지원 및/또는 관리의 개선을 야기한다.

[0655] 개별화된 투약 양생법을 제공받은 연구 그룹에서, 모든 8 명의 환자에 걸쳐 MADRS 항목 "비관적 생각"에 대한 집계 점수는 기준선에서 28이었다. 2 시간 후에, 이는 7로 감소되었으며, 이는 21 점 또는 75%의 개선에 상응한다. 치료 후 1 일차째에, 이는 4로 감소되었으며, 이는 24 점 또는 86%의 개선에 상응한다. 치료 후 7 일차째에, 이는 3으로 감소되었으며, 이는 25 점 또는 89%의 개선에 상응한다.

[0656] 12 mg 그룹에서, 모든 4 명의 환자에 걸쳐 MADRS 항목 "비관적 생각"의 집계 점수는 기준선에서 16이었다. 2 시간 후에, 이는 8로 감소되었으며, 이는 8 점 또는 50%의 개선에 상응한다. 치료 후 1 일차째에, 이는 7로 감소되었으며, 이는 9 점 또는 56%의 개선에 상응한다. 치료 후 7 일차째에, 이는 8로 감소되었으며, 이는 8 점 또는 50%의 개선에 상응한다.

[0657] 본 발명자들은 5-MeO-DMT가 정신 또는 신경계 장애 환자를 치료하여 비관적 생각의 감소 또는 제거를 달성하는 데 사용될 수 있다는 결론을 내렸다.

[0658] 비관적 생각의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간; 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 적어도 MADRS 항목 비관적 생각의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0659] 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이 비관적 생각의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다.

[0660] 추가적으로 또는 대안적으로, 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간에 발생한다.

[0661] 임상 전반적 인상-개선 (CGI-I) 점수 또는 환자 전반적 인상 - 개선 (PGI-I) 점수에서 적어도 "매우 개선됨"의

점수에 의해 반영된 바와 같이, 비관적 생각의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다.

[0662] CGI-S 점수의 감소 또는 CGI-I 점수 또는 PGI-I 점수에서 적어도 "매우 개선됨"의 점수에 의해 반영된 바와 같이 비관적 생각의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[0663] 더욱이 발명자들은 정신 또는 신경계 장애 환자를 치료함으로써 비관적 생각의 감소 또는 제거가 MADRS 총 점수의 감소로 이어질 뿐만 아니라, BIMF 점수의 증가에 의해 반영된 바와 같이 모성 기능의 개선으로 이어질 것이라고 결론지었다. 이러한 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 빠르게, 즉, 약 2 시간 이내에 달성될 것이고, BIMF 점수의 증가도 이의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 또한 관찰될 것이다.

[0664] 비관적 생각은 정신 또는 신경계 장애의 다른 양태에 또한 영향을 미치므로, 본 발명자들은 MADRS의 "비관적 생각" 항목에서 관찰된 개선이 모성 기능의 전반적인 개선에 추가적으로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0665] MADRS 항목 "**감소된 수면**"은 건강할 때의 대상체의 정상적인 패턴과 비교하여 수면의 지속기간 또는 깊이가 감소한 경험을 나타낸다.

[0666] 대상체가 평소처럼 잠을 잘 때는 0의 점수가 부여된다. 2의 점수는 잠에 드는 데 약간의 어려움이 있거나, 약간 감소되거나 가볍거나 불규칙한 수면을 반영한다. 4의 점수는 수면이 적어도 2 시간 감소하거나 깨졌다는 것을 의미한다. 6의 점수는 2 또는 3 시간 미만의 수면을 의미한다.

[0667] 본 발명자들은 MADRS 항목 "감소된 수면"의 점수가 증가하면 모성 기능의 두 양태 (영아(들)와의 상호작용과 관련된 모성 역량뿐만 아니라 모성 자기-돌봄)에 부정적인 영향을 미친다는 것을 확인하였다. MADRS 항목 "감소된 수면"의 점수가 증가하면, 자기-돌봄, 정신심리적 안녕 및 관리가 손상된다.

[0668] 반대로, 이 MADRS 항목에 대한 개선은 모성 기능, 특히 BIMF 기능적 도메인인 자기-돌봄, 정신심리적 안녕, 및/또는 관리의 개선을 야기한다.

[0669] 개별화된 투약 양생법을 제공받은 연구 그룹에서, 모든 8 명의 환자에 걸쳐 MADRS 항목 "감소된 수면"에 대한 집계 점수는 기준선에서 25였다. 수면에 대한 치료의 영향을 평가하기 위한 가장 이른 시점인 치료 후 1 일차째에, 이는 12로 감소되었으며, 이는 13 점 또는 52%의 개선에 상응한다. 치료 후 7 일차째에, 이는 9로 감소되었으며, 이는 16 점 또는 64%의 개선에 상응한다.

[0670] 12 mg 그룹에서, 모든 4 명의 환자에 걸쳐 MADRS 항목 "감소된 수면"의 집계 점수는 기준선에서 12였다. 치료 후 1 일차째에, 이는 10으로 감소되었으며, 이는 2 점 또는 17%의 개선에 상응한다. 치료 후 7 일차째에, 이는 6으로 감소되었으며, 이는 6 점 또는 50%의 개선에 상응한다.

[0671] 본 발명자들은 5-MeO-DMT가 정신 또는 신경계 장애 환자를 치료하여 감소된 수면의 감소 또는 제거를 달성하는 데 사용될 수 있다는 결론을 내렸다.

[0672] 감소된 수면의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 적어도 MADRS 항목 감소된 수면의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0673] 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이 감소된 수면의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 24 시간 이내에 발생한다.

[0674] 임상 전반적 인상-개선 (CGI-I) 점수 또는 환자 전반적 인상 - 개선 (PGI-I) 점수에서 적어도 "매우 개선됨"의 점수에 의해 반영된 바와 같이, 감소된 수면의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 24 시간 이내에 발생한다.

[0675] CGI-S 점수의 감소 또는 CGI-I 점수 또는 PGI-I 점수에서 적어도 "매우 개선됨"의 점수에 의해 반영된 바와 같이 감소된 수면의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[0676] 더욱이 발명자들은 정신 또는 신경계 장애 환자를 치료함으로써 감소된 수면의 감소 또는 제거가 MADRS 총 점수의 감소로 이어질 뿐만 아니라, BIMF 점수의 증가에 의해 반영된 바와 같이 모성 기능의 개선으로 이어질 것이

라고 결론지었다. 이러한 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 빠르게, 즉, 약 24 시간 이내에 달성될 것이고, BIMF 점수의 증가도 이의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 또한 관찰될 것이다.

[0677] 감소된 수면은 정신 또는 신경계 장애의 다른 양태에 또한 영향을 미치므로, 본 발명자들은 MADRS의 "감소된 수면" 항목에서 관찰된 개선이 모성 기능의 전반적인 개선에 추가적으로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0678] 5-MeO-DMT의 투여에 의해 치료될 수 있는 정신 또는 신경계 장애의 추가의 양태는 **자살 관념**이다. 5-MeO-DMT를 정신 또는 신경계 장애 환자에 투여하여 상기 환자의 자살 관념을 감소시키거나 제거할 수 있다.

[0679] 5-MeO-DMT의 투여와 관련된 위에 언급된 임상 연구에서는, 그 중에서도 MADRS 항목 "자살 생각"이 평가되었다.

[0680] "자살 생각"은 삶이 살 가치가 없다는 느낌, 자연사가 환영받을 것이라는 느낌, 자살 생각을 갖는 것, 및/또는 자살을 준비하는 것을 나타낸다. 자살 시도 자체가 이 MADRS 항목에 대한 등급화에 영향을 미쳐서는 안 된다.

[0681] 0의 점수는 환자가 삶을 즐긴다는 것을 의미한다. 정신 또는 신경계 장애 환자가 삶에 지쳐 있고/있거나 덧없는 자살 생각만 하는 경우 2의 점수가 부여된다. 4의 점수는 환자가 이들이 죽는 것이 더 나을 것이라고 느끼고, 자살 생각이 흔하며, 자살이 가능한 해결책으로서 여겨지지만, 환자에게 구체적인 계획 또는 의도가 없음을 의미한다. 환자가 자살에 대한 명확한 계획을 가지고 있고/있거나 적극적으로 준비하고 있는 경우 6의 점수가 부여된다.

[0682] 이 MADRS 척도 항목은 자살 관념과 특히 관련이 있다.

[0683] 본 발명자들은 MADRS 항목 "자살 생각"의 점수가 증가하면 모성 기능의 두 양태 (영아(들)와의 상호작용과 관련된 모성 역량뿐만 아니라 모성 자기-돌봄)에 부정적인 영향을 미친다는 것을 확인하였다. MADRS 항목 "자살 생각"의 점수가 증가하면, 자기-돌봄, 정신심리적 안녕 및 관리가 손상된다.

[0684] 반대로, 이 MADRS 항목에 대한 개선은 모성 기능, 특히 BIMF 기능적 도메인인 자기-돌봄, 정신심리적 안녕 및/또는 관리의 개선을 야기한다.

[0685] 개별화된 투약 양생법을 제공받은 연구 그룹에서, 모든 8 명의 환자에 걸쳐 MADRS 항목 "자살 생각"에 대한 집계 점수는 기준선에서 11이었다. 2 시간 후에, 이는 3으로 감소되었으며, 이는 8 점 또는 73%의 개선에 상응한다. 치료 후 1 일차째에, 이는 1로 감소되었으며, 이는 10 점 또는 91%의 개선에 상응한다. 치료 후 7 일차째에, 이는 3으로 감소되었으며, 이는 8 점 또는 73%의 개선에 상응한다.

[0686] 12 mg 그룹에서, 모든 4 명의 환자에 걸쳐 MADRS 항목 "자살 생각"의 집계 점수는 기준선에서 8이었다. 2 시간 후에, 이는 3으로 감소되었으며, 이는 5 점 또는 63%의 개선에 상응한다. 치료 후 1 일차째에, 이는 5로 감소되었으며, 이는 3 점 또는 38%의 개선에 상응한다. 치료 후 7 일차째에, 이는 7로 감소되었으며, 이는 1 점 또는 13%의 개선에 상응한다.

[0687] 따라서, 자살 관념과 특히 관련이 있는 척도 항목인 "자살 생각"의 점수는 적어도 개별화된 투약 양생법 환자에서 현저하게 개선되었다. 본 발명자들은 5-MeO-DMT가 정신 또는 신경계 장애 환자에서 자살 관념을 치료하는 데 사용될 수 있다는 결론을 내렸다.

[0688] 따라서, 본 발명에 따르면, 자살 관념을 앓고 있는 정신 또는 신경계 장애 환자의 치료는 자살 관념을 감소시키거나 제거한다.

[0689] 자살 관념의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간; 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 적어도 MADRS 항목 자살 생각의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0690] 환자가 자살 관념을 앓고 있는 경우, 자살 관념의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간; 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된다.

[0691] 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이 자살 관념의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다.

[0692] 대안적으로, 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간에 발생한다.

[0693] 임상 전반적 인상-개선 (CGI-I) 점수 또는 환자 전반적 인상 - 개선 (PGI-I) 점수에서 적어도 "매우 개선됨"의 점수에 의해 평가된 바와 같이, 자살 관념의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다.

[0694] CGI-S 점수의 감소 또는 CGI-I 점수 또는 PGI-I 점수에서 적어도 "매우 개선됨"의 점수에 의해 평가된 바와 같이 자살 관념의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[0695] 더욱이 발명자들은 정신 또는 신경계 장애 환자를 치료함으로써 자살 생각의 감소 또는 제거가 MADRS 총 점수의 감소로 이어질 뿐만 아니라, BIMF 점수의 증가에 의해 반영된 바와 같이 모성 기능의 개선으로 이어질 것이라고 결론지었다. 이러한 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 빠르게, 즉, 약 2 시간 이내에 달성될 것이고, BIMF 점수의 증가도 이의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 또한 관찰될 것이다.

[0696] 자살 생각은 정신 또는 신경계 장애의 다른 양태에 또한 영향을 미치므로, 본 발명자들은 MADRS의 "자살 생각" 항목에서 관찰된 개선이 모성 기능의 전반적인 개선에 추가적으로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0697] BPRS 항목 "**감정적 위축**"은 면접 상황 동안에 환자가 감정적으로 관계를 맺는 능력의 결핍과 관련이 있다. 가능한 점수는 다음과 같다:

[0698] 1 - 감정적 위축 없음.

[0699] 2 - 매우 경미함. 가끔 상호적인 논평을 하지 않거나, 가끔씩 몰두해 있는 것처럼 보이거나, 어색한 방식으로 미소를 짓는 것에 의해 나타나는 감정적 참여의 결여가 있지만, 대부분의 시간 동안 자발적으로 면접관과 교류함.

[0700] 3 - 경미함. 눈에 띄게 상호적인 논평을 하지 않거나, 몰두해 있는 것처럼 보이거나, 따뜻함이 결여되는 것에 의해 나타나는 감정적 참여의 결여가 있지만, 면접관이 접근하면 응답함.

[0701] 4 - 중등도. 대상체가 자세한 응답을 하지 않거나, 눈을 마주치지 못하거나, 면접관이 듣고 있는지 신경 쓰지 않는 것처럼 보이거나, 정신병적 내용에 몰두할 수 있기 때문에 면접 중에 감정적 접촉이 많이 존재하지 않음.

[0702] 5 - 중등도의 중증. "4"와 동일하지만, 면접의 대부분 동안 감정적 접촉이 존재하지 않음.

[0703] 6 - 중증. 감정적 참여를 적극적으로 회피함. 자주 무반응이거나, 예/아니오의 답변으로 응답함 (단순히 박해망상 때문은 아님). 최소한의 영향으로만 응답함.

[0704] 7 - 극도로 중증. 지속적으로 감정적 참여를 회피함, 무반응이거나, 예/아니오의 답변으로 응답함 (단순히 박해망상 때문은 아님). 면접 동안에 자리를 떠나거나 전혀 응답하지 않음.

[0705] 본 발명자들은 BPRS 항목 "감정적 위축"의 점수가 증가하면 모성 기능의 두 양태 (영아(들)와의 상호작용과 관련된 모성 역량뿐만 아니라 모성 자기-돌봄)에 부정적인 영향을 미친다는 것을 확인하였다. BPRS 항목 "감정적 위축"의 점수가 증가하면, 정신심리적 안녕, 모자 상호작용 및 사회적 지원이 손상된다.

[0706] 반대로, 이 BPRS 항목에 대한 개선은 모성 기능, 특히 BIMF 기능적 도메인인 정신심리적 안녕, 모자 상호작용 및/또는 사회적 지원의 개선을 야기한다.

[0707] 개별화된 투약 양생법을 제공받은 연구 그룹에서, BPRS 항목 "감정적 위축"에 대한 집계 점수는 기준선에서 13이었다. 3 시간 후에, 이는 8로 감소되었으며, 이는 5 점 또는 38%의 개선에 상응한다. 치료 후 1 일차째에, 이는 8로 감소되었으며, 이는 5 점 또는 38%의 개선에 상응한다. 치료 후 7 일차째에, 이는 8로 감소되었으며, 이는 5 점 또는 38%의 개선에 상응한다.

[0708] 12 mg 그룹에서, BPRS 항목 "감정적 위축"의 집계 점수는 기준선에서 13이었다. 3 시간 후에, 이는 11로 감소되었으며, 이는 2 점 또는 15%의 개선에 상응한다. 치료 후 1 일차째에, 이는 8로 감소되었으며, 이는 5 점 또는 38%의 개선에 상응한다. 치료 후 7 일차째에, 이는 6으로 감소되었으며, 이는 7 점 또는 54%의 개선에 상응한다.

[0709] 본 발명자들은 5-MeO-DMT가 정신 또는 신경계 장애 환자를 치료하여 감정적 위축의 감소 또는 제거를 달성하는 데 사용될 수 있다는 결론을 내렸다.

[0710] 감정적 위축의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간; 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 적어도 BPRS 항목 감정적 위축의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0711] 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이 감정적 위축의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다.

[0712] 추가적으로 또는 대안적으로, 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간에 발생한다.

[0713] 임상 전반적 인상-개선 (CGI-I) 점수 또는 환자 전반적 인상 - 개선 (PGI-I) 점수에서 적어도 "매우 개선됨"의 점수에 의해 반영된 바와 같이, 감정적 위축의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다.

[0714] CGI-S 점수의 감소 또는 CGI-I 점수 또는 PGI-I 점수에서 적어도 "매우 개선됨"의 점수에 의해 반영된 바와 같이 감정적 위축의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[0715] 더욱이 발명자들은 정신 또는 신경계 장애 환자를 치료함으로써 감정적 위축의 감소 또는 제거가 BPRS 총 점수의 감소로 이어질 뿐만 아니라, BIMF 점수의 증가에 의해 반영된 바와 같이 모성 기능의 개선으로 이어질 것이라고 결론지었다. 이러한 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 빠르게, 즉, 약 2 시간 이내에 달성될 것이고, BIMF 점수의 증가도 이의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 또한 관찰될 것이다.

[0716] 감정적 위축은 정신 또는 신경계 장애의 다른 양태에 또한 영향을 미치므로, 본 발명자들은 BPRS의 "감정적 위축" 항목에서 관찰된 개선이 모성 기능의 전반적인 개선에 추가적으로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0717] BPRS 항목 "**둔화된 정서**"는 얼굴, 음성 및 몸짓의 감정적 표현의 제한된 범위뿐만 아니라 괴로운 주제를 논의할 때에도 현저한 무관심 또는 무미건조함에 관한 것이다. 가능한 점수는 다음과 같다:

[0718] 1 - 둔화된 정서 없음.

[0719] 2 - 매우 경미함. 감정적 범위가 약간 가라앉아있거나 내성적이지만, 정상 한계 내에 있는 적절한 얼굴 표정 및 음성의 톤을 보임.

[0720] 3 - 경미함. 감정적 범위가 전반적으로 줄어들거나, 가라앉아있거나 내성적이며, 자발적이고 적절한 감정적 반응이 많지 않음. 음성 톤이 약간 단조로움.

[0721] 4 - 중등도. 감정 범위가 눈에 띄게 줄어들거나, 환자가 감정을 나타내지 않거나, 미소 짓지 않거나, 드물게만 괴로운 주제에 반응함. 음성 톤이 단조롭거나 자발적인 움직임이 눈에 띄게 감소함. 감정 또는 몸짓을 표현한 후 보통 둔화된 정서로 돌아감.

[0722] 5 - 중등도의 중증. 감정적 범위가 매우 줄어들거고, 환자가 감정을 나타내지 않거나, 미소 짓지 않거나, 최소한으로만 괴로운 주제에 반응하고, 몸짓이 거의 없으며, 얼굴 표정이 자주 바뀌지 않음. 음성 톤이 대부분 단조로움.

[0723] 6 - 중증. 감정적 범위 또는 표현이 매우 적음. 대부분 시간 동안 말과 몸짓이 기계적이다. 얼굴 표정이 변하지 않다. 대부분 시간 동안 음성 톤이 단조로움.

[0724] 7 - 극도로 중증. 감정적 범위 또는 표현력이 거의 없고, 움직임이 경직됨. 항상 음성 톤이 단조로움.

[0725] 본 발명자들은 BPRS 항목 "둔화된 정서"의 점수가 증가하면 모성 기능의 두 양태 (영아(들)와의 상호작용과 관련된 모성 역량뿐만 아니라 모성 자기-돌봄)에 부정적인 영향을 미친다는 것을 확인하였다. BPRS 항목 "둔화된 정서"의 점수가 증가하면, 정신심리적 안녕 및 모자 상호작용이 손상된다.

[0726] 반대로, 이 BPRS 항목에 대한 개선은 모성 기능, 특히 BIMF 기능적 도메인인 정신심리적 안녕 및/또는 모자 상호작용의 개선을 야기한다.

[0727] BPRS 항목 "둔화된 정서"에 대한 집계 점수는 기준선에서 15였다. 3 시간 후에, 이는 11로 감소되었으며, 이는 4 점 또는 27%의 개선에 상응한다. 치료 후 1 일차째에, 이는 8로 감소되었으며, 이는 7 점 또는 47%의 개선에

상응한다. 치료 후 7 일차째에, 이는 8로 감소되었으며, 이는 7 점 또는 47%의 개선에 상응한다.

[0728] 12 mg 그룹에서, BPRS 항목 "둔화된 정서"의 집계 점수는 기준선에서 11이었다. 3 시간 후에, 이는 8로 감소되었으며, 이는 3 점 또는 27%의 개선에 상응한다. 치료 후 1 일차째에, 이는 6으로 감소되었으며, 이는 5 점 또는 45%의 개선에 상응한다. 치료 후 7 일차째에, 이는 5로 감소되었으며, 이는 6 점 또는 55%의 개선에 상응한다.

[0729] 본 발명자들은 5-MeO-DMT가 정신 또는 신경계 장애 환자를 치료하여 둔화된 정서의 감소 또는 제거를 달성하는 데 사용될 수 있다는 결론을 내렸다.

[0730] 둔화된 정서의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간; 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 적어도 BPRS 항목 둔화된 정서의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0731] 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이 둔화된 정서의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다.

[0732] 추가적으로 또는 대안적으로, 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간에 발생한다.

[0733] 임상 전반적 인상-개선 (CGI-I) 점수 또는 환자 전반적 인상 - 개선 (PGI-I) 점수에서 적어도 "매우 개선됨"의 점수에 의해 반영된 바와 같이, 둔화된 정서의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다.

[0734] CGI-S 점수의 감소 또는 CGI-I 점수 또는 PGI-I 점수에서 적어도 "매우 개선됨"의 점수에 의해 반영된 바와 같이 둔화된 정서의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[0735] 더욱이 발명자들은 정신 또는 신경계 장애 환자를 치료함으로써 둔화된 정서의 감소 또는 제거가 BPRS 총 점수의 감소로 이어질 뿐만 아니라, BIMF 점수의 증가에 의해 반영된 바와 같이 모성 기능의 개선으로 이어질 것이라고 결론지었다. 이러한 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 빠르게, 즉, 약 2 시간 이내에 달성될 것이고, BIMF 점수의 증가도 이의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 또한 관찰될 것이다.

[0736] 둔화된 정서는 정신 또는 신경계 장애의 다른 양태에 또한 영향을 미치므로, 본 발명자들은 BPRS의 "둔화된 정서" 항목에서 관찰된 개선이 모성 기능의 전반적인 개선에 추가적으로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0737] BPRS 항목 "**죄책감의 느낌**"은 과거 행동에 대한 과도한 우려 또는 후회에 관한 것이다. 가능한 점수는 다음과 같다:

[0738] 1 - 죄책감의 느낌 없음.

[0739] 2 - 매우 경미함. 누군가 또는 무언가에 실패한 것에 대해 우려하지만, 몰두하지는 않음. 생각을 다른 문제로 쉽게 옮길 수 있음.

[0740] 3 - 경미함. 누군가 또는 무언가에 실패한 것에 대해 약간의 몰두와 함께 우려함. 다른 사람에게 죄책감을 표하는 경향이 있음.

[0741] 4 - 중등도. 죄책감, 잘못한 것, 무언가를 하거나 하지 않음으로써 다른 사람을 다치게 한 것에 대한 과도한 몰두가 있지만, 다른 것에 쉽게 주의를 돌릴 수 있음.

[0742] 5 - 중등도의 중증. 누군가 또는 무언가에 실패한 것에 대한 죄책감에 몰두하면 다른 것에 주의를 돌릴 수 있지만, 큰 노력이 필요함. 망상적이지 않음.

[0743] 6 - 중증; 망상적 죄책감 또는 상황에 비해 매우 지나친 비이성적인 자책. 중등도 몰두가 존재함.

[0744] 7 - 극도로 중증. 망상적인 죄책감 또는 상황에 비해 심하게 지나친 비이성적인 자책. 대상체는 죄책감에 매우 사로잡혀 있으며, 다른 사람에게 털어놓거나 망상에 따라 행동할 가능성이 있음.

[0745] 본 발명자들은 BPRS 항목 "죄책감의 느낌"의 점수가 증가하면 모성 기능의 두 양태 (영아(들)와의 상호작용과 관련된 모성 역량뿐만 아니라 모성 자기-돌봄)에 부정적인 영향을 미친다는 것을 확인하였다. BPRS 항목 "죄책

감의 느낌"의 점수가 증가하면, 자기-돌봄, 모자 상호작용, 정신심리적 안녕 및 관리가 손상된다.

[0746] 반대로, 이 BPRS 항목에 대한 개선은 모성 기능, 특히 BIMF 기능적 도메인인 자기-돌봄, 모자 상호작용, 정신심리적 안녕 및/또는 관리의 개선을 야기한다.

[0747] 개별화된 투약 양생법을 제공받은 연구 그룹에서, 모든 8 명의 환자에 걸쳐 BPRS 항목 "죄책감의 느낌"에 대한 집계 점수는 기준선에서 34였다. 3 시간 후에, 이는 14로 감소되었으며, 이는 20 점 또는 59%의 개선에 상응한다. 치료 후 1 일차째에, 이는 11로 감소되었으며, 이는 23 점 또는 68%의 개선에 상응한다. 치료 후 7 일차째에, 이는 10으로 감소되었으며, 이는 24 점 또는 71%의 개선에 상응한다.

[0748] 12 mg 그룹에서, 모든 4 명의 환자에 걸쳐 BPRS 항목 "죄책감의 느낌"의 집계 점수는 기준선에서 18이었다. 3 시간 후에, 이는 9로 감소되었으며, 이는 9 점 또는 50%의 개선에 상응한다. 치료 후 1 일차째에, 이는 5로 감소되었으며, 이는 13 점 또는 72%의 개선에 상응한다. 치료 후 7 일차째에, 이는 5로 감소되었으며, 이는 13 점 또는 72%의 개선에 상응한다.

[0749] 본 발명자들은 5-MeO-DMT가 정신 또는 신경계 장애 환자를 치료하여 죄책감의 느낌의 감소 또는 제거를 달성하는 데 사용될 수 있다는 결론을 내렸다.

[0750] 죄책감의 느낌의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간; 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 적어도 BPRS 항목 죄책감의 느낌의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0751] 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이 죄책감의 느낌의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다.

[0752] 추가적으로 또는 대안적으로, 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간에 발생한다.

[0753] 임상 전반적 인상-개선 (CGI-I) 점수 또는 환자 전반적 인상 - 개선 (PGI-I) 점수에서 적어도 "매우 개선됨"의 점수에 의해 반영된 바와 같이, 죄책감의 느낌의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다.

[0754] CGI-S 점수의 감소 또는 CGI-I 점수 또는 PGI-I 점수에서 적어도 "매우 개선됨"의 점수에 의해 반영된 바와 같이 죄책감의 느낌의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[0755] 더욱이 발명자들은 정신 또는 신경계 장애 환자를 치료함으로써 죄책감의 느낌의 감소 또는 제거가 BPRS 총 점수의 감소로 이어질 뿐만 아니라, BIMF 점수의 증가에 의해 반영된 바와 같이 모성 기능의 개선으로 이어질 것이라고 결론지었다. 이러한 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 빠르게, 즉, 약 2 시간 이내에 달성될 것이고, BIMF 점수의 증가도 이의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 또한 관찰될 것이다.

[0756] 죄책감의 느낌은 정신 또는 신경계 장애의 다른 양태에 또한 영향을 미치므로, 본 발명자들은 BPRS의 "죄책감의 느낌" 항목에서 관찰된 개선이 모성 기능의 전반적인 개선에 추가적으로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0757] BPRS 항목 "**불안**"은 보고된 불안정, 긴장, 두려움, 공황 또는 걱정과 관련이 있다. 가능한 점수는 다음과 같다:

[0758] 1 - 불안 없음

[0759] 2 - 매우 경미함. 대부분의 정상적인 개인에게 평소보다 더 많이 발생하는 걱정 또는 드문 걱정으로 인해 약간의 불편함을 보고함.

[0760] 3 - 경미함. 자주 걱정하지만 다른 것에 쉽게 주의를 돌릴 수 있음.

[0761] 4 - 중등도. 대부분의 시간에 걱정하고 다른 것에 쉽게 주의를 돌릴 수 없지만 기능의 장해가 없거나, 자율 신경계가 동반되는 불안이 가끔 있지만 기능의 장해는 없음.

[0762] 5 - 중등도의 중증. 자주 있지만 매일은 아닌 자율 신경계가 동반되는 불안의 기간, 또는 불안 또는 걱정에 의해 일부 기능의 영역이 방해를 받음.

[0763] 6 - 중증. 자율 신경계가 동반되는 불안이 매일 있지만 하루 종일 지속되지 않거나, 기능의 많은 영역이 불안

또는 끊임없는 걱정에 의해 방해를 받음.

[0764] 7 - 극도로 중증. 자율 신경계가 동반되는 불안이 하루 종일 지속되거나, 기능의 대부분 영역이 불안 또는 끊임없는 걱정에 의해 방해를 받음.

[0765] 본 발명자들은 BPRS 항목 "불안"의 점수가 증가하면 모성 기능의 두 양태 (영아(들)와의 상호작용과 관련된 모성 역량뿐만 아니라 모성 자기-돌봄)에 부정적인 영향을 미친다는 것을 확인하였다. BPRS 항목 "불안"의 점수가 증가하면, 정신심리적 안녕, 사회적 지원 및 관리가 손상된다.

[0766] 반대로, 이 BPRS 항목에 대한 개선은 모성 기능, 특히 BIMF 기능적 도메인인 정신심리적 안녕, 사회적 지원 및/또는 관리의 개선을 야기한다.

[0767] 개별화된 투약 양생법을 제공받은 연구 그룹에서, 모든 8 명의 환자에 걸쳐 BPRS 항목 "불안"에 대한 집계 점수는 기준선에서 37이었다. 3 시간 후에, 이는 19로 감소되었으며, 이는 18 점 또는 49%의 개선에 상응한다. 치료 후 1 일차째에, 이는 16으로 감소되었으며, 이는 21 점 또는 57%의 개선에 상응한다. 치료 후 7 일차째에, 이는 17로 감소되었으며, 이는 20 점 또는 54%의 개선에 상응한다.

[0768] 12 mg 그룹에서, 모든 4 명의 환자에 걸쳐 BPRS 항목 "불안"의 집계 점수는 기준선에서 25였다. 3 시간 후에, 이는 11로 감소되었으며, 이는 14 점 또는 56%의 개선에 상응한다. 치료 후 1 일차째에, 이는 6으로 감소되었으며, 이는 19 점 또는 76%의 개선에 상응한다. 치료 후 7 일차째에, 이는 6으로 감소되었으며, 이는 19 점 또는 76%의 개선에 상응한다.

[0769] 본 발명자들은 5-MeO-DMT가 정신 또는 신경계 장애 환자를 치료하여 불안의 감소 또는 제거를 달성하는 데 사용될 수 있다는 결론을 내렸다.

[0770] 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간; 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 적어도 BPRS 항목 불안의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0771] 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이 불안의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다.

[0772] 추가적으로 또는 대안적으로, 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간에 발생한다.

[0773] 임상 전반적 인상-개선 (CGI-I) 점수 또는 환자 전반적 인상 - 개선 (PGI-I) 점수에서 적어도 "매우 개선됨"의 점수에 의해 반영된 바와 같이, 불안의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다.

[0774] CGI-S 점수의 감소 또는 CGI-I 점수 또는 PGI-I 점수에서 적어도 "매우 개선됨"의 점수에 의해 반영된 바와 같이 불안의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[0775] 더욱이 발명자들은 정신 또는 신경계 장애 환자를 치료함으로써 불안의 감소 또는 제거가 BPRS 총 점수의 감소로 이어질 뿐만 아니라, BIMF 점수의 증가에 의해 반영된 바와 같이 모성 기능의 개선으로 이어질 것이라고 결론지었다. 이러한 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 빠르게, 즉, 약 2 시간 이내에 달성될 것이고, BIMF 점수의 증가도 이의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 또한 관찰될 것이다.

[0776] 불안은 정신 또는 신경계 장애의 다른 양태에 또한 영향을 미치므로, 본 발명자들은 BPRS의 "불안" 항목에서 관찰된 개선이 모성 기능의 전반적인 개선에 추가적으로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0777] BPRS 항목 "**긴장**"은 긴장, "신경질" 및 동요의 관찰가능한 신체적 및 운동 징후에 관한 것이다. 가능한 점수는 다음과 같다

[0778] 1 - 긴장 없음.

[0779] 2 - 매우 경미함. 대부분보다 더 안절부절못하지만, 정상 범위 내에 있음. 몇 가지 일시적인 긴장 징후, 예컨대, 손톱 뜯기, 발 흔들기, 두피 여러 번 긁기 또는 손가락으로 두드리기.

[0780] 3 - 경미함. "2"와 동일하지만, 긴장의 징후가 더 빈번하거나 과장됨.

[0781] 4 - 중등도. 하나 이상의 징후가 때때로 동시에 발생하는 운동 긴장의 징후가 많고 빈번함. 예컨대, 손을 비틀며 쥐면서 발을 흔듦. 긴장의 징후가 전혀 없는 경우도 있음.

[0782] 5 - 중등도의 중증. 하나 이상의 징후가 종종 동시에 발생하는 운동 긴장의 징후가 많고 빈번함. 긴장의 징후가 전혀 없는 경우도 드물게 있음.

[0783] 6 - 중증. "5"와 동일하지만, 긴장의 징후가 지속됨.

[0784] 7 - 극도로 중증. 긴장의 다중 운동 징후가 지속적으로 존재함, 예컨대, 지속적인 서성거림 및 손 비틀기.

[0785] 본 발명자들은 BPRS 항목 "긴장"의 점수가 증가하면 모성 기능의 두 양태 (영아(들)와의 상호작용과 관련된 모성 역량뿐만 아니라 모성 자기-돌봄)에 부정적인 영향을 미친다는 것을 확인하였다. BPRS 항목 "긴장"의 점수가 증가하면, 모자 상호작용 및 정신심리적 안녕이 손상된다.

[0786] 반대로, 이 BPRS 항목에 대한 개선은 모성 기능, 특히 BIMF 기능적 도메인인 모자 상호작용 및/또는 정신심리적 안녕의 개선을 야기한다.

[0787] 개별화된 투약 양생법을 제공받은 연구 그룹에서, 모든 8 명의 환자에 걸쳐 BPRS 항목 "긴장"에 대한 집계 점수는 기준선에서 16이었다. 3 시간 후에, 이는 11로 감소되었으며, 이는 5 점 또는 31%의 개선에 상응한다. 치료 후 1 일차째에, 이는 11로 감소되었으며, 이는 5 점 또는 31%의 개선에 상응한다. 치료 후 7 일차째에, 이는 10으로 감소되었으며, 이는 6 점 또는 38%의 개선에 상응한다.

[0788] 12 mg 그룹에서, 모든 4 명의 환자에 걸쳐 BPRS 항목 "긴장"의 집계 점수는 기준선에서 14였다. 3 시간 후에, 이는 9로 감소되었으며, 이는 5 점 또는 36%의 개선에 상응한다. 치료 후 1 일차째에, 이는 6으로 감소되었으며, 이는 8 점 또는 57%의 개선에 상응한다. 치료 후 7 일차째에, 이는 6으로 감소되었으며, 이는 8 점 또는 57%의 개선에 상응한다.

[0789] 본 발명자들은 5-MeO-DMT가 정신 또는 신경계 장애 환자를 치료하여 긴장의 감소 또는 제거를 달성하는 데 사용될 수 있다는 결론을 내렸다.

[0790] 긴장의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간; 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 적어도 BPRS 항목 권태의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0791] 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이 긴장의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다.

[0792] 추가적으로 또는 대안적으로, 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간에 발생한다.

[0793] 임상 전반적 인상-개선 (CGI-I) 점수 또는 환자 전반적 인상 - 개선 (PGI-I) 점수에서 적어도 "매우 개선됨"의 점수에 의해 반영된 바와 같이, 긴장의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다.

[0794] CGI-S 점수의 감소 또는 CGI-I 점수 또는 PGI-I 점수에서 적어도 "매우 개선됨"의 점수에 의해 반영된 바와 같이 긴장의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[0795] 더욱이 발명자들은 정신 또는 신경계 장애 환자를 치료함으로써 긴장의 감소 또는 제거가 BPRS 총 점수의 감소로 이어질 뿐만 아니라, BIMF 점수의 증가에 의해 반영된 바와 같이 모성 기능의 개선으로 이어질 것이라고 결론지었다. 이러한 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 빠르게, 즉, 약 2 시간 이내에 달성될 것이고, BIMF 점수의 증가도 이의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 또한 관찰될 것이다.

[0796] 긴장은 정신 또는 신경계 장애의 다른 양태에 또한 영향을 미치므로, 본 발명자들은 BPRS의 "긴장" 항목에서 관찰된 개선이 모성 기능의 전반적인 개선에 추가적으로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0797] 정신 또는 신경계 장애의 하나 이상의 양태에서의 개선은 전반적인 개선을 또한 야기할 것이다. 바람직하게는,

치료는 관해로 이어진다.

[0798] 우울 증상의 관해는 10 이하의 MADRS 점수에 의해 반영될 것이고, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에; 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 발생한다.

[0799] 추가로 대안적으로 또는 이에 더하여, 우울 증상의 관해는 7 이하의 HAM-D 점수에 의해 반영될 것이고, 예를 들어, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에; 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 발생한다.

[0800] 위의 내용으로부터 정신 또는 신경계 장애 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 치료하면 특히 위에 상세히 설명된 바와 같은 하위점수를 포함하는 MADRS 점수의 감소뿐만 아니라 BIMF 척도의 도메인의 개선을 야기한다. MADRS 점수의 감소뿐만 아니라 모성 기능의 개선은 아래 실시예 섹션에 논의된 바와 같은 임상 데이터에 의해 확인된다.

[0801] 모성 기능의 개선은 자기-돌봄의 기능적 도메인의 개선을 포함한다. 예를 들어, MADRS 항목인 권태 및/또는 감소된 수면의 개선은 자기-돌봄을 반영하는 BIMF 척도 점수의 증가로 이어진다. 자기-돌봄을 반영하는 BIMF 척도 항목의 누적 점수의 개선은 바람직하게는 적어도 10%, 더 바람직하게는 적어도 20%이다.

[0802] 모성 기능의 개선은 영아 돌봄의 기능적 도메인의 개선을 포함한다. 예를 들어, MADRS 항목인 권태 및/또는 집중하기 어려움의 개선은 영아 돌봄을 반영하는 BIMF 척도 점수의 증가로 이어진다. 자기-돌봄을 반영하는 BIMF 척도 항목의 누적 점수의 개선은 바람직하게는 적어도 15%, 더 바람직하게는 적어도 25%이다.

[0803] 모성 기능의 개선은 모자 상호작용의 기능적 도메인의 개선을 포함한다. 예를 들어, MADRS 항목인 감각 불능 및 내적 긴장의 개선은 모자 상호작용을 반영하는 BIMF 척도 점수의 증가로 이어진다. 모자 상호작용을 반영하는 BIMF 척도 항목의 누적 점수의 개선은 바람직하게는 적어도 5%, 더 바람직하게는 적어도 15%이다.

[0804] 모성 기능의 개선은 정신심리적 안녕의 기능적 도메인의 개선을 포함한다. 예를 들어, MADRS 항목의 권태, 비관적 생각, 감각 불능, 내적 긴장 및/또는 감소된 수면의 개선은 정신심리적 안녕을 반영하는 BIMF 척도 점수의 증가로 이어진다. 정신심리적 안녕을 반영하는 BIMF 척도 항목의 누적 점수의 개선은 바람직하게는 적어도 25%, 더 바람직하게는 적어도 35%이다.

[0805] 모성 기능의 개선은 사회적 지원의 기능적 도메인의 개선을 포함한다. 예를 들어, MADRS 항목인 비관적 생각의 개선은 사회적 지원을 반영하는 BIMF 척도 점수의 증가로 이어진다. 사회적 지원을 반영하는 BIMF 척도 항목의 누적 점수의 개선은 바람직하게는 적어도 10%, 더 바람직하게는 적어도 20%이다.

[0806] 모성 기능의 개선은 관리의 기능적 도메인의 개선을 포함한다. 예를 들어, MADRS 항목인 권태, 비관적 생각 및/또는 집중하기 어려움의 개선은 관리를 반영하는 BIMF 척도 점수의 증가로 이어진다. 관리를 반영하는 BIMF 척도 항목의 누적 점수의 개선은 바람직하게는 적어도 20%, 더 바람직하게는 적어도 30%이다.

[0807] 모성 기능의 개선은 조정의 기능적 도메인의 개선을 포함한다. 예를 들어, MADRS 항목인 권태의 개선은 조정을 반영하는 BIMF 척도 점수의 증가로 이어진다. 조정을 반영하는 BIMF 척도 항목의 누적 점수의 개선은 바람직하게는 적어도 5%, 더 바람직하게는 적어도 15%이다.

[0808] 모성 기능의 개선은 자기-돌봄, 영아 돌봄, 모자 상호작용, 어머니의 정신심리적 안녕, 사회적 지원, 관리 및 적응으로부터 선택된 바킨 모성 기능 지수 (BIMF)에 따른 하나 이상, 특히 두 개 이상의 기능적 도메인과 관련이 있다.

[0809] BIMF 총 점수는 10% 이상, 바람직하게는 20% 이상 개선된다.

[0810] **모유 수유**

[0811] 위에 나타낸 바와 같이, 많은 의약의 경우, 모유수유 중인 환자는 모유-수유를 중단할지 또는 요법을 중단/금지할지 결정해야 하는 상황에 직면할 수 있다.

[0812] 치료를 제공받기 위해 모유-수유를 중단하기로 결정한 경우에, 이 결정은 모성 기능에 부정적인 영향을 미치고 특히 모자 상호작용 및 정신심리적 안녕의 기능적 도메인에 손상을 입힐 것이다.

[0813] 본 발명은 또한 모유수유의 실질적 중단 없이 모유수유 중인 어머니의 정신 또는 신경계 장애를 치료해야 할 필요성을 다룬다.

[0814] 본 발명에 따르면, 모유수유는 치료 직후에 재개될 수 있다.

[0815] 발명자들은 5-MeO-DMT의 약동학적 특성 및 대사를 조사하여, 5-MeO-DMT 또는 약학적으로 허용가능한 염을 투여한 후 어느 시점부터 젖먹이 아이를 임의의 관련 위험에 노출시키지 않으면서 모유수유가 가능한지 확인하고자 노력하였다.

[0816] 흡입된 5-MeO-DMT의 흡수 및 분포는 빠르며, 최대 농도 및 약리학적 효과는 투약 동안 그리고 투약 직후에 관찰된다.

[0817] 혈장 단백질 결합은 낮다 (13-23%).

[0818] 흡입 후 5-MeO-DMT의 약동학적 특성의 분석에서는 혈장 농도의 매우 빠fms 축소를 보여준다. 투여 후 10 분 후에 이미 농도가 Cmax의 10% 이하로 떨어지고; 2 시간 후에는, Cmax의 1% 이하가 되며; 3 시간 후에는, 혈장에서 5-MeO-DMT가 더 이상 검출가능하지 않다. 이는 테스트된 전체 용량 범위 (6 mg, 12 mg, 18 mg)에 적용된다. 1 내지 4 시간의 시간 프레임 내에서 반복된 투여 시 축적이 관찰되지 않는다. 본원에 개시된 바와 같이 상향적정은 축적으로 이어지지 않으며 따라서 투여 후 10 분, 2 시간 또는 3 시간에 더 높은 혈장 농도를 야기하지 않을 것이다.

[0819] 인간에서 발생할 수 있는 5-MeO-DMT의 대사산물은 이러한 대사산물의 잠재적 관련성을 평가하기 위해 식별되었다. 인간 간세포의 생체외 대사 식별 연구에서, 5-MeO-DMT 유리 염기는 10 μM에서 최대 120 분 동안 항온처리되었다. 식별된 화합물 및 이들의 상대적 비율은 아래 표 1에 나타나 있다:

[0820] 표 1

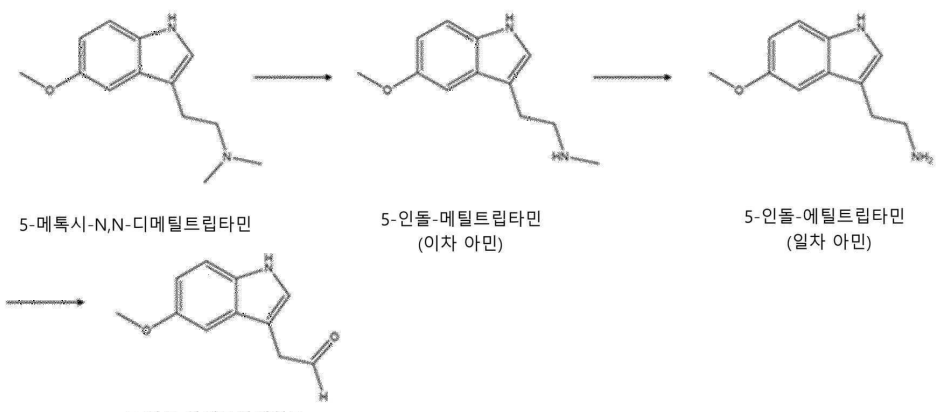
화합물	상대적 비율
부포테닌 (5-OH-DMT)	5 %
5-MeO-DMT	7 %
5-MeO-DMT-N-옥사이드	1 %
5-메톡시인돌-3-에탄올 (5-메톡시트립토폴)	25 %
5-메톡시인돌아세트산 (5-MIAA)	61 %

[0821]

[0822] 후속 검정에서는 5-메톡시트립토폴의 존재를 검출하는 데 반복적으로 실패했지만 주요 대사산물로서 5-MIAA의 존재를 재현가능하게 나타냈음에 주목하였다. 따라서, 5-메톡시트립토폴은 생체내에서 임의의 유의한 역할을 할 가능성이 없다.

[0823] 위의 표에 나열된 바와 같은 대사산물은 3 가지 상이한 경로를 통해 형성된다.

[0824] 2 가지 가장 유의한 대사산물인 5-메톡시인돌 아세트산 및 5-메톡시인돌-3-에탄올은 산화적 탈아민화를 통해 형성된다. 이는 N-메틸기의 효소적 제거 및 산화가 포함되어, 하기와 같이 아세트알데히드가 형성된다:

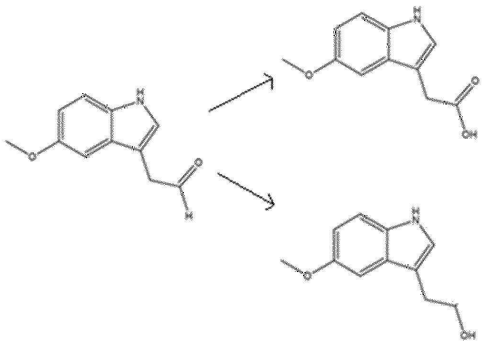


[0825]

[0826] 표시된 반응은 모노아민 산화효소 A (MAO-A)에 의해 촉매된다.

[0827] 이차 아민, 일차 아민 및 알데히드는 식별되지 않았으며, 이는 이들이 임의의 시간에서 유의한 농도로 존재하지 않음을 나타낸다.

[0828] 알데히드 중간 대사산물은 인간 간의 간세포에서 2 개의 별도의 생체내변환을 거친다. 이는 5-메톡시인돌 아세트산으로 산화되거나, 5-메톡시인돌-3-에탄올로 환원된다.



[0829]

[0830] 생성된 대사산물 둘 모두는 내인성 물질이며, 예를 들어, 멜라토닌 및 세로토닌의 합성 및 대사 동안에 인체에서 형성된다 (예컨대, Biochemistry of the Pineal. Chapter 3. in Melatonin and the Mammalian Pineal Gland. Arendt J (Ed.) Chapman & Hall, 1995; Slominski R and Slominski AT. Synthesis and Metabolism of Melatonin in the Skin and Retinal Pigment Epithelium. Chapter 3. in Melatonin in the Promotion of Health. Watson RR (Ed.) CRC Press 2012 참고).

[0831] 5-MeO-DMT 대사의 우세한 경로는 또한 내인성 대사 경로의 일부인 대사산물로 급속하게 이어지기 때문에, 본 발명자들은 5-MeO-DMT의 산화적 탈아민화가 모유수유에 대한 제한을 부과할 필요가 있는 대사산물을 수반하지 않는다고 결정하였다.

[0832] 더욱이, 실시예 섹션에서 상세히 기재된 바와 같이, 인간 간세포와 함께 5-메톡시트립토폴의 항온처리는 높은 대사 회전율을 나타내고, 24 시간 내에 화합물이 완전히 사라진다. 1 μM 테스트 농도에서, 5-메톡시트립토폴에 대한 시험관내 내재적 청소율은 16.2 μl/분/백만 개의 세포 (반감기 142 분)였다.

[0833] 따라서, 5-메톡시트립토폴의 혈장 농도는 그것이 형성되는 정도까지 급속히 감소하여 내인성 수준에 도달할 것이다.

[0834] 5-MIAA는 약산이며, 이는 이온화된 형태로 혈장에 존재하여 화합물이 모유로 유입될 가능성을 감소시킬 것이다.

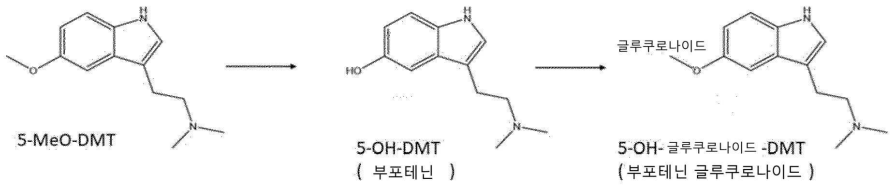
[0835] 인간 간세포와 5-MIAA의 항온처리는 낮은 대사 회전율을 나타내고, 72 시간 후 남은 5-MIAA 농도가 75-82%임을 나타낸다. 5-MIAA는 5-MeO-DMT의 최종 대사산물인 것으로 간주된다.

[0836] 5-MIAA는 약 50%의 비교적 낮은 혈장 결합을 나타낸다 (평균 비결합 분율 (Fu); 실시예 섹션 참고). 신장 청소율을 거쳐 순환계에 남아 있다. 표준 사구체 여과율이 90-120 ml/분임을 감안할 때, 이는 5-MIAA의 모든 흔적이 (환자의 크기에 따라 좌우되며, 임신 동안 발생하는 혈액 부피의 증가를 고려하여) 대략 1-2 시간 내에 순환계로부터 제거되어 소변으로 배출된다는 것을 의미한다.

[0837] 결과적으로, 5-MIAA의 혈장 농도가 또한 급속하게 감소될 것이다.

[0838] 5-MeO-DMT의 빠른 청소율 (<1 시간)과 커플링하여, 이는 투여된 요법 및 모든 관련된 대사산물이 대략 2 시간 내에 순환계로부터 제거되었다는 견해를 뒷받침한다.

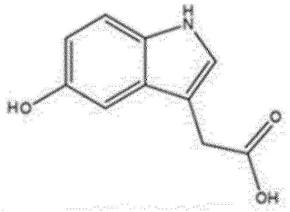
[0839] 식별된 다른 대사산물인 부포테닌은 CYP2D6에 의해 촉매되는 O-탈메틸화의 결과이다. 그런 다음, 형성된 대사된 것은 하기와 같이 UGT에 의해 촉매되는 글루쿠론화를 거친다:



[0840]

[0841] 약동학 연구의 일부로서, 부포테닌은 인간 혈청에서 거의 검출되지 않음을 확인하였다. 5-MeO-DMT의 투여 후 15 분에 어떠한 경우에도 검출되지 않았다.

[0842] 부포테닌 글루쿠로나이드는 수용체에 결합할 수 없으며, 임의의 효과를 발휘하지 않는다. 게다가, 농도가 너무 낮아, 간세포 검정에서 검출되지 않았다. 부포테닌 글루쿠로나이드는 하기의 5-하이드록시인돌 아세트산으로 추가로 전환된다:

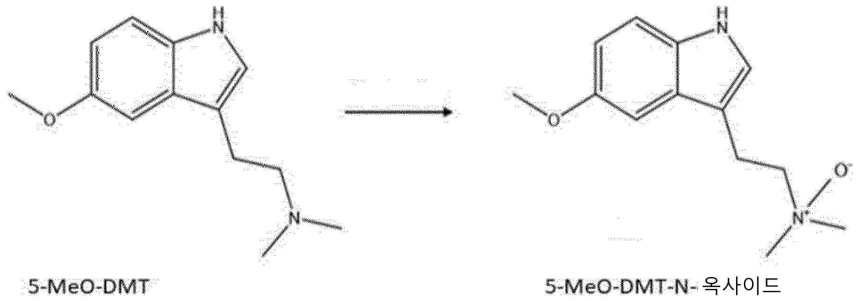


[0843]

[0844] 5-하이드록시인돌 아세트산은 내인성 물질이며, 예를 들어, 이는 멜라토닌 및 세로토닌의 대사에서 발생한다 (위 참조).

[0845] 5-MeO-DMT의 O-탈메틸화 경로는, 혈장으로부터 급속하게 제거되는 주요 대사산물인 부포테닌으로 이어지고, 추가 대사는 매우 낮은 농도로만 존재하는 화합물로 이어지고, 궁극적으로 또한 내인성 대사 경로의 일부인 대사산물로 이어지므로, 본 발명자들은 5-MeO-DMT의 O-탈메틸화가 모유수유에 대한 제한을 부과할 필요가 있는 대사산물을 수반하지 않는다고 결정하였다.

[0846] 제3 대사 경로는 하기와 같이 N-산화와 관련이 있다:



[0847]

[0848] 형성된 대사산물의 실리코 모델링에서, 5-MeO-DMT-N-옥사이드는 모체 분자의 생체외 유전독성 평가에서 음성인 것과 일치하여 비-유전독성인 것으로 간주되었다. 이 화합물은 랫트에서의 관찰에 의해 확인된 바와 같이, 수용성이고 빠르게 배출된다 (Sitaram, B.R., Lockett, L., Blackman, G. L., McLeod, W. R., 1987. Urinary excretion of 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine, N,N-dimethyltryptamine and their N-oxides in the rat. Biochemical Pharmacology 36: 2235-2231). N-산화를 수반하는 5-MeO-DMT 대사의 경로는 미미한 역할만 하고 명백한 독성이 없는 대사산물의 낮은 비율을 야기하고 급속하게 배출되므로, 본 발명자들은 5-MeO-DMT의 N-산화가 모유수유에 대한 제한을 부과할 필요가 있는 대사산물을 수반하지 않는다고 결정하였다.

[0849] 위의 내용에 기반하여, 본 발명자들은 모유 수유가 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 이용한 치료 직후 재개될 수 있다고 결정하였다.

[0850] 따라서, 환자가 모유수유 중인 어머니인 경우에, 그녀는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 48 시간까지 모유수유를 중단하도록 권고받는다. 특히, 그녀는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 24 시간까지 모유수유를 중단하도록 권고받는다.

[0851] 바람직하게는, 모유수유는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 6 시간 동안만, 더 바람직하게는 3 시간 동안만, 가장 바람직하게는 2 시간 동안만 중단되어야 한다.

[0852] 이러한 짧은 중단 및 치료 직후 모유수유를 재개할 수 있는 상응하는 가능성은 치료 성공, 특히 모성 기능 및 영아(들)의 안녕 및 발달에 기여한다.

[0853] **정신 또는 신경계 병태의 치료**

[0854] **우울 에피소드로 특징지어지는 장애**

[0855] 우울 에피소드로 특징지어지는 장애는 여러 가지가 있다.

[0856] 우울 에피소드는 우울한 기분 및/또는 대부분 활동에서 즐거움의 상실의 기간이다.

[0857] 예를 들어, DSM-V에 따르면, 주요 우울 에피소드는 동일한 2-주 기간 동안 존재했으며 사전 기능으로부터 변화를 나타내는 5 가지 이상의 증상으로 특징지어지며; 증상 중 적어도 하나는 (1) 우울한 기분 또는 (2) 흥미 또는 즐거움의 상실이다.

[0858] 우울 에피소드로 특징지어지는 장애를 앓고 있는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓을 수 있다.

[0859] 우울 에피소드로 특징지어지는 장애는 수면 장애, 인지 기능장애, 불안, 정신운동 지연, 사회적/감정적 위축 및 부정적 사고 중 하나 이상을 수반한다.

[0860] 중증도 및 치료 성공은 예를 들어, 몽고메리-아스버그 우울증 등급화 척도 (MADRS) 또는 해밀턴 우울증 등급화 척도 (HAM-D)에 의해 평가될 수 있다.

[0861] 우울 에피소드로 특징지어지는 장애를 앓고 있는 환자에서, 처리, 조절, 감정 기억; 반추와 관련된 인지 과정; 손상된 집중력 및 생리적 각성과 관련된 여러 뇌 영역 내부 및/또는 영역 간에 기능적 연결성이 변화하는 것이 관찰된다.

[0862] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 우울 에피소드로 특징지어지는 장애를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 치료하면 우울 에피소드로 특징지어지는 장애의 개선을 야기한다.

[0863] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 우울 에피소드로 특징지어지는 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 후; 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[0864] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 환자의 우울 에피소드로 특징지어지는 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 우울 에피소드로 특징지어지는 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[0865] MADRS 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 우울 에피소드로 특징지어지는 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[0866] MADRS 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 환자의 우울 에피소드로 특징지어지는 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. MADRS 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 우울 에피소드로 특징지어지는 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[0867] HAM-D 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 우울 에피소드로 특징지어지는 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[0868] HAM-D 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 환자의 우울 에피소드로 특징지어지는 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. HAM-D 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 우울 에피소드로 특징지어지는 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한

염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[0869] 우울 에피소드로 특징지어지는 장애를 앓고 있는 환자의 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 적어도 BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0870] BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이, 우울 에피소드로 특징지어지는 장애를 앓고 있는 환자의 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 6 일 이내에 발생한다. BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이, 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[0871] **주요 우울 장애 (MDD)**는 지속적인 슬픈 느낌 및 흥미의 상실을 유발하는 기분 장애이다. 이는 사람이 느끼고 생각하고 행동하는 방식에 영향을 미치며, 다양한 감정적 및 신체적 문제를 야기할 수 있다.

[0872] 환자는 20 이상의 몽고메리-아스버그 우울증 등급화 척도 (MADRS) 점수 또는 17 이상의 해밀턴 우울증 등급화 척도 (HAM-D) 점수에 의해 나타낸 바와 같이 중등도 또는 중증 MDD를 앓을 수 있다. 환자는 35 이상의 몽고메리-아스버그 우울증 등급화 척도 (MADRS) 점수 또는 25 이상의 해밀턴 우울증 등급화 척도 (HAM-D) 점수에 의해 나타낸 바와 같이 중증 주요 우울 장애를 앓을 수 있다고 추가로 간주된다.

[0873] MDD를 앓고 있는 환자는 치료 저항성 형태의 장애 (TRD)를 앓을 수 있다.

[0874] MDD는 수면 장애, 인지 기능장애, 불안, 정신운동 지연, 사회적/감정적 위축 및 부정적 사고 중 하나 이상을 수반한다.

[0875] 중증도 및 치료 성공은 예를 들어, 몽고메리-아스버그 우울증 등급화 척도 (MADRS) 또는 해밀턴 우울증 등급화 척도 (HAM-D)에 의해 평가될 수 있다.

[0876] MDD를 앓고 있는 환자에서, DMN, 현저성 네트워크, 실행 제어 네트워크 및 변연계 네트워크를 포함한 다중 휴지-상태 네트워크 내부 및/또는 그 네트워크 간의 기능장애 연결성 및 조절이 관찰된다. 기능적 연결성은 건강한 대조군에서 관찰된 것과 유의하게 상이하다.

[0877] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 MDD를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 치료하면 MDD의 개선을 야기한다.

[0878] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, MDD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 후; 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[0879] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 환자의 MDD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, MDD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[0880] MADRS 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, MDD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[0881] MADRS 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 환자의 MDD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. MADRS 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, MDD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일차까지 지속된다.

[0882] HAM-D 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, MDD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[0883] HAM-D 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 환자의 MDD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. HAM-D 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, MDD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[0884] MDD를 앓고 있는 환자의 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 적어도 BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0885] BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이, MDD를 앓고 있는 환자의 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 6 일 이내에 발생한다. BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이, 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[0886] **지속성 우울 장애**

[0887] 기분저하증으로서 또한 지칭되는 지속성 우울 장애는 만성 형태의 우울증이다. 이것은 우울증이 적어도 2-년 기간에 걸쳐 대부분의 날 동안 하루 대부분 동안 나타나는 경우 진단된다. 임의의 증상이 없는 기간은 2 개월 미만이다.

[0888] 우울증이 있는 경우, 다음 중 2 개 이상이 존재해야 한다: 1. 절망감; 2. 에너지 저조 또는 피로; 3. 자존감이 낮음; 4. 수면 감소 (불면증) 또는 증가 (과수면증): 5. 식욕 불량, 또는 과식; 6. 결정을 내리기 어렵거나 집중력이 불량함.

[0889] 지속성 우울 장애를 앓고 있는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓을 수 있다.

[0890] 지속성 우울 장애는 수면 장애, 인지 기능장애, 불안, 정신운동 지연, 사회적/감정적 위축 및 부정적 사고 중 하나 이상을 수반한다.

[0891] 중증도 및 치료 성공은 예를 들어, 몽고메리-아스버그 우울증 등급화 척도 (MADRS) 또는 해밀턴 우울증 등급화 척도 (HAM-D)에 의해 평가될 수 있다.

[0892] 지속성 우울 장애를 앓고 있는 환자에서, 처리, 조절, 감정 기억; 반추와 관련된 인지 과정; 손상된 집중력 및 생리적 각성과 관련된 여러 뇌 영역 내부 및/또는 영역 간에 기능적 연결성이 변화하는 것이 관찰된다. 기능장애 연결성은 DMN, 현저성 네트워크, 실행 제어 네트워크 및 변연계 네트워크 내부 및/또는 네트워크 간에 관찰된다. 기능적 연결성은 건강한 대조군에서 관찰된 것과 유의하게 상이하다.

[0893] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 지속성 우울 장애를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 치료하면 지속성 우울 장애의 개선을 야기한다.

[0894] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 지속성 우울 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 후; 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[0895] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 환자의 지속성 우울 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 지속성 우울 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[0896] MADRS 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 지속성 우울 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[0897] MADRS 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 환자의 지속성 우울 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. MADRS 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 지속성 우울 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[0898] HAM-D 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 지속성 우울 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[0899] HAM-D 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 환자의 지속성 우울 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. HAM-D 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 지속성 우울 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적

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

[0900] 지속성 우울 장애를 앓고 있는 환자의 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 적어도 BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0901] BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이, 지속성 우울 장애를 앓고 있는 환자의 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 6 일 이내에 발생한다. BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이, 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[0902] **계절성 정서 장애**

[0903] 계절성 정서 장애는 계절적 패턴을 갖는 기분 장애로, 증상은 종종 가을에 시작되어 봄에 관해된다. 많은 사람들이 슬픔, 절망감, 활동에서 흥미의 상실, 피로, 사회적 위축을 경험한다.

[0904] 계절성 정서 장애를 앓고 있는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓을 수 있다.

[0905] 계절성 정서 장애는 수면 장애, 인지 기능장애, 불안, 정신운동 지연, 사회적/감정적 위축 및 부정적 사고 중 하나 이상을 수반한다.

[0906] 중증도 및 치료 성공은 예를 들어, 몽고메리-아스버그 우울증 등급화 척도 (MADRS) 또는 해밀턴 우울증 등급화 척도 (HAM-D)에 의해 평가될 수 있다.

[0907] 계절성 정서 장애를 앓고 있는 환자에서, 처리, 조절, 감정 기억; 반추와 관련된 인지 과정; 손상된 집중력 및 생리적 각성과 관련된 여러 뇌 영역 내부 및/또는 영역 간에 기능적 연결성이 변화하는 것이 관찰된다. 기능장애 연결성은 DMN, 현저성 네트워크, 실행 제어 네트워크 및 변연계 네트워크 내부 및/또는 네트워크 간에 관찰된다. 기능적 연결성은 건강한 대조군에서 관찰된 것과 유의하게 상이하다.

[0908] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 계절성 정서 장애를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 치료하면 계절성 정서 장애의 개선을 야기한다.

[0909] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 계절성 정서 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 후; 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[0910] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 환자의 계절성 정서 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 계절성 정서 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[0911] MADRS 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 계절성 정서 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[0912] MADRS 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 환자의 계절성 정서 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. MADRS 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 계절성 정서 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[0913] HAM-D 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 계절성 정서 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[0914] HAM-D 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 환자의 계절성 정서 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. HAM-D 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 계절성 정서 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[0915] 계절성 정서 장애를 앓고 있는 환자의 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 적어도 BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0916] BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이, 계절성 정서 장애를 앓고 있는 환자의 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 6 일 이내에 발생한다. BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이, 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[0917] **양극성 장애**

[0918] 양극성 장애 (BD)는 감정적 저조 (주요 우울 에피소드) 및 고조 (조증 또는 경조증 에피소드)를 포함한 극심한 기분 변동으로 특징지어지는 정신 건강 병태이다. BD는 인종적 기원 또는 사회경제적 지위에 관계없이 전 세계 인구의 1% 초과에 영향을 미치는 재발성 만성 장애이다.

[0919] BD를 앓고 있는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓을 수 있다.

[0920] BD는 우울 에피소드가 있든 없든, 적어도 1 회의 조증 에피소드가 있는 경우 양극성 I 장애로서 분류된다. 이것은 적어도 1 회의 경조증 에피소드 (완전한 조증 에피소드는 없음) 및 1 회의 주요 우울 에피소드가 있는 경우 양극성 II 장애로서 분류된다. 이러한 증상이 약물 또는 의학적 문제로 인한 경우, 이들은 양극성 장애로서 진단되지 않는다.

[0921] BD를 앓고 있는 환자는 양극성 II 장애 또는 양극성 I 장애로 진단되는지 여부에 관계없이, 특히 현재 주요 우울 에피소드를 앓고 있다.

[0922] 현재 주요 우울 에피소드의 중증도는 몽고메리-아스버그 우울증 등급화 척도 (MADRS)를 사용하여 평가될 수 있다. 환자는 19 이상, 예컨대, 24 이상, 특히 37 이상의 총 점수를 가질 수 있다.

[0923] 대안적으로 또는 추가로, 환자는 19, 예컨대, 24 이상, 특히 37 이상의 양극성 우울증 등급화 척도 (BDRS) 총 점수를 가질 수 있다.

[0924] BD는 수면 장애, 인지 기능장애, 불안, 정신운동 지연, 사회적/감정적 위축 및 부정적 사고 중 하나 이상을 수반한다.

[0925] 중증도 및 치료 성공은 예를 들어, 몽고메리-아스버그 우울증 등급화 척도 (MADRS), 해밀턴 우울증 등급화 척도 (HAM-D) 또는 양극성 우울증 등급화 척도 (BDRS)에 의해 평가될 수 있다.

[0926] BDRS는 양극성 우울증의 우울 증상의 중증도를 측정하도록 설계되었다. BDRS는 훈련된 평가자에 의해 임상적 사용이 검증되었다. 임상 면접을 기반으로, BDRS 항목은 현재 및 지난 며칠 동안 환자가 표현한 우울 및/또는 혼합 증상의 중증도를 등급화한다. 현재 증상과 지난 며칠 동안의 증상 간에 불일치가 있는 경우, 등급화는 현재 증상을 반영해야 한다. 척도는 20 개의 질문을 함유하고 있으며, 가능한 최대 점수는 60이다. 더 높은 점수는 더 큰 중증도를 나타낸다.

[0927] 질문은 우울한 기분; 수면 장애; 식욕 방해; 사회적 참여 감소; 감소된 에너지 및 활동; 감소된 동기; 손상된 집중력 및 기억력; 불안; 무쾌감증; 정서적 둔마; 무가치함의 느낌; 무력감 및 절망감의 느낌; 자살 관념; 죄책감의 느낌; 정신병적 증상; 과민성; 불안정성; 증가된 운동 추진력; 증가된 언어능력; 동요를 다룬다.

[0928] 이들 양태 각각을 평가하고, 0, 1, 2 또는 3의 점수를 부여한다.

[0929] BD를 앓고 있는 환자는 특징적인 이상한 내재적 조직 및 휴지 상태 네트워크의 상호-연결성을 보인다. 건강한 대조군과 비교했을 때, 휴지 상태의 기능적 자기 공명 영상 연구에서는 기본 모드 네트워크, 현저성 네트워크 및 중앙 실행 네트워크 내부 및/또는 그 사이의 특정 영역의 기능적 연결성 변경이 나타났다. 특히 기본 모드 네트워크 내의 기능적 연결성 변경은 또한 수면 장애를 앓고 있는 환자에서 관찰된다.

[0930] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 BD를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 치료하면 BD의 개선을 야기한다.

[0931] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, BD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 후; 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[0932] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 환자의 BD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, BD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일;

더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[0933] MADRS 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, BD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[0934] MADRS 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 환자의 BD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. MADRS 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, BD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[0935] HAM-D 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, BD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[0936] HAM-D 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 환자의 BD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. HAM-D 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, BD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[0937] BDRS 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, BD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[0938] BDRS 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 환자의 BD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. BDRS 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, BD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[0939] BD를 앓고 있는 환자의 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 적어도 BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0940] BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이, BD를 앓고 있는 환자의 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 6 일 이내에 발생한다. BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이, 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[0941] **불안 장애**

[0942] **불안 장애**는 정신 건강 병태의 유형이다. 증상은 긴장감, 공황 및 두려움의 느낌뿐만 아니라 발한 및 빠른 심박수를 포함한다. 불안은 위협적인 것으로서 인식되는 예상되는 사건 또는 상황에 대한 준비와 연관된 복잡한 인지적, 정서적, 생리적 및 행동적 반응 시스템을 수반한다.

[0943] 불안 장애는 수면 장애, 인지 기능장애, 사회적/감정적 위축 및 부정적 사고 중 하나 이상을 또한 수반한다.

[0944] 불안 장애를 앓고 있는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓을 수 있다.

[0945] 불안 장애의 중증도는 벡 불안 척도 (BAI)를 사용함으로써 평가될 수 있다. 이것은 또한 불안에 대한 해밀턴 등급화 척도 (HAM-A); HAM-A의 심리적 불안 하위척도 (항목 1-6 및 14의 합계); HAM-A의 불안한 기분 항목 (항목 1); 간략한 정신과적 등급화 척도 (BPRS) 항목 "불안"을 사용함으로써 평가될 수 있다.

[0946] 게다가 불안 장애는 자살 관념과 연관되어 있다.

[0947] 자살 관념은 콜롬비아 자살 중증도 등급화 척도 (C-SSRS)를 사용하여 평가될 수 있다.

[0948] 불안 장애는 기능적 자기 공명 영상에 의해 연구된다. 일반적으로, 모든 불안 장애는 기본 모드 네트워크 (DMN)에서 비정상적임을 나타낸다. 이러한 장애에 의해 영향을 받는 추가 네트워크는 현저성 네트워크 (SN) 및 감각운동 네트워크 (SMN)이다. SMN 및 SN과 같은 이들 네트워크 각각의 내부 및/또는 그 사이의 휴지 상태 균형은 DMN에 비해 상이한 불안 장애에서 비정상적일 수 있다.

[0949] 그 장애에 대한 치료 저항성 형태를 포함하여 불안 장애를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 치료하면 불안을 감소시키거나 제거한다.

[0950] 불안 장애를 앓고 있는 환자의 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지

막 투여 후 약 2 시간에; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[0951] 불안 장애를 앓고 있는 환자의 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[0952] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 불안 장애를 앓고 있는 환자의 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 치료 전 각각의 점수와 비교하여 HAM-A 점수의 적어도 50% 감소에 의해 반영된다.

[0953] 치료 전 각각의 점수와 비교하여, HAM-A 점수의 적어도 50% 감소에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 불안 장애를 앓고 있는 환자의 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. HAM-A 점수의 적어도 50% 감소에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 불안 장애를 앓고 있는 환자의 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[0954] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 이러한 불안 장애를 앓고 있는 환자의 불안의 관해는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 7 이하의 HAM-A 점수에 의해 반영된다.

[0955] 7 이하의 HAM-A 점수에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 이러한 불안 장애를 앓고 있는 환자의 불안의 관해는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. 7 이하의 HAM-A 점수에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 이러한 불안 장애를 앓고 있는 환자의 불안의 관해는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[0956] HAM-A의 심리적 불안 하위척도 (항목 1-6 및 14의 합계)의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 불안 장애를 앓고 있는 환자의 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[0957] HAM-A의 심리적 불안 하위척도 (항목 1-6 및 14의 합계) 점수의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 불안 장애를 앓고 있는 환자의 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. HAM-A의 심리적 불안 하위척도 (항목 1-6 및 14의 합계)의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[0958] HAM-A의 불안한 기분 항목 (항목 1)의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 불안 장애를 앓고 있는 환자의 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[0959] HAM-A의 불안한 기분 항목 (항목 1)의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 불안 장애를 앓고 있는 환자의 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. HAM-A의 불안한 기분 항목 (항목 1)의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[0960] BPRS 항목 "불안"의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 불안 장애를 앓고 있는 환자의 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간

후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[0961] BPRS 항목 "불안"의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 불안 장애를 앓고 있는 환자의 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. BPRS 항목 "불안"의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[0962] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 불안 장애를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 치료하면 자살 관념을 감소시키거나 제거한다.

[0963] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 불안 장애를 앓고 있는 환자의 자살 관념의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[0964] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 불안 장애를 앓고 있는 환자의 자살 관념의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. 자살 관념의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[0965] 위의 내용은 일반적으로, 아래에 상세히 논의된 특이적 병태뿐만 아니라 의학적 병태가 극심한 두려움, 불안 또는 공황을 유발할 때 발생하는 의학적 병태로 인한 불안 장애; 환자가 불안 장애에 대한 대부분의 기준을 충족하지만 모든 기준을 충족하지 않는 경우 진단될 수 있는 기타 명시된 불안 장애; 및 환자가 불안 또는 공황을 경험하지만 다른 불안 장애의 완전한 진단을 내리기에 정보가 결여된 경우 종종 진단되는 명시되지 않은 불안 장애를 포함하여 불안 장애에 적용된다.

[0966] 불안 장애를 앓고 있는 환자의 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 적어도 BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0967] BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이, 불안 장애를 앓고 있는 환자의 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 6 일 이내에 발생한다. BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이, 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[0968] **분리 불안 장애**는 가정 및/또는 환자가 강한 감정적 애착을 갖는 사람과의 분리에 대한 과도한 불안으로 특징지어진다.

[0969] 분리의 상황은 환자에게 유의한 고통을 유발하며, 이들은 분리로 인해 학교 또는 직장에 가는 데 어려움을 가질 수 있다. 분리 불안 장애를 앓고 있는 환자는 가족 구성원과 같은 이들의 삶에서 중요한 사람들에게 일어나는 환영받지 못하는 사건에 대해 과도한 불안을 또한 가질 수 있다.

[0970] 분리 불안 장애는 수면 장애, 인지 기능장애, 사회적/감정적 위축 및 부정적 사고 중 하나 이상을 또한 수반한다.

[0971] 분리 불안 장애를 앓고 있는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓을 수 있다.

[0972] 분리 불안 장애의 중증도는 벡 불안 척도 (BAI)를 사용함으로써 평가될 수 있다. 이것은 또한 불안에 대한 해밀턴 등급화 척도 (HAM-A); HAM-A의 심리적 불안 하위척도 (항목 1-6 및 14의 합계); HAM-A의 불안한 기분 항목 (항목 1); 간략한 정신의학적 등급화 척도 (BPRS) 항목 "불안"을 사용함으로써 평가될 수 있다.

[0973] 게다가 분리 불안 장애는 자살 관념과 연관되어 있다.

[0974] 자살 관념은 콜롬비아 자살 중증도 등급화 척도 (C-SSRS)을 사용하여 평가될 수 있다.

[0975] 분리 불안 장애는 기능적 자기 공명 영상에 의해 연구된다. 일반적으로, 모든 불안 장애는 기본 모드 네트워크 (DMN)에서 비정상적임을 나타낸다. 이러한 장애에 의해 영향을 받는 추가 네트워크는 현저성 네트워크 (SN) 및 감각운동 네트워크 (SMN)이다. SMN 및 SN과 같은 이들 네트워크 각각의 내부 및/또는 그 사이의 휴지 상태 균형은 DMN에 비해 상이한 불안 장애에서 비정상적일 수 있다.

[0976] 그 장애에 대한 치료 저항성 형태를 포함하여 분리 불안 장애를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적

으로 허용가능한 염으로 치료하면 불안을 감소시키거나 제거한다.

[0977] 분리 불안 장애를 앓고 있는 환자의 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[0978] 분리 불안 장애를 앓고 있는 환자의 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[0979] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 분리 불안 장애를 앓고 있는 환자의 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 치료 전 각각의 점수와 비교하여, HAM-A 점수의 적어도 50% 감소에 의해 반영된다.

[0980] HAM-A 점수의 적어도 50% 감소에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 분리 불안 장애를 앓고 있는 환자의 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. HAM-A 점수의 적어도 50% 감소에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 분리 불안 장애를 앓고 있는 환자의 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[0981] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 이러한 분리 불안 장애를 앓고 있는 환자의 불안의 관해는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 7 이하의 HAM-A 점수에 의해 반영된다.

[0982] 7 이하의 HAM-A 점수에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 이러한 분리 불안 장애를 앓고 있는 환자의 불안의 관해는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. 7 이하의 HAM-A 점수에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 이러한 분리 불안 장애를 앓고 있는 환자의 불안의 관해는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[0983] HAM-A의 심리적 불안 하위척도 (항목 1-6 및 14의 합계)의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 분리 불안 장애를 앓고 있는 환자의 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[0984] HAM-A의 심리적 불안 하위척도 (항목 1-6 및 14의 합계) 점수의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 분리 불안 장애를 앓고 있는 환자의 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. HAM-A의 심리적 불안 하위척도 (항목 1-6 및 14의 합계)의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[0985] HAM-A의 불안한 기분 항목 (항목 1)의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 분리 불안 장애를 앓고 있는 환자의 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[0986] HAM-A의 불안한 기분 항목 (항목 1)의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 분리 불안 장애를 앓고 있는 환자의 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. HAM-A의 불안한 기분 항목 (항목 1)의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[0987] BPRS 항목 "불안"의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 분리 불안 장

애를 앓고 있는 환자의 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[0988] BPRS 항목 "불안"의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 분리 불안 장애를 앓고 있는 환자의 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. BPRS 항목 "불안"의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[0989] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 분리 불안 장애를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 치료하면 자살 관념을 감소시키거나 제거한다.

[0990] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 분리 불안 장애를 앓고 있는 환자의 자살 관념의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[0991] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 분리 불안 장애를 앓고 있는 환자의 자살 관념의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. 자살 관념의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[0992] 분리 장애를 앓고 있는 환자의 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 적어도 BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0993] BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이, 분리 장애를 앓고 있는 환자의 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 6 일 이내에 발생한다. BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이, 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[0994] **광장공포증**은 공황, 갇힌 기분, 무력감 또는 당혹감을 유발할 수 있는 상황 또는 장소에 대한 두려움이다.

[0995] 광장공포증을 앓고 있는 환자는 집을 나서는 데 어려움을 가질 수 있다. 집을 나간다는 생각은 피하고 싶을 정도로 상당한 불안을 유발할 수 있다. 군중, 여행, 엘리베이터, 영화관, 쇼핑몰 등에 대한 두려움은 유의한 어려움을 유발할 수 있다.

[0996] 광장공포증을 갖는 환자는 또한 재발성 공황 발작을 가질 수 있다.

[0997] 광장공포증은 수면 장애, 인지 기능장애, 사회적/감정적 위축 및 부정적 사고 중 하나 이상을 또한 수반한다.

[0998] 광장공포증을 앓고 있는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓을 수 있다.

[0999] 광장공포증의 중증도는 벡 불안 척도 (BAI)를 사용함으로써 평가될 수 있다. 이것은 또한 불안에 대한 해밀턴 등급화 척도 (HAM-A); HAM-A의 심리적 불안 하위척도 (항목 1-6 및 14의 합계); HAM-A의 불안한 기분 항목 (항목 1); 간략한 정신의학적 등급화 척도 (BPRS) 항목 "불안"을 사용함으로써 평가될 수 있다.

[1000] 게다가 광장공포증은 자살 관념과 연관되어 있다.

[1001] 자살 관념은 콜롬비아 자살 중증도 등급화 척도 (C-SSRS)를 사용하여 평가될 수 있다.

[1002] 광장공포증을 앓고 있는 개인의 기능적 자기 공명 영상에서는 불안에 관여된 휴지-상태 네트워크 내부 및/또는 그 네트워크 간의 기능적 연결성의 변경을 보여준다.

[1003] 그 장애에 대한 치료 저항성 형태를 포함하여 광장공포증을 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 치료하면 불안을 감소시키거나 제거한다.

[1004] 광장공포증을 앓고 있는 환자의 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[1005] 광장공포증을 앓고 있는 환자의 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1006] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 광장공포증을 앓고 있는 환자의 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 치료 전 각각의 점수와 비교하여, HAM-A 점수의 적어도 50% 감소에 의해 반영된다.

[1007] 치료 전 각각의 점수와 비교하여, HAM-A 점수의 적어도 50% 감소에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 광장공포증을 앓고 있는 환자의 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. HAM-A 점수의 적어도 50% 감소에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 광장공포증을 앓고 있는 환자의 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1008] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 이러한 광장공포증을 앓고 있는 환자의 불안의 관해는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 7 이하의 HAM-A 점수에 의해 반영된다.

[1009] 7 이하의 HAM-A 점수에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 이러한 광장공포증을 앓고 있는 환자의 불안의 관해는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. 7 이하의 HAM-A 점수에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 이러한 광장공포증을 앓고 있는 환자의 불안의 관해는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1010] HAM-A의 심리적 불안 하위척도 (항목 1-6 및 14의 합계)의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 광장공포증을 앓고 있는 환자의 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[1011] HAM-A의 심리적 불안 하위척도 (항목 1-6 및 14의 합계) 점수의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 광장공포증을 앓고 있는 환자의 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. HAM-A의 심리적 불안 하위척도 (항목 1-6 및 14의 합계)의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1012] HAM-A의 불안한 기분 항목 (항목 1)의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 광장공포증을 앓고 있는 환자의 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[1013] HAM-A의 불안한 기분 항목 (항목 1)의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 광장공포증을 앓고 있는 환자의 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. HAM-A의 불안한 기분 항목 (항목 1)의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1014] BPRS 항목 "불안"의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 광장공포증을 앓고 있는 환자의 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[1015] BPRS 항목 "불안"의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 광장공포증을 앓고 있는 환자의 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. BPRS 항목 "불안"의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1016] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 광장공포증을 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 치료하면 자살 관념을 감소시키거나 제거한다.

[1017] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 광장공포증을 앓고 있는 환자의 자살 관념의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[1018] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 광장공포증을 앓고 있는 환자의 자살 관념의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. 자살 관념의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1019] 광장공포증을 앓고 있는 환자의 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 적어도 BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1020] BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이, 광장공포증을 앓고 있는 환자의 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 6 일 이내에 발생한다. BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이, 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1021] **범불안 장애 (GAD)**는 광범위한 상황 및 이슈에 대한 지속적이고 과도하며 제어하기 어려운 걱정으로 특징지어진다. GAD를 앓고 있는 환자는 재앙을 고대할 수 있고, 돈, 건강, 가족, 직장 또는 기타 이슈에 대해 지나치게 걱정할 수 있다.

[1022] GAD는 개인이 인식된 위협에 비례하지 않게 일상적인 문제에 대해 지속적인 걱정을 경험할 때 진단된다. GAD를 갖는 환자는 보통 몇 달 내지 몇 년 동안 지속될 수 있는 과도한 두려움을 경험한다.

[1023] GAD는 사회적, 직업적 또는 기타 중요한 기능의 영역을 방해한다.

[1024] GAD는 수면 장애, 인지 기능장애, 사회적/감정적 위축 및 부정적 사고 중 하나 이상을 또한 수반한다.

[1025] GAD를 앓고 있는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓을 수 있다.

[1026] GAD의 중증도는 벡 불안 척도 (BAI)를 사용함으로써 평가될 수 있다. 이것은 또한 불안에 대한 해밀턴 등급화 척도 (HAM-A); HAM-A의 심리적 불안 하위척도 (항목 1-6 및 14의 합계); HAM-A의 불안한 기분 항목 (항목 1); 간략한 정신의학적 등급화 척도 (BPRS) 항목 "불안"을 사용함으로써 평가될 수 있다.

[1027] 게다가 GAD는 자살 관념과 연관되어 있다.

[1028] 자살 관념은 콜롬비아 자살 중증도 등급화 척도 (C-SSRS)를 사용하여 평가될 수 있다.

[1029] GAD를 갖는 환자는 특히 기본 모드 네트워크 내에서 변경된 기능적 연결성을 또한 나타낸다.

[1030] 그 장애에 대한 치료 저항성 형태를 포함하여 GAD를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 치료하면 불안을 감소시키거나 제거한다.

[1031] GAD를 앓고 있는 환자의 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[1032] GAD를 앓고 있는 환자의 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1033] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 GAD를 앓고 있는 환자의 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허

용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 치료 전 각각의 점수와 비교하여, HAM-A 점수의 적어도 50% 감소에 의해 반영된다.

[1034] 치료 전 각각의 점수와 비교하여, HAM-A 점수의 적어도 50% 감소에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 GAD를 앓고 있는 환자의 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. HAM-A 점수의 적어도 50% 감소에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 GAD를 앓고 있는 환자의 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1035] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 이러한 GAD를 앓고 있는 환자의 불안의 관해는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 7 이하의 HAM-A 점수에 의해 반영된다.

[1036] 7 이하의 HAM-A 점수에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 이러한 GAD를 앓고 있는 환자의 불안의 관해는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. 7 이하의 HAM-A 점수에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 이러한 GAD를 앓고 있는 환자의 불안의 관해는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1037] HAM-A의 심리적 불안 하위척도 (항목 1-6 및 14의 합계)의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 GAD를 앓고 있는 환자의 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[1038] HAM-A의 심리적 불안 하위척도 (항목 1-6 및 14의 합계) 점수의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 GAD를 앓고 있는 환자의 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. HAM-A의 심리적 불안 하위척도 (항목 1-6 및 14의 합계)의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1039] HAM-A의 불안한 기분 항목 (항목 1)의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 GAD를 앓고 있는 환자의 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[1040] HAM-A의 불안한 기분 항목 (항목 1)의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 GAD를 앓고 있는 환자의 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. HAM-A의 불안한 기분 항목 (항목 1)의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1041] BPRS 항목 "불안"의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 GAD를 앓고 있는 환자의 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[1042] BPRS 항목 "불안"의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 GAD를 앓고 있는 환자의 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. BPRS 항목 "불안"의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1043] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 GAD를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으

로 치료하면 자살 관념을 감소시키거나 제거한다.

[1044] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 GAD를 앓고 있는 환자의 자살 관념의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[1045] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 GAD를 앓고 있는 환자의 자살 관념의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. 자살 관념의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1046] GAD를 앓고 있는 환자의 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 적어도 BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1047] BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이, GAD를 앓고 있는 환자의 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 6 일 이내에 발생한다. BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이, 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1048] 사회 공포증으로서 또한 불리는 **사회 불안 장애** (SAD)는 가장 흔한 유형의 불안 중 하나이다.

[1049] SAD는 사회적 또는 성과 상황에서 판단되거나, 부정적으로 평가되거나, 거부될 것에 대한 강렬한 불안 또는 두려움으로 특징지어진다. 이는 종종 사회적 상황의 회피를 야기하고, 학교, 직장 또는 관계에서 장애를 유발할 수 있다.

[1050] SAD는 수면 장애, 인지 기능장애, 사회적/감정적 위축 및 부정적 사고 중 하나 이상을 또한 수반한다.

[1051] SAD를 앓고 있는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓을 수 있다.

[1052] SAD의 중증도는 벡 불안 척도 (BAI)를 사용함으로써 평가될 수 있다. 이것은 또한 불안에 대한 해밀턴 등급화 척도 (HAM-A); HAM-A의 심리적 불안 하위척도 (항목 1-6 및 14의 합계); HAM-A의 불안한 기분 항목 (항목 1); 간략한 정신의학적 등급화 척도 (BPRS) 항목 "불안"을 사용함으로써 평가될 수 있다.

[1053] 게다가 SAD는 자살 관념과 연관되어 있다.

[1054] 자살 관념은 콜롬비아 자살 중증도 등급화 척도 (C-SSRS)를 사용하여 평가될 수 있다.

[1055] SAD 환자에서, 기본 모드 네트워크 및 현저성 네트워크와 같은 휴지 상태 네트워크 내부 및/또는 그 네트워크 간의 기능적 연결성이 변경되는 것이 관찰된다.

[1056] 그 장애에 대한 치료 저항성 형태를 포함하여 SAD를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 치료하면 불안을 감소시키거나 제거한다.

[1057] SAD를 앓고 있는 환자의 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[1058] SAD를 앓고 있는 환자의 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1059] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 SAD를 앓고 있는 환자의 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 치료 전 각각의 점수와 비교하여, HAM-A 점수의 적어도 50% 감소에 의해 반영된다.

[1060] 치료 전 각각의 점수와 비교하여, HAM-A 점수의 적어도 50% 감소에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 SAD를 앓고 있는 환자의 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. HAM-A 점수의 적어도 50% 감소에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 SAD를 앓고 있는 환자의 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의

마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1061] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 이러한 SAD를 앓고 있는 환자의 불안의 관해는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 7 이하의 HAM-A 점수에 의해 반영된다.

[1062] 7 이하의 HAM-A 점수에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 이러한 SAD를 앓고 있는 환자의 불안의 관해는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. 7 이하의 HAM-A 점수에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 이러한 SAD를 앓고 있는 환자의 불안의 관해는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1063] HAM-A의 심리적 불안 하위척도 (항목 1-6 및 14의 합계)의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 SAD를 앓고 있는 환자의 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[1064] HAM-A의 심리적 불안 하위척도 (항목 1-6 및 14의 합계) 점수의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 SAD를 앓고 있는 환자의 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. HAM-A의 심리적 불안 하위척도 (항목 1-6 및 14의 합계)의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1065] HAM-A의 불안한 기분 항목 (항목 1)의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 SAD를 앓고 있는 환자의 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[1066] HAM-A의 불안한 기분 항목 (항목 1)의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 SAD를 앓고 있는 환자의 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. HAM-A의 불안한 기분 항목 (항목 1)의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1067] BPRS 항목 "불안"의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 SAD를 앓고 있는 환자의 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[1068] BPRS 항목 "불안"의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 SAD를 앓고 있는 환자의 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. BPRS 항목 "불안"의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1069] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 SAD를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 치료하면 자살 관념을 감소시키거나 제거한다.

[1070] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 SAD를 앓고 있는 환자의 자살 관념의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[1071] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 SAD를 앓고 있는 환자의 자살 관념의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. 자살 관념의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일;

더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1072] SAD를 앓고 있는 환자의 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 적어도 BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1073] BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이, SAD를 앓고 있는 환자의 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 6 일 이내에 발생한다. BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이, 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1074] 불안은 **공황 장애**의 핵심 특징이다. 공황 장애를 앓고 있는 환자는 몇 분 이내에 피크에 도달하는 강렬한 두려움 또는 불편함의 갑작스런 발병을 갖는 자발적인 공황 발작을 경험한다.

[1075] 공황 발작은 발한, 가벼운 떨림, 떨림, 두통, 심계항진, 숨가쁨, 가슴 통증, 복통 및 메스꺼움을 포함하여 불안의 많은 육체화된 증상을 특징으로 한다.

[1076] 더욱이, 장애는 종종 향후의 공황 발작에 대한 불안을 특징으로 할 수 있다. 환자는 재발성 발작에 대한 두려움에 매우 집착할 수 있다.

[1077] 공황 장애는 수면 장애, 인지 기능장애, 사회적/감정적 위축 및 부정적 사고 중 하나 이상을 또한 수반한다.

[1078] 공황 장애를 앓고 있는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓을 수 있다.

[1079] 공황 장애의 중증도는 벡 불안 척도 (BAI)를 사용함으로써 평가될 수 있다. 이것은 또한 불안에 대한 해밀턴 등급화 척도 (HAM-A); HAM-A의 심리적 불안 하위척도 (항목 1-6 및 14의 합계); HAM-A의 불안한 기분 항목 (항목 1); 간략한 정신의학적 등급화 척도 (BPRS) 항목 "불안"을 사용함으로써 평가될 수 있다.

[1080] 게다가 공황 장애는 자살 관념과 연관되어 있다.

[1081] 자살 관념은 콜롬비아 자살 중증도 등급화 척도 (C-SSRS)를 사용하여 평가될 수 있다.

[1082] 공황 장애를 갖는 환자는 기본 모드 네트워크 및 감각운동 네트워크 내부 및/또는 그 네트워크 간의 변경된 기능적 연결성을 나타낸다.

[1083] 그 장애에 대한 치료 저항성 형태를 포함하여 공황 장애를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 치료하면 불안을 감소시키거나 제거한다.

[1084] 공황 장애를 앓고 있는 환자의 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[1085] 공황 장애를 앓고 있는 환자의 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1086] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 공황 장애를 앓고 있는 환자의 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 치료 전 각각의 점수와 비교하여, HAM-A 점수의 적어도 50% 감소에 의해 반영된다.

[1087] 치료 전 각각의 점수와 비교하여, HAM-A 점수의 적어도 50% 감소에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 공황 장애를 앓고 있는 환자의 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. HAM-A 점수의 적어도 50% 감소에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 공황 장애를 앓고 있는 환자의 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1088] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 이러한 공황 장애를 앓고 있는 환자의 불안의 관해는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 7 이하의 HAM-A 점수에

의해 반영된다.

[1089] 7 이하의 HAM-A 점수에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 이러한 공황 장애를 앓고 있는 환자의 불안의 관해는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. 7 이하의 HAM-A 점수에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 이러한 공황 장애를 앓고 있는 환자의 불안의 관해는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1090] HAM-A의 심리적 불안 하위척도 (항목 1-6 및 14의 합계)의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 공황 장애를 앓고 있는 환자의 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰한다.

[1091] HAM-A의 심리적 불안 하위척도 (항목 1-6 및 14의 합계) 점수의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 공황 장애를 앓고 있는 환자의 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. HAM-A의 심리적 불안 하위척도 (항목 1-6 및 14의 합계)의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1092] HAM-A의 불안한 기분 항목 (항목 1)의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 공황 장애를 앓고 있는 환자의 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[1093] HAM-A의 불안한 기분 항목 (항목 1)의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 공황 장애를 앓고 있는 환자의 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. HAM-A의 불안한 기분 항목 (항목 1)의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1094] BPRS 항목 "불안"의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 공황 장애를 앓고 있는 환자의 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[1095] BPRS 항목 "불안"의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 공황 장애를 앓고 있는 환자의 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. BPRS 항목 "불안"의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1096] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 공황 장애를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 치료하면 자살 관념을 감소시키거나 제거한다.

[1097] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 공황 장애를 앓고 있는 환자의 자살 관념의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[1098] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 공황 장애를 앓고 있는 환자의 자살 관념의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. 자살 관념의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1099] 공황 장애를 앓고 있는 환자의 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 적어도 BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1100] BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이, 공황 장애를 앓고 있는 환자의 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 6 일 이내에 발생한다. BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이, 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1101] **공포증**은 대상 또는 상황에 대한 지속적이고 과도한 두려움으로 정의된 불안 장애이다. 공포증을 앓고 있는 환자는 두려운 자극에 대한 노출을 예상하거나 이에 노출될 때 극심한 불안을 경험한다. 동물 유형 (거미, 뱀, 개) 공포증, 자연환경 유형 (토네이도, 높은 곳, 물, 불) 공포증, 혈액 주사 유형 (바늘, 의료 절차) 공포증, 상황 유형 (비행기 탑승, 밀폐된 공간) 공포증, 및 기타 유형 공포증 (이전 범주에 속하지 않는 기타 유형의 공포증)이 있다.

[1102] 공포증은 전형적으로 두려움의 빠른 발병을 초래하고, 보통 6 개월 초과 동안 존재한다. 환자는 두려운 자극을 회피하기 위해 큰 노력을 기울인다. 두려움 및 회피는 직업적, 학업적, 또는 사회적 기능에 유의한 고통 및/또는 장애를 유발한다.

[1103] 공포증은 수면 장애, 인지 기능장애, 사회적/감정적 위축 및 부정적 사고 중 하나 이상을 또한 수반한다.

[1104] 공포증을 앓고 있는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓을 수 있다.

[1105] 공포증의 중증도는 벡 불안 척도 (BAI)를 사용함으로써 평가될 수 있다. 이것은 또한 불안에 대한 해밀턴 등급화 척도 (HAM-A); HAM-A의 심리적 불안 하위척도 (항목 1-6 및 14의 합계); HAM-A의 불안한 기분 항목 (항목 1); 간략한 정신의학적 등급화 척도 (BPRS) 항목 "불안"을 사용함으로써 평가될 수 있다.

[1106] 게다가 공포증은 자살 관념과 연관되어 있다.

[1107] 자살 관념은 콜롬비아 자살 중증도 등급화 척도 (C-SSRS)를 사용하여 평가될 수 있다.

[1108] 특이적 공포증을 갖는 개인에서, 편도체, 전대상피질 (ACC) 및 섬피질이 모두 공포증-관련 자극에 대해 과민반응하는 것으로 나타난다. 예를 들어, 기능적 신경영상 연구에서는 현저성 네트워크의 일부인 전대상피질의 등쪽 부분 (dACC)이 공포증-관련 자극 또는 이러한 자극의 예상에 대해 과민반응하는 것으로 식별되었다.

[1109] 그 장애에 대한 치료 저항성 형태를 포함하여 공포증을 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 치료하면 불안을 감소시키거나 제거한다.

[1110] 공포증을 앓고 있는 환자의 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[1111] 공포증을 앓고 있는 환자의 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1112] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 공포증을 앓고 있는 환자의 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 치료 전 각각의 점수와 비교하여, HAM-A 점수의 적어도 50% 감소에 의해 반영된다.

[1113] 치료 전 각각의 점수와 비교하여, HAM-A 점수의 적어도 50% 감소에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 공포증을 앓고 있는 환자의 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. HAM-A 점수의 적어도 50% 감소에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 공포증을 앓고 있는 환자의 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1114] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 이러한 공포증을 앓고 있는 환자의 불안의 관해는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 7 이하의 HAM-A 점수에 의해 반영된다.

[1115] 7 이하의 HAM-A 점수에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 이러한 공포증을 앓고 있는 환자의 불안의 관해는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. 7 이하의 HAM-A 점수에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 이러한 공포증을 앓고 있는 환자의 불안의 관해는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1116] HAM-A의 심리적 불안 하위척도 (항목 1-6 및 14의 합계)의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 공포증을 앓고 있는 환자의 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[1117] HAM-A의 심리적 불안 하위척도 (항목 1-6 및 14의 합계) 점수의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 공포증을 앓고 있는 환자의 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. HAM-A의 심리적 불안 하위척도 (항목 1-6 및 14의 합계)의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1118] HAM-A의 불안한 기분 항목 (항목 1)의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 공포증을 앓고 있는 환자의 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[1119] HAM-A의 불안한 기분 항목 (항목 1)의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 공포증을 앓고 있는 환자의 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. HAM-A의 불안한 기분 항목 (항목 1)의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1120] BPRS 항목 "불안"의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 공포증을 앓고 있는 환자의 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[1121] BPRS 항목 "불안"의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 공포증을 앓고 있는 환자의 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. BPRS 항목 "불안"의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1122] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 공포증을 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 치료하면 자살 관념을 감소시키거나 제거한다.

[1123] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 공포증을 앓고 있는 환자의 자살 관념의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[1124] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 공포증을 앓고 있는 환자의 자살 관념의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. 자살 관념의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1125] 공포증을 앓고 있는 환자의 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 적어도 BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1126] BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이, 공포증을 앓고 있는 환자의 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 6 일 이내에 발생한다. BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영

된 바와 같이, 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1127] **물질/의약-유도성 불안 장애**는 알코올, 남용 약물 또는 의약을 사용한 후에 또는 독소 노출 후에 불안 또는 공황이 발생하는 불안 장애이다. 물질/의약-유도성 불안 장애는 공황 또는 불안의 두드러진 증상을 야기하며, 물질 또는 의약 사용의 중독 또는 금단 단계 동안에 발생할 수 있다.

[1128] 방해는 사회적, 직업적 또는 기타 중요한 기능 영역에서 임상적으로 유의한 고통 또는 장애를 유발한다.

[1129] 물질 또는 의약을 복용하는 동안 또는 그 후 짧은 시간 이내에, 물질/의약-유도성 불안 장애를 앓고 있는 개인은 긴장감 및 걱정을 느낄 수 있고, 부정적 사고의 증상을 경험하고, 집중하기 또는 사물 기억하기에 문제가 있을 수 있고, 제어 상실 또는 정신이상 또는 죽음에 대한 두려움을 가질 수 있고, 위장 문제로 인해 체중이 손실될 수 있으며, 오한, 열감, 발한, 떨림, 무감각 또는 심장 두근거림, 호흡 곤란, 삼키기 곤란 또는 가슴 통증을 가질 수 있다.

[1130] 물질/의약-유도성 불안 장애는 수면 장애, 인지 기능장애, 사회적/감정적 금단 및 부정적 사고 중 하나 이상을 또한 수반한다.

[1131] 물질/의약-유도성 불안 장애의 중증도는 벡 불안 척도 (BAI)를 사용함으로써 평가될 수 있다. 이것은 또한 불안에 대한 해밀턴 등급화 척도 (HAM-A); HAM-A의 심리적 불안 하위척도 (항목 1-6 및 14의 합계); HAM-A의 불안한 기분 항목 (항목 1); 간략한 정신의학적 등급화 척도 (BPRS) 항목 "불안"을 사용함으로써 평가될 수 있다.

[1132] 게다가 물질/의약-유도성 불안 장애는 자살 관념과 연관되어 있다.

[1133] 자살 관념은 콜롬비아 자살 중증도 등급화 척도 (C-SSRS)를 사용하여 평가될 수 있다.

[1134] 물질/의약-유도성 불안 장애를 앓고 있는 개인의 기능적 자기 공명 영상에서는 불안에 관여된 휴지-상태 네트워크 내부 및/또는 그 네트워크 간의 기능적 연결성의 변경을 보여준다.

[1135] 그 장애에 대한 치료 저항성 형태를 포함하여 물질/의약-유도성 불안 장애를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 약학적으로 허용가능한 염으로 치료하면 불안을 감소시키거나 제거한다.

[1136] 물질/의약-유도성 불안 장애를 앓고 있는 환자의 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[1137] 물질/의약-유도성 불안 장애를 앓고 있는 환자의 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1138] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 물질/의약-유도성 불안 장애를 앓고 있는 환자의 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 치료 전 각각의 점수와 비교하여, HAM-A 점수의 적어도 50% 감소에 의해 반영된다.

[1139] 치료 전 각각의 점수와 비교하여, HAM-A 점수의 적어도 50% 감소에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 물질/의약-유도성 불안 장애를 앓고 있는 환자의 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. HAM-A 점수의 적어도 50% 감소에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 물질/의약-유도성 불안 장애를 앓고 있는 환자의 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1140] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 이러한 물질/의약-유도성 불안 장애를 앓고 있는 환자의 불안의 관해는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 7 이하의 HAM-A 점수에 의해 반영된다.

[1141] 7 이하의 HAM-A 점수에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 이러한 물질/의약-유도성

불안 장애를 앓고 있는 환자의 불안의 관해는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. 7 이하의 HAM-A 점수에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 이러한 물질/의약-유도성 불안 장애를 앓고 있는 환자의 불안의 관해는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1142] HAM-A의 심리적 불안 하위척도 (항목 1-6 및 14의 합계)의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 물질/의약-유도성 불안 장애를 앓고 있는 환자의 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[1143] HAM-A의 심리적 불안 하위척도 (항목 1-6 및 14의 합계) 점수의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 물질/의약-유도성 불안 장애를 앓고 있는 환자의 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. HAM-A의 심리적 불안 하위척도 (항목 1-6 및 14의 합계)의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1144] HAM-A의 불안한 기분 항목 (항목 1)의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 물질/의약-유도성 불안 장애를 앓고 있는 환자의 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[1145] HAM-A의 불안한 기분 항목 (항목 1)의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 물질/의약-유도성 불안 장애를 앓고 있는 환자의 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. HAM-A의 불안한 기분 항목 (항목 1)의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1146] BPRS 항목 "불안"의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 약물/의약-유도성 불안 장애를 앓고 있는 환자의 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[1147] BPRS 항목 "불안"의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 약물/의약-유도성 불안 장애를 앓고 있는 환자의 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. BPRS 항목 "불안"의 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1148] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 약물/의약-유도성 불안 장애를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 치료하면 자살 관념을 감소시키거나 제거한다.

[1149] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 약물/의약-유도성 불안 장애를 앓고 있는 환자의 자살 관념의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[1150] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 약물/의약-유도성 불안 장애를 앓고 있는 환자의 자살 관념의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. 자살 관념의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1151] 약물/의약-유도성 불안 장애를 앓고 있는 환자의 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 적어도 BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1152] BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이, 물질/의약-유도성 불안 장애를 앓고 있는 환자의 모성 기능의

개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 6 일 이내에 발생한다. BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이, 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1153] **육체적 증상 장애**

[1154] 육체적 증상 장애는 개인이 심각한 고통 및/또는 기능의 문제를 초래하고/하거나, 일상 생활에 지장을 유발하는 수준까지 통증, 쇠약 또는 숨가쁨과 같은 신체적 증상에 대해 유의한 집중을 할 때 진단되는 정신 장애이다. 질병과 관련된 감정 및 행동이 과도하거나 비례하지 않다.

[1155] 건강-관련 삶의 질은 종종 신체적 및 정신적 둘 모두로 손상된다. 중증 육체적 증상 장애에서, 손상이 현저하며, 지속되는 경우 장애는 무력증을 야기할 수 있다.

[1156] 육체적 증상 장애는 수면 장애, 인지 기능장애 및 불안 중 하나 이상을 수반한다.

[1157] 뇌 기능적 연결성 분석에서는 건강한 대조군과 비교하여 육체적 증상 장애를 갖는 환자에서의 휴지 상태 네트워크 내부 및/또는 그 네트워크 간의 변경을 보여준다. 변경은 기본 모드 네트워크 (DMN), 현저성 네트워크, 등쪽 주의 네트워크 (DAN) 및 감각운동 네트워크 내부 및/또는 사이에서 식별된다. 육체적 증상 장애는 정서적 처리의 영향을 받은 육체적 증상의 감각-차별 처리의 변경과 연관되어 있을 수 있다.

[1158] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 육체적 증상 장애를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 치료하면 육체적 증상 장애의 개선을 야기한다.

[1159] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 육체적 증상 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 후; 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[1160] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 환자의 육체적 증상 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 육체적 증상 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1161] 육체적 증상 장애를 앓고 있는 환자의 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 적어도 BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1162] BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이, 육체적 증상 장애를 앓고 있는 환자의 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 6 일 이내에 발생한다. BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이, 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1163] **강박 및 관련 장애**

[1164] **강박 장애 (OCD)**는 반복되는 원치 않은 생각 또는 감각 (강박관념)을 유발하거나 무언가를 계속해서 하고 싶은 충동 (강박행동)을 유발하는 정신 질병이다. 환자는 강박관념 및 강박행동 둘 모두를 앓을 수 있다.

[1165] OCD를 앓고 있는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓을 수 있다.

[1166] OCD는 수면 장애, 인지 기능장애, 불안, 사회적/감정적 위축 및 부정적 사고 중 하나 이상을 수반한다.

[1167] OCD를 앓고 있는 환자의 기능적 자기 공명 영상을 사용한 신경영상 연구에서는 전두두정엽 네트워크, 현저성 네트워크 및 기본 모드 네트워크 내부 및/또는 그 네트워크 간의 기능적 연결성 변경을 보여준다. 영향을 받은 네트워크, 특히 기본 모드 네트워크에서 변경된 기능적 연결성은 또한 수면 장애와 연관되어 있다.

[1168] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 OCD를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 치료하면 OCD의 개선을 야기한다.

[1169] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, OCD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 후; 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[1170] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 환자의 OCD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한

염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, OCD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1171] OCD를 앓고 있는 환자의 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 적어도 BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1172] BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이, OCD를 앓고 있는 환자의 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 6 일 이내에 발생한다. BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이, 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1173] **신체 이형 장애 (BDD)**를 앓고 있는 환자는 이들의 외모에 결함이 있다고 잘못 인식하여, 불안한 염려, 의례적 행동 및 감정적 고통과 함께, 이들의 일상 생활에서 기능하는 능력에 지장을 준다.

[1174] BDD를 앓고 있는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓을 수 있다.

[1175] BDD는 수면 장애, 인지 기능장애, 불안, 사회적/감정적 위축 및 부정적 사고 중 하나 이상을 수반한다.

[1176] BDD를 앓고 있는 환자의 기능적 자기 공명 영상에서는 기본 모드 네트워크, 등쪽 주의 네트워크 및 현저성 네트워크에 위치한 특정 뇌 영역 내부 및/또는 그 영역 간의 변경을 보여준다. 영향을 받은 네트워크, 특히 기본 모드 네트워크의 변경된 기능적 연결성은 수면 장애와 또한 연관되어 있다.

[1177] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 BDD를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 치료하면 BDD의 개선을 야기한다.

[1178] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, BDD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 후; 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[1179] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 환자의 BDD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, BDD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1180] BDD를 앓고 있는 환자의 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 적어도 BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1181] BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이, BDD를 앓고 있는 환자의 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 6 일 이내에 발생한다. BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이, 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1182] **외상 후 스트레스 장애 (PTSD)**

[1183] 외상 후 스트레스 장애 (PTSD)는 환자가 경험하거나 목격한 무서운 사건에 기반하여 발달할 수 있는 정신 건강 병태이다. 증상은 회상, 악몽 및 중증 불안뿐만 아니라 사건에 대한 제어할 수 없는 생각을 포함할 수 있다.

[1184] PTSD를 앓고 있는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓을 수 있다.

[1185] PTSD는 수면 장애, 인지 기능장애, 불안, 사회적/감정적 위축 및 부정적 사고 중 하나 이상을 수반한다.

[1186] PTSD를 앓고 있는 환자의 휴지 상태 기능적 자기 공명 영상의 분석에서는 기본 모드 네트워크 및 현저성 네트워크에 위치한 영역 내부 및/또는 그 영역 간의 변경을 보여준다.

[1187] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 PTSD를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 치료하면 PTSD의 개선을 야기한다.

[1188] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, PTSD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 후; 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[1189] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 환자의 PTSD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, PTSD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1190] PTSD를 앓고 있는 환자의 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 적어도 BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1191] BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이, PTSD를 앓고 있는 환자의 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 6 일 이내에 발생한다. BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이, 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1192] **통증 장애**

[1193] 수면 장애는 통증을 앓고 있는 환자에게 발생하며, **만성 통증**과 연관되어 있다.

[1194] 지속적인 통증으로서 또한 지칭되는 **만성 통증**은 의약 또는 치료에도 불구하고, 예를 들어, 부상 또는 수술 후 일반적인 회복 기간을 넘어 지속되는 긴 지속적인 통증이다. 환자는 부상 또는 수술의 병력과 같은 임의의 명백한 원인 없이 만성 통증을 또한 앓을 수 있다.

[1195] 만성 통증은 수면 장애, 인지 기능장애, 불안, 사회적/감정적 위축 및 부정적 사고 중 하나 이상을 수반한다.

[1196] 만성 통증 환자는 뇌 기능 및 구조와 관련하여 뇌 변경을 나타낸다. 이러한 변화는 초기 통각수용성 입력이 사라진 후에도 오랫동안 통증이 지속되는 것과 관련이 있다. 휴지 상태 기능적 자기 공명 영상에서는 기본 모드 네트워크, 육체적운동/감각운동 네트워크 및 현저성 네트워크 내부 및/또는 그 사이의 별개의 영역에서의 변경을 보여준다.

[1197] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 만성 통증을 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 치료하면 만성 통증의 개선을 야기한다.

[1198] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 만성 통증의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 후; 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[1199] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 환자의 만성 통증의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 만성 통증의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1200] 만성 통증을 앓고 있는 환자의 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 적어도 BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1201] BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이, 만성 통증을 앓고 있는 환자의 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 6 일 이내에 발생한다. BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이, 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1202] **섬유근육통**은 피로, 수면 장애, 기억 및 기분 이슈가 동반되는, 신체 전반에 걸친 또는 다중 부위에서의 광범위한 근골격계 통증으로 특징지어지는 만성 질환이다. 환자는 근육 및 관절 경직, 만졌을 때의 압통, 팔 및 다리의 무감각 또는 따끔거림, 집중력, 명확한 사고 및 기억력 문제 (때로는 "섬유 안개"라고 함), 빛, 소음, 냄새 및 온도에 대한 민감도 고조, 또는 팽만 또는 변비와 같은 소화 이슈를 또한 맞닥뜨릴 수 있다.

[1203] 연구에서는 섬유근육통 환자가 통증에 대한 민감도 고조를 가져, 다른 사람이 통증을 느끼지 않을 때에도 통증을 느낀다는 것을 보여준다.

[1204] 섬유근육통은 수면 장애, 인지 기능장애, 불안, 사회적/감정적 위축 및 부정적 사고 중 하나 이상을 수반한다.

[1205] 뇌 영상 연구 및 기타 조사에서는 섬유근육통을 갖는 사람들에서 통증을 전달하고 수신하는 신경 경로에서의 변경된 시그널링의 증거를 알아냈다. 이러한 변화는 장애를 갖는 많은 사람들이 경험하는 피로, 수면 장애 및 인

지 문제에 또한 기여할 수 있다.

[1206] 섬유근육통을 갖는 환자의 휴지-상태 기능적 자기 공명 영상에서는 DMN 및 실행 주의 네트워크 내부 및/또는 사이, 그리고 DMN 및 유발된 통증을 처리하는 것으로 알려진 뇌 영역인 섬피질 사이의 기능적 연결성이 변경되었음을 보여준다.

[1207] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 섬유근육통을 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 치료하면 섬유근육통의 개선을 야기한다.

[1208] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 섬유근육통의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 후; 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[1209] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 환자의 섬유근육통의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 섬유근육통의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1210] 섬유근육통을 앓고 있는 환자의 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 적어도 BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1211] BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이, 섬유근육통을 앓고 있는 환자의 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 6 일 이내에 발생한다. BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이, 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1212] **편두통**은 보통 머리 한쪽에서 중증의 욱신거리는 통증 또는 맥박이 뛰는 듯한 감각을 유발할 수 있는 두통이다. 편두통은 종종 메스꺼움, 구토, 및 빛 및 소리에 대한 극심한 민감도를 동반한다. 편두통 발작은 몇 시간 내지 며칠 동안 지속될 수 있으며, 통증이 너무 중증이여서 일상 생활을 방해할 수 있다.

[1213] 일부 환자에서, 아우라(aura)로서 알려진 증상은 두통 전 또는 두통과 함께 발생한다. 이 증상은 시각적 방해, 예컨대, 빛의 섬광 또는 맹점, 또는 기타 방해, 예컨대, 얼굴 한쪽에서의 또는 팔 또는 다리의 따끔거림, 및 말하기 어려움을 포함할 수 있다.

[1214] 편두통은 수면 장애, 인지 기능장애, 불안, 사회적/감정적 위축 및 부정적 사고 중 하나 이상을 수반한다.

[1215] 두통 장애는 통증 처리와 연관된 영역의 비정형적 기능적 연결성뿐만 아니라 현저성 및 기본 모드 네트워크를 포함한 다중 핵심 휴지 상태 네트워크 내부 및/또는 그 네트워크 간의 비정형적 기능적 연결성과 연관되어 있다.

[1216] 편두통을 앓고 있는 환자에서, 휴지 상태 네트워크 분석에서는 건강한 대조군과의 차이를 보여준다. 편두통 발작 동안의 연구에서는 통증의 인지적, 주의적, 육체적감각적 및 감정적 구성요소를 매개하는 데 관련된 네트워크에서의 현저한 비정상을 나타낸다.

[1217] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 편두통을 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 치료하면 편두통의 개선을 야기한다.

[1218] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 편두통의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 후; 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[1219] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 환자의 편두통의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 편두통의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1220] 편두통을 앓고 있는 환자의 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 적어도 BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1221] BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이, 편두통을 앓고 있는 환자의 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는

이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 6 일 이내에 발생한다. BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이, 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1222] **향정신성 물질 사용으로 인한 정신 및 행동 장애**

[1223] 수면 장애는 향정신성 물질 사용으로 인해 특정 정신 및 행동 장애를 앓고 있는 환자에게 발생한다.

[1224] **물질 사용 장애 (SUD)**는 사람의 행동에 영향을 미쳐, 사람이 합법적인 또는 불법적인 약물, 알코올 또는 의약과 같은 물질의 사용을 제어하지 못하게 만드는 정신 장애이다. 증상은 중등도 내지 중증의 범위일 수 있으며, 중독은 SUD의 가장 중증의 형태이다.

[1225] 물질 사용 장애는 수면 장애, 인지 기능장애, 불안, 사회적/감정적 위축, 부정적 사고 및 정신운동 지연 중 하나 이상을 수반한다.

[1226] 휴지 상태 기능적 연결성 (rsFC)은 수면 장애를 갖는 환자뿐만 아니라 물질 사용 장애를 갖는 환자에서도 변경되는 것으로 밝혀졌다. 특히, 인지 제어의 결핍은 기본 모드 네트워크, 현저성 네트워크, 중앙 실행 네트워크, 변연계 네트워크 및 보상 네트워크와 같은 휴지 상태 네트워크 내부 및/또는 그 네트워크 간의 연결성 변경과 연관되어 있다.

[1227] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 약물 사용 장애를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 치료하면 약물 사용 장애의 개선을 야기한다.

[1228] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 약물 사용 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 후; 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[1229] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 환자의 물질 사용 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 물질 사용 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1230] 물질 사용 장애를 앓고 있는 환자의 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 적어도 BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1231] BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이, 물질 사용 장애를 앓고 있는 환자의 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 6 일 이내에 발생한다. BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이, 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다

[1232] **정신병적 장애**

[1233] **정신병적 장애**는 비정상적인 사고 및 지각을 유발하는 중증 정신 장애이다. 정신병적 장애는 현실 테스트의 유의한 손상, 및 긍정적 증상, 예컨대, 지속적인 망상, 지속적인 환각, 무질서한 사고 (전형적으로 무질서한 말하기로서 나타남), 극도로 무질서한 행동, 및 수동성 및 제어의 경험, 부정적 증상, 예컨대, 둔화되거나 무던한 정서 및 무의지, 및 정신운동 방해로 나타나는 행동의 변경으로 특징지어진다.

[1234] 정신병적 장애를 앓고 있는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓을 수 있다.

[1235] 정신병적 장애는 수면 장애, 인지 기능장애, 불안, 사회적/감정적 위축, 부정적 사고 및 정신운동 지연 중 하나 이상을 수반한다.

[1236] 뇌 휴지 상태 네트워크의 기능적 자기 공명 영상에 의한 정신병을 앓고 있는 환자의 뇌 영상에서는 중앙 실행 네트워크, 기본 모드 네트워크 및 현저성 네트워크 내부 및/또는 그 사이의 별개의 영역에서 심각한 변경을 보여준다. 정신병의 위험이 있는 환자 집단에서도 휴지 상태 네트워크의 변경을 식별할 수 있다.

[1237] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 정신병적 장애를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 치료하면 정신병적 장애의 개선을 야기한다.

[1238] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 정신병적 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 후; 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일

차에 관찰된다.

[1239] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 환자의 정신병적 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 정신병적 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1240] 정신병적 장애를 앓고 있는 환자의 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 적어도 BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1241] BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이, 정신병적 장애를 앓고 있는 환자의 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 6 일 이내에 발생한다. BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이, 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1242] **정신분열증**

[1243] 정신분열증은 사고, 지각, 자기-경험, 인지, 의지, 정서 및 행동을 포함한 다중 정신적 양식의 방해로 특징지어지는 중증 정신 건강 병태이다. 긴장증을 포함한 정신운동 방해가 존재할 수 있다.

[1244] 정신분열증을 앓고 있는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓을 수 있다.

[1245] 정신분열증은 수면 장애, 인지 기능장애, 불안, 사회적/감정적 위축, 부정적 사고 및 정신운동 지연 중 하나 이상을 수반한다.

[1246] 특히 기본 모드 네트워크, 전두두정엽 네트워크 및 현저성 네트워크 내부 및/또는 그 네트워크 간의 비정상적인 휴지 상태 기능적 연결성은 정신분열증을 갖는 개인에서 보고된다. 정신병의 위험이 높은 개인 및 정신분열증으로 진단된 개인에서, 여러 연구에서는 수면 장애 및 증상 중증도 간의 연관성을 발견하였다.

[1247] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 정신분열증을 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 치료하면 정신분열증의 개선을 야기한다.

[1248] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 정신분열증의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 후; 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[1249] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 환자의 정신분열증의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 정신분열증의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1250] 정신분열증을 앓고 있는 환자의 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 적어도 BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1251] BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이, 정신분열증을 앓고 있는 환자의 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 6 일 이내에 발생한다. BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이, 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1252] **섭식 장애**

[1253] 섭식 장애는 사람의 신체적 또는 정신적 건강에 부정적인 영향을 미치는 비정상적인 섭식 행동으로 특징지어지는 정신 장애이다.

[1254] 섭식 장애를 앓고 있는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓을 수 있다.

[1255] 섭식 장애는 수면 장애, 인지 기능장애, 불안, 사회적/감정적 위축 및 부정적 사고 중 하나 이상을 수반한다.

[1256] 섭식 장애를 앓고 있는 환자에서, 기능적 네트워크 연결성 연구로부터의 결과는 실행 네트워크, 기본 모드 네트워크 및 현저성 네트워크 내부 및/또는 그 사이의 휴지-상태 연결성 중단을 나타낸다.

[1257] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 섭식 장애를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능

한 염으로 치료하면 섭식 장애의 개선을 야기한다.

[1258] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 섭식 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 후; 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[1259] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 환자의 섭식 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 섭식 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1260] 섭식 장애를 앓고 있는 환자의 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 적어도 BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1261] BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이, 섭식 장애를 앓고 있는 환자의 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 6 일 이내에 발생한다. BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이, 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1262] **주의력 결핍 과잉행동 장애 (ADHD)**

[1263] **주의력 결핍 과잉행동 장애 (ADHD)**는 환자의 행동에 영향을 미치는 병태이다. ADHD를 앓고 있는 환자는 가만히 못 있는 것처럼 보일 수 있고, 집중하기 어려울 수 있으며, 충동적으로 행동할 수 있다.

[1264] ADHD는 수면 장애, 인지 기능장애, 불안, 사회적/감정적 위축 및 부정적 사고 중 하나 이상을 수반한다.

[1265] ADHD를 앓고 있는 환자의 휴지 상태 네트워크 분석에서는 다중 뇌 휴지 상태 네트워크에 거쳐 기능장애적 연결성, 특히 기본 모드 네트워크, 등쪽 주의 네트워크 및 현저성 네트워크의 별개의 영역 내부 및/또는 그 영역 간의 기능장애적 연결성을 보여준다.

[1266] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 ADHD를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 치료하면 ADHD의 개선을 야기한다.

[1267] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, ADHD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 후; 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[1268] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 환자의 ADHD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, ADHD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1269] ADHD를 앓고 있는 환자의 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 적어도 BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1270] BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이, ADHD를 앓고 있는 환자의 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 6 일 이내에 발생한다. BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이, 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1271] **인격 장애**

[1272] **분열형 인격 장애**는 관계 및 사회적 상호작용에 대한 강렬한 불편함의 일관된 패턴으로 특징지어지는 정신 건강 병태이다. 분열형 인격 장애를 앓고 있는 환자는 특이한 생각, 언어능력 및 행동을 가지며, 이는 관계를 형성하고 유지하는 이들의 능력을 방해한다.

[1273] 분열형 인격 장애를 앓고 있는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓을 수 있다.

[1274] 분열형 인격 장애는 수면 장애, 인지 기능장애, 불안, 사회적/감정적 위축 및 부정적 사고 중 하나 이상을 수반한다.

[1275] 분열형 인격 장애를 갖는 환자에서, 특히 인지 또는 감정적 조절과 관련된 DMN 기능적 연결성이 변경된다. fMRI에 의한 신경영상 분석에서는 전두두정엽 네트워크 및 등쪽 주의 네트워크 내부 및/또는 그 네트워크 간의 변경이 추가로 나타난다.

[1276] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 분열형 인격 장애를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 치료하면 분열형 인격 장애의 개선을 야기한다.

[1277] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 분열형 인격 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 후; 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[1278] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 환자의 분열형 인격 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 분열형 인격 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1279] 분열형 인격 장애를 앓고 있는 환자의 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 적어도 BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1280] BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이, 분열형 인격 장애를 앓고 있는 환자의 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 6 일 이내에 발생한다. BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이, 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1281] 지속적인 기분 불안정, 충동성, 정육체적 방해 및 대인관계 기능장애는 **경계성 인격 장애 (BPD)**의 특징적인 특질이다.

[1282] BPD를 앓고 있는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓을 수 있다.

[1283] BPD는 수면 장애, 인지 기능장애, 불안, 사회적/감정적 위축 및 부정적 사고 중 하나 이상을 수반한다.

[1284] 경계성 인격 장애를 갖는 환자는 휴지-상태 네트워크에서 비정상적인 연결성 패턴을 보인다. 기능적 자기 공명 영상을 사용한 뇌 휴지 상태 네트워크의 기능적 연결성의 분석에서는 예를 들어, 기본 모드 네트워크 및 현저성 네트워크와 같은 다양한 네트워크 내부 및/또는 그 네트워크 간의 변경을 보여준다.

[1285] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 BPD를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 치료하면 BPD의 개선을 야기한다.

[1286] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, BPD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 후; 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[1287] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 환자의 BPD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, BPD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1288] BPD를 앓고 있는 환자의 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 적어도 BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1289] BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이, BPD를 앓고 있는 환자의 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 6 일 이내에 발생한다. BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이, 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1290] **자폐 스펙트럼 장애 (ASD)**

[1291] 자폐증, 아스퍼거 증후군 및 비정형 자폐증을 포함한 자폐 스펙트럼 장애 (ASD)를 앓고 있는 환자는 상호 사회적 상호작용 및 사회적 의사소통을 개시하고 유지하는 능력에 지속적인 결함을 갖는다. 게다가 병태는 개인의 연령 및 사회문화적 맥락에 대해 명확하게 비정형적이거나 과도한 행동, 흥미 또는 활동의 제한적이고 반복적이

며 융통성 없는 패턴의 범위로 특징지어진다.

[1292] 장애의 발병은 발달 기간 동안이지만, 증상은 나중에까지 완전히 나타나지 않을 수도 있다. 결함은 환자가 개인적, 가족, 사회적, 교육적, 직업적 또는 기타 영역에서 기능하는 능력에 영향을 미칠 만큼 충분히 심각하다.

[1293] ASD는 수면 장애, 인지 기능장애, 불안 및 사회적/감정적 위축 중 하나 이상을 수반한다.

[1294] 뇌 네트워크 연결성의 장애로서의 ASD. 신경영상 연구에서는 ASD가 특정 뇌 영역에서의 변칙적 반응, 기본 모드 네트워크 (DMN) 및 감각 처리 네트워크 내부 및/또는 그 네트워크 간의 기능적 연결성 변경을 포함한 뇌 네트워크의 유의한 변경, 및 뇌 영역 간의 신경 동기화 방해와 관련이 있는 것으로 나타난다.

[1295] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 ASD를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 치료하면 ASD의 개선을 야기한다.

[1296] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, ASD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 후; 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[1297] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 환자의 ASD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, ASD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1298] ASD를 앓고 있는 환자의 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 적어도 BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1299] BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이, ASD를 앓고 있는 환자의 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 6 일 이내에 발생한다. BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이, 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1300] **만성 피로 증후군**

[1301] 피로는 고갈, 무기력함 및 에너지 감소의 느낌을 설명한다. 피로는 신체적 또는 정신적 자원의 약화 또는 고갈로서 경험된다. 정신적 또는 신체적으로 일정 기간 활동한 후에는 정상적인 것으로서 간주되지만, 피로는 이러한 활동의 부재 하의 건강 병태의 증상으로서 발생할 수 있다.

[1302] 게다가 활동에 의해 악화되는 만성 피로는 만성 피로 증후군에서 두드러진 증상이다. 이 장애에서, 중증 피로는 신경인지, 자율신경 및 면역학적 증상을 동반한다.

[1303] 만성 피로 증후군 환자에서 정상적인 수면 패턴의 다양한 비정상이 영속 인자로서 작용할 수 있다고 보고되었다.

[1304] 질병의 초기 단계에서, 만성 피로 증후군 환자는 과수면증을 호소하는 경향이 있다. 이는 종종 질병이 더 만성적인 단계에 진입하면 수면 효율성의 전반적인 감소가 뒤따른다. 환자가 많은 시간의 수면을 취했더라도, 이들이 깨어났을 때 상쾌함을 느끼지 못하는 경향이 있다.

[1305] 회복적이지 않은 야간 수면에 대한 보상 행동은 일주기 리듬의 변경으로 이어질 수 있다. 또한, 생생한 꿈, 수면 동안의 주기적 사지 움직임 및 초조성 다리 증후군이 자주 보고된다.

[1306] 만성 피로 증후군은 수면 장애, 인지 기능장애 및 불안 중 하나 이상을 수반한다.

[1307] 만성 피로 증후군을 앓고 있는 환자는 비정상적인 휴지 상태 기능적 연결성을 보이며, 이는 이들의 만성 피로의 중증도와 유의하게 상관관계가 있다. 관여된 네트워크는 또한 수면 조절에 관여한다.

[1308] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 만성 피로 증후군을 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 치료하면 만성 피로 증후군의 개선을 야기한다.

[1309] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 만성 피로 증후군의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 후; 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[1310] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 환자의 만성 피로 증후군의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 만성 피로 증후군의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1311] 만성 피로 증후군을 앓고 있는 환자의 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 적어도 BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1312] BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이, 만성 피로 증후군을 앓고 있는 환자의 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 6 일 이내에 발생한다. BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이, 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1313] **연관된 정신 또는 신경계 병태를 야기하는 의학적 건강 병태**

[1314] **외상성 뇌 손상을 갖는 환자**

[1315] 외상성 뇌 손상 (TBI)은 외부 힘에 의해 유발한 뇌에 대한 손상이다.

[1316] 외상성 뇌 손상은 일차 또는 이차 뇌 손상으로서 특징지어진다. 일차 뇌 손상은 접촉, 가속-감속 및/또는 회전력으로 인해 충격의 시간 동안 생성되는 구조적 훼손을 지칭한다. 이차 뇌 손상은 일차 손상으로부터 발생하는 후속 세포 과정 (즉, 저산소증 및/또는 두개내 압력 상승)으로 인해 지속되는 훼손을 지칭한다.

[1317] TBI는 수면 장애, 인지 기능장애, 불안, 사회적/감정적 위축 및 부정적 사고 중 하나 이상을 야기한다.

[1318] 휴지 상태 기능적 연결성 분석에서는 DMN, 전두두정엽 네트워크, 실행 네트워크 및 감각 운동 네트워크와 같은 휴지 상태 네트워크 내부 및/또는 그 네트워크 간의 전반적인 기능적 연결성의 변경을 보여준다. 예를 들어, DMN 내에서 발견될 수 있는 고도로 연결된 영역은 외상성 뇌 손상 후 기능적 연결성의 변경에 특히 취약하다.

[1319] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 TBI를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 치료하면 TBI의 개선을 야기한다.

[1320] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, TBI의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 후; 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[1321] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 환자의 TBI의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, TBI의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1322] TBI을 앓고 있는 환자의 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 적어도 BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1323] BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이, TBI을 앓고 있는 환자의 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 6 일 이내에 발생한다. BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이, 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1324] **HIV 감염을 갖는 환자**

[1325] HIV 질환은 인간 면역결핍 바이러스 유형-1 (HIV-1)로의 감염에 인해 유발된다. 항레트로바이러스 요법을 병행하더라도, HIV-감염된 환자는 신경계 병태의 증상이 발달한다.

[1326] HIV는 수면 장애, 인지 기능장애, 불안, 사회적/감정적 위축 및 부정적 사고 중 하나 이상을 야기한다.

[1327] HIV 감염으로 인해 신경인지 장애를 앓고 있는 환자의 휴지 상태 기능적 연결성 분석에서는 기본 모드 네트워크, 현저성 네트워크 및 실행 네트워크의 특정 영역 내부 및/또는 그 영역 간의 기능적 연결성이 손상된 것으로 나타난다.

[1328] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 HIV를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으

로 치료하면 HIV의 개선을 야기한다.

[1329] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, HIV의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 후; 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[1330] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 환자의 HIV의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, HIV의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1331] HIV을 앓고 있는 환자의 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 적어도 BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1332] BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이, HIV을 앓고 있는 환자의 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 6 일 이내에 발생한다. BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이, 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1333] **COVID 이후 병태를 갖는 환자**

[1334] 코로나바이러스 질환 2019 (COVID-19)는 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2 (SARS-CoV-2)에 의해 유발된 전염성 질환이다.

[1335] COVID 이후 병태 (때로는 "롱 COVID(Long COVID)"로서 지칭됨)는 SARS-CoV-2 감염 후 종종 중증의 증상을 포함하는 전신성 병태이다. 이는 감염의 적어도 10%에서 발생하는 종종 쇠약하게 만드는 질병이다.

[1336] 세계보건기구 (WHO)는 이 병태를, 감염 후 3 개월 이내에 발생하고 적어도 2 개월 이상 지속되고 변동이 있을 수 있으며 이에 대해 설명하기 위한 설명이 없으면 대체 진단으로 간주되지 않는 증상 복합체로서 정의한다.

[1337] COVID 이후 병태는 광범위한 계속 진행 중인 건강 문제를 포함할 수 있으며; 이러한 병태는 몇 주, 몇 달 또는 몇 년 동안 지속될 수 있고 때로는 불능(disability)을 초래할 수 있다.

[1338] COVID 이후 병태를 앓고 있는 개인은 피로, 숨가쁨 및 인지 장애, 예컨대, 예를 들어, 생각 또는 집중하기 어려움 (때때로 "두뇌 안개"로서 지칭됨)과 같은 전형적인 증상을 가장 흔하게 보고한다. 그러나, 환자는 호흡기 및 심장 증상, 신경학적 증상, 예를 들어, 수면 문제 (예를 들어, 불면증) 및 소화기 증상을 또한 경험할 수 있다.

[1339] COVID 이후 병태 환자는 종종 경미한 질환의 경우에서 살아남은 후에도 불안과 같은 잔여 증상을 경험한다. COVID 이후 병태의 불안은 SARS-CoV-2 감염의 직접적인 결과이거나 급성 SARS-CoV-2 감염-관련 입원, 특히 중환자실 입원에 의해 유발될 수 있다.

[1340] COVID 이후 병태 유도성 불안을 앓고 있는 개인은 종종 건강 및 회복에 대한 두려움을 갖고, 직장을 그만두는 것과 재정에 미치는 영향에 대한 스트레스를 받으며, 가족 및 친구가 또한 질병을 얻게 될 것에 대해 걱정한다. 게다가, COVID 이후 병태 유도성 불안은 수면 곤란, 집중하기 어려움, 사물을 기억하기 어려움, 기분 의 변화, 회상, 호흡 기능장애, 가슴 통증 및 생각의 급박함을 야기한다.

[1341] COVID 이후 병태는 수면 장애, 인지 기능장애 및 불안 중 하나 이상을 수반한다.

[1342] COVID 이후 병태를 앓고 있는 환자의 기능적 자기 공명 영상에서는 휴지 상태 네트워크 내부 및/또는 그 네트워크 간의 변경을 보여준다. 가장 흔히, 기본 모드 네트워크가 영향을 받는다.

[1343] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하여 COVID 이후 병태를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 치료하면 COVID 이후 병태의 개선을 야기한다.

[1344] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, COVID 이후 병태의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 후; 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[1345] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 환자의 COVID 이후 병태의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, COVID 이후 병태의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어

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

[1346] COVID 이후 병태를 앓고 있는 환자의 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 적어도 BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1347] BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이, COVID 이후 병태를 앓고 있는 환자의 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 6 일 이내에 발생한다. BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이, 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1348] **특발성 수면 장애**

[1349] 특발성 수면 장애를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 치료하면 특발성 수면 장애를 감소시키거나 제거한다.

[1350] 특발성 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[1351] 특발성 수면 장애의 감소 또는 제거는 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 24 시간 이내에 발생한다. 특발성 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1352] 일 실시양태에서, 특발성 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 7 일차에 관찰되고, 바람직하게는 적어도 14 일, 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1353] 특발성 수면 장애의 경우, 임상 반응은 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영될 수 있다. 본 발명에 따르면, CGI-S 점수의 감소는 CGI-S가 적어도 1만큼 감소되었음을 의미한다. 바람직하게는, CGI-S가 적어도 2만큼 감소되고/되거나, 점수가 0이 된다. CGI-S가 적어도 3만큼 감소되고/되거나, 점수가 0이 되는 것이 특히 바람직하다.

[1354] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 특발성 수면 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[1355] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 특발성 수면 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 24 시간 이내에 발생한다.

[1356] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 특발성 수면 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1357] 일 실시양태에서, CGI-S 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 특발성 수면 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 7 일차에 관찰되고, 바람직하게는 적어도 14 일, 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1358] 특발성 수면 장애의 경우, 임상 전반적 인상 - 개선 (CGI-I) 점수 또는 환자 전반적 인상 - 개선 (PGI-I) 점수에서 적어도 "매우 개선됨"의 점수에 의해 반영된 바와 같이, 수면 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후에; 7 일차에; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[1359] CGI-I 점수 또는 PGI-I 점수에서 적어도 "매우 개선됨"의 점수에 의해 반영된 바와 같이, 특발성 수면 장애의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 24 시간 이내에 발생한다.

[1360] CGI-I 점수 또는 PGI-I 점수에서 적어도 "매우 개선됨"의 점수에 의해 반영된 바와 같이, 수면 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1361] 일 실시양태에서, CGI-I 점수 또는 PGI-I 점수에서 적어도 "매우 개선됨"의 점수에 의해 반영된 바와 같이, 특

발성 수면 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 7 일차에 관찰되고, 바람직하게는 적어도 14 일, 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1362] 특발성 수면 장애의 경우의 개선은 또한 위에 표시된 바와 같이 수면의 질 또는 양의 변화를 반영하는 임의의 다른 척도, 예를 들어, 피츠버그 수면의 질 지수 (PSQI)에 의해 평가될 수 있다.

[1363] 치료 결과가 PSQI를 사용하여 평가되는 경우, 치료 성공은 (i) 전체 점수의 감소, 바람직하게는 (ii) 5 이하로의 감소에 의해 표시된다. 적용된 회상 기간은 마지막 투여 후 급성 환각 경험이 진정된 시점보다 더 일찍 시작되지 않는다.

[1364] PSQI 전체 점수의 감소, 특히 5 이하로의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 특발성 수면 장애의 개선은 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 24 시간 이내에 발생한다.

[1365] PSQI 전체 점수의 감소, 특히 5 이하로의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 특발성 수면 장애의 이러한 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6 일; 특히 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1366] PSQI 전체 점수의 감소, 특히 5 이하로의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 특발성 수면 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후; 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 관찰된다.

[1367] 일 실시양태에서, PSQI 전체 점수의 감소, 특히 5 이하로의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 특발성 수면 장애의 개선은 7 일차에 관찰되고, 바람직하게는 14 일차, 더 바람직하게는 28 일차까지 지속된다.

[1368] 수면 장애를 앓고 있는 환자의 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 7 일차; 14 일차; 및/또는 28 일차에 적어도 BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1369] BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이, 수면 장애를 앓고 있는 환자의 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 6 일 이내에 발생한다. BIMF 총 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이, 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 14 일; 더 바람직하게는 적어도 28 일까지 지속된다.

[1370] **추가 치료 양태**

[1371] 주요 우울 장애의 치료의 구체적인 양태는 아래에 요약되어 있다.

[1372] 1. 승인된 의료 관행에 따라 면허가 있는 전문가에 의해 주요 우울 장애로 진단된 환자를 치료하는 데 있어서의 사용을 위한 5-메톡시-N,N-디메틸트립타민 (5-MeO-DMT) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 5-MeO-DMT는 정맥내, 근육내 또는 피하 경로를 통해 투여되고, 여기서 환자는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 48 시간, 예컨대, 24 시간, 바람직하게는 6 시간, 더 바람직하게는 3 시간, 가장 바람직하게는 2 시간까지 모유수유를 중단하도록 권고받은 모유수유 중인 어머니이다.

[1373] 2. 양태 1에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 장애는 미국 정신의학회에 의해 발행된 정신 장애의 진단 및 통계 매뉴얼 - 제5판 (DSM-5)에 따라 진단된다.

[1374] 3. 양태 1 또는 2에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 20 이상의 몽고메리-아스버그 우울증 등급화 척도 (MADRS) 점수 또는 17 이상의 17-항목의 해밀턴 우울증 등급화 척도 (HAM-D) 점수에 의해 나타낸 바와 같이 중등도 또는 중증 주요 우울 장애를 앓고 있다.

[1375] 4. 양태 3에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 35 이상의 MADRS 점수 또는 25 이상의 HAM-D 점수에 의해 나타낸 바와 같이 중증 주요 우울 장애를 앓고 있다.

[1376] 5. 양태 1 내지 4에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 치료-저항성 형태의 주요 우울 장애로 진단된다.

[1377] 6. 양태 1 내지 5에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 추가로 자살 관념을 앓고 있다.

[1378] 7. 양태 6에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 행동할 의도를 갖는 자살 관념을 앓고 있다.

[1379] 8. 양태 1 내지 7에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 자살 위험이 임박하다.

[1380] 9. 양태 1 내지 8에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 5-MeO-DMT 또는 이의 염은 환자가 피크 환각 경험을 경험하게 하는 용량 또는 투여량 양생법으로 투여된다.

[1381] 10. 양태 1 내지 9에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 약 1 mg 내지 약 10 mg의 투여량의 5-MeO-DMT가 투여되거나, 여기서 5-MeO-DMT 대신에 등몰량의 약학적으로 허용가능한 염이 투여된다.

[1382] 11. 양태 1 내지 9에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 약 2 mg; 또는 약 5 mg; 또는 약 8 mg의 투여량이 투여되거나, 여기서 5-MeO-DMT 대신에 등몰량의 약학적으로 허용가능한 염이 투여된다.

[1383] 12. 양태 1 내지 10에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 5-MeO-DMT 또는 이의 염이 제1 투여를 위해 제1 투여량 양으로 투여되고; 5-MeO-DMT 또는 이의 염이 0 내지 6 회의 후속 투여로 투여되며; 여기서 환자가 피크 환각 경험을 경험하지 않는 한, 각각의 후속 투여는 사전 투여보다 더 높은 투여량 양을 사용한다.

[1384] 13. 양태 1 내지 10 또는 12에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 5-MeO-DMT가 제1 투여를 위해 약 0.5 mg 내지 약 1.5 mg의 투여량으로 투여되고, 이어서 환자가 이미 피크 환각 경험을 경험하지 않은 한, 제2 투여를 위해 약 1.5 mg 내지 약 2.5 mg의 투여량으로 증가되고, 이어서 환자가 이미 피크 환각 경험을 경험하지 않은 한, 제3 투여를 위해 약 2.5 mg 내지 약 3.5 mg의 투여량으로 증가되거나, 여기서 5-MeO-DMT 대신에 등몰량의 약학적으로 허용가능한 염이 투여된다.

[1385] 14. 양태 13에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 5-MeO-DMT의 제1 투여량은 약 1 mg이고, 5-MeO-DMT의 제2 투여량은 약 2 mg이고, 5-MeO-DMT의 제3 투여량은 약 3 mg이거나; 여기서 5-MeO-DMT 대신에 등몰량의 약학적으로 허용가능한 염이 투여된다.

[1386] 15. 양태 12 내지 14에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 2 회의 투여 사이의 간격은 1 시간 이상 그리고 24 시간 이하, 예컨대, 약 2 내지 4 시간이다.

[1387] 16. 양태 9 내지 15에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 피크 환각 경험의 발생은 30-항목의 개정된 신비 경험 설문지 (MEQ30)의 4 개의 하위척도 (신비, 긍정적 기분, 시공간의 초월 및 형언할 수 없음) 각각에서 최대 가능한 점수의 적어도 60%의 달성을 통해 식별되거나, 변성 의식 상태 (ASC) 설문지의 대양 같은 무경계감 (OBN) 차원의 최대 가능한 점수의 적어도 60%의 달성을 통해 식별되거나, 적어도 75의 피크 환각 경험 설문지 (PPEQ) 총 점수의 달성을 통해 식별된다.

[1388] 17. 양태 16에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 피크 환각 경험의 발생은 적어도 75의 피크 환각 경험 설문지 (PPEQ) 총 점수의 달성을 통해 식별된다.

[1389] 18. 이전 양태 중 임의의 것에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 정맥내 주사를 통해 투여된다.

[1390] 19. 양태 1 내지 18에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다.

[1391] 20. 양태 1 내지 19에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6 일까지 지속된다.

[1392] 21. 양태 1 내지 20에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14 일까지 지속된다.

[1393] 22. 양태 1 내지 21에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학

적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28 일까지 지속된다.

[1394] 23. 양태 1 내지 22에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 치료 전 각각의 점수와 비교하여, MADRS 또는 HAM-D 점수의 적어도 50% 개선에 의해 평가된 바와 같이 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다.

[1395] 24. 양태 1 내지 23에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 10 이하의 MADRS 점수 또는 7 이하의 HAM-D 점수에 의해 평가된 바와 같이 우울 증상의 관해는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다.

[1396] 25. 양태 1 내지 24에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 치료 전 각각의 점수와 비교하여, MADRS 또는 HAM-D 점수의 적어도 50% 개선에 의해 평가된 바와 같이 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6 일까지 지속된다.

[1397] 26. 양태 1 내지 25에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 치료 전 각각의 점수와 비교하여, MADRS 또는 HAM-D 점수의 적어도 75% 개선에 의해 평가된 바와 같이 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 7 일차에 존재한다.

[1398] 27. 양태 1 내지 26에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 7 일차에 10 이하의 MADRS 점수 또는 7 이하의 HAM-D 점수에 의해 평가된 바와 같이 우울 증상의 관해 상태에 있다.

[1399] 28. 양태 1 내지 27에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 치료 전 각각의 점수와 비교하여, MADRS 또는 HAM-D 점수의 적어도 50% 개선에 의해 평가된 바와 같이 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14 일까지 지속된다.

[1400] 29. 양태 1 내지 28에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 치료 전 각각의 점수와 비교하여, MADRS 또는 HAM-D 점수의 적어도 75% 개선에 의해 평가된 바와 같이 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 14 일차에 존재한다.

[1401] 30. 양태 1 내지 29에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 14 일차에 10 이하의 MADRS 점수 또는 7 이하의 HAM-D 점수에 의해 평가된 바와 같이 우울 증상의 관해 상태에 있다.

[1402] 31. 양태 1 내지 30에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 치료 전 각각의 점수와 비교하여, MADRS 또는 HAM-D 점수의 적어도 50% 개선에 의해 평가된 바와 같이 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28 일까지 지속된다.

[1403] 32. 양태 1 내지 31에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 치료 전 각각의 점수와 비교하여, MADRS 또는 HAM-D 점수의 적어도 75% 개선에 의해 평가된 바와 같이 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 28 일차에 존재한다.

[1404] 33. 양태 1 내지 32에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 28 일차에 10 이하의 MADRS 점수 또는 7 이하의 HAM-D 점수에 의해 평가된 바와 같이 우울 증상의 관해 상태에 있다.

[1405] 34. 양태 1 내지 33에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 48 시간까지 모유수유를 중단하도록 권고받은 수유 중인 여성이다.

[1406] 35. 양태 1 내지 33에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 24 시간까지 모유수유를 중단하도록 권고받은 수유 중인 여성이다.

[1407] 36. 양태 1 내지 33에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 6 시간까지 모유수유를 중단하도록 권고받은 수유 중인 여성이다.

[1408] 37. 양태 1 내지 33에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환

자는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 3 시간까지 모유수유를 중단하도록 권고받은 모유수유 중인 어머니이다.

[1409] 38. 양태 1 내지 33에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 2 시간까지 모유수유를 중단하도록 권고받은 수유 중인 여성이다.

[1410] 39. 양태 1 내지 38에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 치료는 모성 기능을 개선한다.

[1411] 40. 양태 39에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 개선은 자기-돌봄, 영아 돌봄, 모자 상호작용, 어머니의 정신심리적 안녕, 사회적 지원, 관리, 및 적응으로부터 선택된 모성 기능의 바킨 지수 (BIMF)에 따른 하나 이상, 특히 2 개 이상의 기능적 도메인에 관한 것이다.

[1412] 41. 양태 39 또는 40에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 BIMF 점수는 10% 이상, 바람직하게는 20% 이상 개선된다.

[1413] 양극성 장애의 치료의 구체적인 양태는 아래에 나열되어 있다.

[1414] 1. 양극성 장애로 진단된 환자를 치료하는 데 있어서의 사용을 위한 5-메톡시-N,N-디메틸트립타민 (5-MeO-DMT) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 5-MeO-DMT는 정맥내, 근육내 또는 피하 경로를 통해 투여되고, 여기서 환자는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 48 시간, 예컨대, 24 시간, 바람직하게는 6 시간, 더 바람직하게는 3 시간, 가장 바람직하게는 2 시간까지 모유수유를 중단하도록 권고받은 모유수유 중인 어머니이다.

[1415] 2. 양태 1에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 양극성 II 장애로 진단된다.

[1416] 3. 양태 1에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 양극성 I 장애로 진단된다.

[1417] 4. 양태 1 내지 3에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 현재 주요 우울 에피소드를 앓고 있다.

[1418] 5. 양태 4에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 19 이상, 예컨대, 24 이상, 특히 37 이상의 몽고메리-아스버그 우울증 등급화 척도 (MADRS) 총 점수를 갖는다.

[1419] 6. 양태 4 또는 양태 5에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 19 이상, 예컨대, 24 이상, 특히 37 이상의 양극성 우울증 등급화 척도 (BDRS) 총 점수를 갖는다.

[1420] 7. 양태 1 내지 6에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 요법의 적어도 2 회의 적절한 과정 이후에 적절한 개선이 없었다.

[1421] 8. 양태 1 내지 6에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 요법의 적어도 2 회의 적절한 과정 이후에 적절한 개선을 갖지 않았으며, 여기서 2 회의 과정 중 적어도 1 회는 약물요법이었다.

[1422] 9. 양태 1 내지 6에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 약물요법의 적어도 2 회의 적절한 과정 이후에 적절한 개선을 갖지 않았다.

[1423] 10. 양태 1 내지 9에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 8 이하의 Young 조증 등급화 척도 (YMRS) 총 점수를 갖는다.

[1424] 11. 양태 1 내지 10에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 5-MeO-DMT 또는 이의 염은 환자가 피크 환각 경험을 경험하게 하는 용량 또는 투여량 양생법으로 투여된다.

[1425] 12. 양태 1 내지 11에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 약 1 mg 내지 약 10 mg의 5-MeO-DMT의 투여량이 투여되거나, 여기서 5-MeO-DMT 대신에 등몰량의 약학적으로 허용가능한 염이 투여된다.

[1426] 13. 양태 1 내지 11에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 약

2 mg; 또는 약 5 mg; 또는 약 8 mg의 투여량이 투여되거나, 여기서 5-MeO-DMT 대신에 등몰량의 약학적으로 허용가능한 염이 투여된다.

[1427] 14. 양태 1 내지 11에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 약 1 mg; 또는 약 2 mg; 또는 약 3 mg의 투여량이 투여되거나, 여기서 5-MeO-DMT 대신에 등몰량의 약학적으로 허용가능한 염이 투여된다.

[1428] 15. 양태 1 내지 12에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 5-MeO-DMT 또는 이의 염이 제1 투여를 위해 제1 투여량 양으로 투여되고; 5-MeO-DMT 또는 이의 염이 0 내지 6 회의 후속 투여로 투여되며; 여기서 환자가 피크 환각 경험을 경험하지 않는 한, 각각의 후속 투여는 사전 투여보다 더 높은 투여량 양을 사용한다.

[1429] 16. 양태 1 내지 12 또는 15에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 5-MeO-DMT가 제1 투여를 위해 약 1 mg 내지 약 3 mg의 투여량으로 투여되고, 이어서 환자가 이미 피크 환각 경험을 경험하지 않은 한, 제2 투여를 위해 약 4 mg 내지 약 6 mg의 투여량으로 증가되고, 이어서 환자가 이미 피크 환각 경험을 경험하지 않은 한, 제3 투여를 위해 약 7 mg 내지 약 9 mg의 투여량으로 증가되거나, 여기서 5-MeO-DMT 대신에 등몰량의 약학적으로 허용가능한 염이 투여된다.

[1430] 17. 양태 16에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 5-MeO-DMT의 제1 투여량은 약 2 mg이고, 5-MeO-DMT의 제2 투여량은 약 5 mg이고, 5-MeO-DMT의 제3 투여량은 약 8 mg이거나; 여기서 5-MeO-DMT 대신에 등몰량의 약학적으로 허용가능한 염이 투여된다.

[1431] 18. 양태 1 내지 12 또는 15에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 5-MeO-DMT가 제1 투여를 위해 약 0.5 mg 내지 약 1.5 mg의 투여량으로 투여되고, 이어서 환자가 이미 피크 환각 경험을 경험하지 않은 한, 제2 투여를 위해 약 1.5 mg 내지 약 2.5 mg의 투여량으로 증가되고, 이어서 환자가 이미 피크 환각 경험을 경험하지 않은 한, 제3 투여를 위해 약 2.5 mg 내지 약 3.5 mg의 투여량으로 증가되거나, 여기서 5-MeO-DMT 대신에 등몰량의 약학적으로 허용가능한 염이 투여된다.

[1432] 19. 양태 18에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 5-MeO-DMT의 제1 투여량은 약 1 mg이고, 5-MeO-DMT의 제2 투여량은 약 2 mg이고, 5-MeO-DMT의 제3 투여량은 약 3 mg이거나; 여기서 5-MeO-DMT 대신에 등몰량의 약학적으로 허용가능한 염이 투여된다.

[1433] 20. 양태 15 내지 19에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 2 회의 투여 사이의 간격은 1 시간 이상 그리고 24 시간 이하, 예컨대, 약 1 내지 4 시간, 바람직하게는 1 내지 2 시간이다.

[1434] 21. 양태 11 내지 20에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 피크 환각 경험의 발생은 30-항목의 개정된 신비 경험 설문지 (MEQ30)의 4 개의 하위척도 (신비, 긍정적 기분, 시공간의 초월 및 형언할 수 없음) 각각에서 최대 가능한 점수의 적어도 60%의 달성을 통해 식별되거나, 변성 의식 상태 (ASC) 설문지의 대양 같은 무경계감 (OBN) 차원의 최대 가능한 점수의 적어도 60%의 달성을 통해 식별되거나, 적어도 75의 피크 경험 척도 (PES) 총 점수의 달성을 통해 식별된다.

[1435] 22. 양태 21에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 피크 환각 경험의 발생은 적어도 75의 피크 경험 척도 (PES) 총 점수의 달성을 통해 식별된다.

[1436] 23. 이전 양태 중 임의의 것에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 정맥내 주사를 통해 투여된다.

[1437] 24. 양태 1 내지 23에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다.

[1438] 25. 양태 1 내지 24에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간에 관찰된다.

[1439] 26. 양태 1 내지 25에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학

적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6 일까지 지속된다

[1440] 27. 양태 1 내지 26에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14 일까지 지속된다.

[1441] 28. 양태 1 내지 27에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28 일까지 지속된다.

[1442] 29. 양태 1 내지 28에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 치료 전 각각의 점수와 비교하여, BDRS; MADRS 또는 HAM-D 점수의 적어도 50% 개선에 의해 반영된 바와 같이 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다.

[1443] 30. 양태 1 내지 29에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 10 이하의 BDRS 점수; 10 이하의 MADRS 점수 또는 7 이하의 HAM-D 점수에 의해 반영된 바와 같이 우울 증상의 관해는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다.

[1444] 31. 양태 1 내지 30에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 치료 전 각각의 점수와 비교하여, BDRS; MADRS 또는 HAM-D 점수의 적어도 50% 개선에 의해 반영된 바와 같이 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간 후에 관찰된다.

[1445] 32. 양태 1 내지 31에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 10 이하의 BDRS 점수; 10 이하의 MADRS 점수 또는 7 이하의 HAM-D 점수에 의해 반영된 바와 같이 우울 증상의 관해는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간에 관찰된다.

[1446] 33. 양태 1 내지 32에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 치료 전 각각의 점수와 비교하여, BDRS; MADRS 또는 HAM-D 점수의 적어도 50% 개선에 의해 반영된 바와 같이 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6 일까지 지속된다.

[1447] 34. 양태 1 내지 33에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 치료 전 각각의 점수와 비교하여, BDRS; MADRS 또는 HAM-D 점수의 적어도 75% 개선에 의해 반영된 바와 같이 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 7 일차에 존재한다.

[1448] 35. 양태 1 내지 34에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 7 일차에 10 이하의 BDRS 점수; 10 이하의 MADRS 점수 또는 7 이하의 HAM-D 점수에 의해 반영된 바와 같이 우울 증상의 관해 상태에 있다.

[1449] 36. 양태 1 내지 35에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 치료 전 각각의 점수와 비교하여, BDRS; MADRS 또는 HAM-D 점수의 적어도 50% 개선에 의해 반영된 바와 같이 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14 일까지 지속된다.

[1450] 37. 양태 1 내지 36에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 14 일차에 치료 전 각각의 점수와 비교하여, BDRS; MADRS 또는 HAM-D 점수의 적어도 75% 개선에 의해 반영된 바와 같이 임상 반응이 존재한다.

[1451] 38. 양태 1 내지 37에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 14 일차에 10 이하의 BDRS 점수; 10 이하의 MADRS 점수 또는 7 이하의 HAM-D 점수에 의해 반영된 바와 같이 우울 증상의 관해 상태에 있다.

[1452] 39. 양태 1 내지 38에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 치료 전 각각의 점수와 비교하여, BDRS; MADRS 또는 HAM-D 점수의 적어도 50% 개선에 의해 반영된 바와 같이 임상 반응은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28 일까지 지속된다.

[1453] 40. 양태 1 내지 39에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 28 일차에 치료 전 각각의 점수와 비교하여, BDRS; MADRS 또는 HAM-D 점수의 적어도 75% 개선에 의해 반영된 바와 같이 임상 반응이 존재한다.

[1454] 41. 양태 1 내지 40에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 28 일차에 10 이하의 BDRS 점수; 10 이하의 MADRS 점수 또는 7 이하의 HAM-D 점수에 의해 반영된 바와 같이 우울 증상의 관해 상태에 있다.

[1455] 42. 양태 1 내지 41에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 치료-유발 조증 또는 경조증을 경험하지 않는다.

[1456] 43. 양태 1 내지 42에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에 평가된 바와 같이 15 이하, 바람직하게는 12 이하의 Young 조증 등급화 척도 (YMRS) 총 점수를 갖는다.

[1457] 44. 양태 1 내지 43에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간에 평가된 바와 같이, 15 이하, 바람직하게는 12 이하의 Young 조증 등급화 척도 (YMRS) 총 점수를 갖는다.

[1458] 45. 양태 1 내지 44에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 7 일차에 평가된 바와 같이, 15 이하, 바람직하게는 12 이하의 Young 조증 등급화 척도 (YMRS) 총 점수를 갖는다.

[1459] 46. 양태 1 내지 45에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 14 일차에 평가된 바와 같이, 15 이하, 바람직하게는 12 이하의 Young 조증 등급화 척도 (YMRS) 총 점수를 갖는다.

[1460] 47. 양태 1 내지 46에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 28 일차에 평가된 바와 같이, 15 이하, 바람직하게는 12 이하의 Young 조증 등급화 척도 (YMRS) 총 점수를 갖는다.

[1461] 48. 양태 1 내지 47에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 치료는 수면 장애, 정신운동 지연, 부정적 사고, 불안, 인지 기능장애 및 사회적/감정적 위축 또는 격리 중 적어도 하나의 개선을 야기한다.

[1462] 49. 양태 1 내지 48에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 수면 장애를 앓고 있으며, 치료는 수면 장애를 감소시키거나 제거한다.

[1463] 50. 양태 49에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 불면증을 앓고 있으며, 치료는 불면증을 감소시키거나 제거한다.

[1464] 51. 양태 49에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 과수면증을 앓고 있으며, 치료는 과수면증을 감소시키거나 제거한다.

[1465] 52. 양태 49 내지 51에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간에 적어도 BDRS 항목 수면 장애의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1466] 53. 양태 49 내지 52에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 7 일차에 적어도 BDRS 항목 수면 장애의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1467] 54. 양태 49 내지 53에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 14 일차에 적어도 BDRS 항목 수면 장애의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1468] 55. 양태 49 내지 54에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 28 일차에 적어도 BDRS 항목 수면 장애의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1469] 56. 양태 49에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 BDRS 항목 수면 장애의 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 24 시간 이내에 발생한다.

[1470] 57. 양태 56에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 BDRS 항목 수면 장애의 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6 일까지 지속된다.

[1471] 58. 양태 56에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 BDRS 항목 수면 장애의 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14 일까지 지속된다.

[1472] 59. 양태 56에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 BDRS 항목 수면 장애의 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28 일까지 지속된다.

[1473] 60. 양태 49에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 수면 장애는 감소된 수면이고, 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간에 적어도 MADRS 항목 감소된 수면의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1474] 61. 양태 49 또는 60에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 수면 장애는 감소된 수면이고, 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 7 일차에 적어도 MADRS 항목 감소된 수면의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1475] 62. 양태 49, 60 또는 61에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 수면 장애는 감소된 수면이고, 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 14 일차에 적어도 MADRS 항목 감소된 수면의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1476] 63. 양태 49 또는 60 내지 62에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 수면 장애는 감소된 수면이고, 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 28 일차에 적어도 MADRS 항목 감소된 수면의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1477] 64. 양태 49에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 수면 장애는 감소된 수면이고, MADRS 항목 감소된 수면의 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 24 시간 이내에 발생한다.

[1478] 65. 양태 64에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 수면 장애는 감소된 수면이고, MADRS 항목 감소된 수면의 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6 일까지 지속된다.

[1479] 66. 양태 64에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 수면 장애는 감소된 수면이고, MADRS 항목 감소된 수면의 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14 일까지 지속된다.

[1480] 67. 양태 64에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 수면 장애는 감소된 수면이고, MADRS 항목 감소된 수면의 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28 일까지 지속된다.

[1481] 68. 양태 49에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 수면 장애를 앓고 있으며, 수면 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간에 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된다.

[1482] 69. 양태 49 또는 68에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 수면 장애를 앓고 있으며, 수면 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 7 일차에 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된다.

[1483] 70. 양태 49, 68 또는 69에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 수면 장애를 앓고 있으며, 수면 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 14 일차에 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된다.

[1484] 71. 양태 49 또는 68 내지 70에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 수면 장애를 앓고 있으며, 수면 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의

마지막 투여 후 28 일차에 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된다.

[1485] 72. 양태 1 내지 48에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 수면 장애를 앓고 있으며, 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 수면 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 24 시간 이내에 발생한다.

[1486] 73. 양태 72에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 수면 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6 일까지 지속된다.

[1487] 74. 양태 72에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 수면 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14 일까지 지속된다.

[1488] 75. 양태 72에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 수면 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28 일까지 지속된다.

[1489] 76. 양태 1 내지 48에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 수면 장애를 앓고 있으며, 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간에 피츠버그 수면의 질 지수 (PSQI) 전체 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 급성 환각 경험이 진정된 시점부터 평가 시점까지에 걸친다.

[1490] 77. 양태 1 내지 48 또는 76에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 수면 장애를 앓고 있으며, 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 7 일차에 피츠버그 수면의 질 지수 (PSQI) 전체 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 급성 환각 경험이 진정된 시점부터 평가 시점까지에 걸친다.

[1491] 78. 양태 1 내지 48, 76 또는 77에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 수면 장애를 앓고 있으며, 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 14 일차에 피츠버그 수면의 질 지수 (PSQI) 전체 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 급성 환각 경험이 진정된 시점부터 평가 시점까지에 걸친다.

[1492] 79. 양태 1 내지 48 또는 76 내지 78에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 수면 장애를 앓고 있으며, 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 28 일차에 피츠버그 수면의 질 지수 (PSQI) 전체 점수의 개선에 의해 반영되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 급성 환각 경험이 진정된 시점부터 평가 시점까지에 걸친다.

[1493] 80. 양태 49에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 수면 장애를 앓고 있으며, 피츠버그 수면의 질 지수 (PSQI) 전체 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 24 시간 이내에 발생하고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 급성 환각 경험이 진정된 시점부터 평가 시점까지에 걸친다.

[1494] 81. 양태 80에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 수면 장애를 앓고 있으며, 피츠버그 수면의 질 지수 (PSQI) 전체 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6 일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 급성 환각 경험이 진정된 시점부터 평가 시점까지에 걸친다.

[1495] 82. 양태 80에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 수면 장애를 앓고 있으며, 피츠버그 수면의 질 지수 (PSQI) 전체 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14 일까지 지속되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 급성 환각 경험이 진정된 시점부터 평가 시점까지에 걸친다.

[1496] 83. 양태 80에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 수면 장애를 앓고 있으며, 피츠버그 수면의 질 지수 (PSQI) 전체 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 수면 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28 일까지 지속

되고, 여기서 회상 기간은 마지막 투여 후 급성 환각 경험이 진정된 시점부터 평가 시점까지에 걸친다.

[1497] 84. 양태 1 내지 83에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 정신운동 지연를 앓고 있으며, 치료는 정신운동 지연를 감소시키거나 제거한다.

[1498] 85. 양태 84에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 치료는 감소된 에너지 및 활동 및/또는 감소된 동기를 개선하거나 제거한다.

[1499] 86. 양태 84 또는 85에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 정신운동 지연의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에 적어도 BDRS 항목 감소된 에너지 및 활동 및/또는 감소된 동기의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1500] 87. 양태 84 내지 86에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 정신운동 지연의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간에 적어도 BDRS 항목 감소된 에너지 및 활동 및/또는 감소된 동기의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1501] 88. 양태 84 내지 87에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 정신운동 지연의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 7 일차에 적어도 BDRS 항목 감소된 에너지 및 활동 및/또는 감소된 동기의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1502] 89. 양태 84 내지 88에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 정신운동 지연의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 14 일차에 적어도 BDRS 항목 감소된 에너지 및 활동 및/또는 감소된 동기의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1503] 90. 양태 84 내지 89에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 정신운동 지연의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 28 일차에 적어도 BDRS 항목 감소된 에너지 및 활동 및/또는 감소된 동기의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1504] 91. 양태 84 또는 85에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 BDRS 항목 감소된 에너지 및 활동 및/또는 감소된 동기의 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 정신운동 지연의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다.

[1505] 92. 양태 91에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 BDRS 항목 감소된 에너지 및 활동 및/또는 감소된 동기의 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 정신운동 지연의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6 일까지 지속된다.

[1506] 93. 양태 91에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 BDRS 항목 감소된 에너지 및 활동 및/또는 감소된 동기의 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 정신운동 지연의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14 일까지 지속된다.

[1507] 94. 양태 91에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 BDRS 항목 감소된 에너지 및 활동 및/또는 감소된 동기의 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 정신운동 지연의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28 일까지 지속된다.

[1508] 95. 양태 84에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 정신운동 지연의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에 적어도 MADRS 항목 권태의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1509] 96. 양태 84 또는 95에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 정신운동 지연의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간에 적어도 MADRS 항목 권태의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1510] 97. 양태 84, 95 또는 96에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 정신운동 지연의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 7 일차에 적어도 MADRS 항목 권태의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1511] 98. 양태 84 또는 95 내지 97에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서,

여기서 정신운동 지연의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 14 일차에 적어도 MADRS 항목 권태의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1512] 99. 양태 84 또는 95 내지 98에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 정신운동 지연의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 28 일차에 적어도 MADRS 항목 권태의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1513] 100. 양태 84에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 MADRS 항목 권태의 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 정신운동 지연의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다.

[1514] 101. 양태 100에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 MADRS 항목 권태 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 정신운동 지연의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6 일까지 지속된다.

[1515] 102. 양태 100에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 MADRS 항목 권태 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 정신운동 지연의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14 일까지 지속된다.

[1516] 103. 양태 100에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 MADRS 항목 권태 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 정신운동 지연의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28 일까지 지속된다.

[1517] 104. 양태 84에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 정신운동 지연를 앓고 있으며, 정신운동 지연의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된다.

[1518] 105. 양태 84 또는 104에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 정신운동 지연를 앓고 있으며, 정신운동 지연의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간에 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된다.

[1519] 106. 양태 84, 104 또는 105에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 정신운동 지연를 앓고 있으며, 정신운동 지연의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 7 일차에 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된다.

[1520] 107. 양태 84 또는 104 내지 106에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 정신운동 지연를 앓고 있으며, 정신운동 지연의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 14 일차에 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된다.

[1521] 108. 양태 84 또는 104 내지 107에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 정신운동 지연를 앓고 있으며, 정신운동 지연의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 28 일차에 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된다.

[1522] 109. 양태 1 내지 83에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 정신운동 지연를 앓고 있으며, 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이 정신운동 지연의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다.

[1523] 110. 양태 109에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이 정신운동 지연의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6 일까지 지속된다.

[1524] 111. 양태 109에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이 정신운동 지연의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14 일까지 지속된다.

[1525] 112. 양태 109에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이 정신운동 지연의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28 일까지 지속된다.

[1526] 113. 양태 1 내지 112에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 부정적 사고를 앓고 있으며, 치료는 부정적 사고를 감소시키거나 제거한다.

[1527] 114. 양태 113에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 치료는 무가치함; 무력감 및 절망감의 느낌; 및/또는 죄책감을 감소시키거나 제거한다.

[1528] 115. 양태 113 또는 114에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에 적어도 BDRS 항목 무가치함; 무력감 및 절망감; 및/또는 죄책감의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1529] 116. 양태 113 내지 115에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간에 적어도 BDRS 항목 무가치함; 무력감 및 절망감; 및/또는 죄책감의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1530] 117. 양태 113 내지 116에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 7 일차에 적어도 BDRS 항목 무가치함; 무력감 및 절망감; 및/또는 죄책감의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1531] 118. 양태 113 내지 117에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 14 일차에 적어도 BDRS 항목 무가치함; 무력감 및 절망감; 및/또는 죄책감의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1532] 119. 양태 113 내지 118에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 28 일차에 적어도 BDRS 항목 무가치함; 무력감 및 절망감; 및/또는 죄책감의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1533] 120. 양태 113 또는 114에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 BDRS 항목 무가치함; 무력감 및 절망감; 및/또는 죄책감의 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다.

[1534] 121. 양태 120에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 BDRS 항목 무가치함; 무력감 및 절망감; 및/또는 죄책감의 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6 일까지 지속된다.

[1535] 122. 양태 120에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 BDRS 항목 무가치함; 무력감 및 절망감; 및/또는 죄책감의 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14 일까지 지속된다.

[1536] 123. 양태 120에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 BDRS 항목 무가치함; 무력감 및 절망감; 및/또는 죄책감의 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28 일까지 지속된다.

[1537] 124. 양태 113 또는 114에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에 적어도 MADRS 항목 비관적 생각의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1538] 125. 양태 113, 114 또는 124에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간에 적어도 MADRS 항목 비관적 생각의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1539] 126. 양태 113, 114, 124 또는 125에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후

7 일차에 적어도 MADRS 항목 비관적 생각의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1540] 127. 양태 113, 114 또는 124 내지 126에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 14 일차에 적어도 MADRS 항목 비관적 생각의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1541] 128. 양태 113, 114 또는 124 내지 127에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 28 일차에 적어도 MADRS 항목 비관적 생각의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1542] 129. 양태 113 또는 114에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 MADRS 항목 비관적 생각의 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다.

[1543] 130. 양태 129에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 MADRS 항목 비관적 생각의 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6 일까지 지속된다.

[1544] 131. 양태 129에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 MADRS 항목 비관적 생각의 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14 일까지 지속된다.

[1545] 132. 양태 129에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 MADRS 항목 비관적 생각의 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28 일까지 지속된다.

[1546] 133. 양태 113 또는 114에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에 적어도 BPRS 항목 죄책감의 느낌의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1547] 134. 양태 113, 114 또는 133에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간에 적어도 BPRS 항목 죄책감의 느낌의 점수의 개선에 의해 반영된다,

[1548] 135. 양태 113, 114, 133 또는 134에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 7 일차에 적어도 BPRS 항목 죄책감의 느낌의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1549] 136. 양태 113, 114 또는 133 내지 135에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 14 일차에 적어도 BPRS 항목 죄책감의 느낌의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1550] 137. 양태 113, 114 또는 133 내지 136에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 28 일차에 적어도 BPRS 항목 죄책감의 느낌의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1551] 138. 양태 113 또는 114에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 BPRS 항목 죄책감의 느낌의 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다.

[1552] 139. 양태 138에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 BPRS 항목 죄책감의 느낌의 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6 일까지 지속된다.

[1553] 140. 양태 138에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 BPRS 항목 죄책감의 느낌의 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14 일까지 지속된다.

[1554] 141. 양태 138에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 BPRS 항

목 죄책감의 느낌의 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 부정적 사고의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28 일까지 지속된다.

[1555] 142. 양태 113 또는 114에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 부정적 사고를 앓고 있으며, 부정적 사고의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소로 반영된다.

[1556] 143. 양태 113, 114 또는 142에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 부정적 사고를 앓고 있으며, 부정적 사고의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간에 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된다.

[1557] 144. 양태 113, 114, 142 또는 143에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 부정적 사고를 앓고 있으며, 부정적 사고의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 7 일차에 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된다.

[1558] 145. 양태 113, 114 또는 142 내지 144에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 부정적 사고를 앓고 있으며, 부정적 사고의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 14 일차에 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된다.

[1559] 146. 양태 113, 114 또는 142 내지 145에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 부정적 사고를 앓고 있으며, 부정적 사고의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 28 일차에 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된다.

[1560] 147. 양태 1 내지 112에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 부정적 사고를 앓고 있으며, 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 부정적 사고의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다.

[1561] 148. 양태 147에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 부정적 사고의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6 일까지 지속된다.

[1562] 149. 양태 147에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 부정적 사고의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14 일까지 지속된다.

[1563] 150. 양태 147에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 부정적 사고의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28 일까지 지속된다.

[1564] 151. 양태 1 내지 150에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 불안을 앓고 있으며, 치료는 불안을 감소시키거나 제거한다.

[1565] 152. 양태 151에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 2 시간에 적어도 BDRS 항목 불안의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1566] 153. 양태 151 또는 152에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간에 적어도 BDRS 항목 불안의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1567] 154. 양태 151 내지 153에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 7 일차에 적어도 BDRS 항목 불안의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1568] 155. 양태 151 내지 154에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 14 일차에 적어도 BDRS 항목 불안의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1569] 156. 양태 151 내지 155에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 28 일차에 적어도 BDRS 항목 불안의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1570] 157. 양태 151에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 BDRS 항목 불안의 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다.

[1571] 158. 양태 157에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 BDRS 항목 불안의 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6 일까지 지속된다.

[1572] 159. 양태 157에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 BDRS 항목 불안의 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14 일까지 지속된다.

[1573] 160. 양태 157에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 BDRS 항목 불안의 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28 일까지 지속된다.

[1574] 161. 양태 151에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에 적어도 BPRS 항목 불안의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1575] 162. 양태 151 또는 161에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차에 적어도 BPRS 항목 불안의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1576] 163. 양태 151, 161 또는 162에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 7 일차에 적어도 BPRS 항목 불안의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1577] 164. 양태 151 또는 161 내지 163에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 14 일차에 적어도 BPRS 항목 불안의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1578] 165. 양태 151 또는 161 내지 164에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 28 일차에 적어도 BPRS 항목 불안의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1579] 166. 양태 151에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 BPRS 항목 불안의 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다.

[1580] 167. 양태 166에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 BPRS 항목 불안의 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6 일까지 지속된다.

[1581] 168. 양태 166에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 BPRS 항목 불안의 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14 일까지 지속된다.

[1582] 169. 양태 166에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 BPRS 항목 불안의 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 불안의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28 일까지 지속된다.

[1583] 170. 양태 151에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 불안을 앓고 있으며, 불안의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시

간에 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된다.

[1584] 171. 양태 151 또는 170에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 불안을 앓고 있으며, 불안의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간에 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된다.

[1585] 172. 양태 151, 170 또는 171에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 불안을 앓고 있으며, 불안의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 7 일차에 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된다.

[1586] 173. 양태 151 또는 170 내지 172에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 불안을 앓고 있으며, 불안의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 14 일차에 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된다.

[1587] 174. 양태 151 또는 170 내지 173에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 불안을 앓고 있으며, 불안의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 28 일차에 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된다.

[1588] 175. 양태 1 내지 150에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 불안을 앓고 있으며, 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이 불안의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다.

[1589] 176. 양태 175에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 불안의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6 일까지 지속된다.

[1590] 177. 양태 175에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 불안의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14 일까지 지속된다.

[1591] 178. 양태 175에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 불안의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28 일까지 지속된다.

[1592] 179. 양태 1 내지 178에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 인지 기능장애를 앓고 있으며, 치료는 인지 기능장애를 감소시키거나 제거한다.

[1593] 180. 양태 179에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에 적어도 BDRS 항목 손상된 집중력 및 기억력의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1594] 181. 양태 179 또는 180에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간에 적어도 BDRS 항목의 손상된 집중력 및 기억력의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1595] 182. 양태 179 내지 181에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 7 일차에 적어도 BDRS 항목의 손상된 집중력 및 기억력의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1596] 183. 양태 179 내지 182에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 14 일차에 적어도 BDRS 항목 손상된 집중력 및 기억력의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1597] 184. 양태 179 내지 183에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 28 일차에 적어도 BDRS 항목 손상된 집중력 및 기억력의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1598] 185. 양태 179에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 BDRS 항목 손상된 집중력 및 기억력의 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-

DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다.

[1599] 186. 양태 185에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 BDRS 항목 손상된 집중력 및 기억력의 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6 일까지 지속된다.

[1600] 187. 양태 185에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 BDRS 항목 손상된 집중력 및 기억력의 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14 일까지 지속된다.

[1601] 188. 양태 185에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 BDRS 항목 손상된 집중력 및 기억력의 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28 일까지 지속된다.

[1602] 189. 양태 179에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에 적어도 MADRS 항목 집중의 어려움의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1603] 190. 양태 179 또는 189에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간에 적어도 MADRS 항목 집중의 어려움의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1604] 191. 양태 179, 189 또는 190에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 7 일차에 적어도 MADRS 항목 집중의 어려움의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1605] 192. 양태 179 또는 189 내지 191에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 14 일차에 적어도 MADRS 항목 집중의 어려움의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1606] 193. 양태 179 또는 189 내지 192에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 28 일차에 적어도 MADRS 항목 집중의 어려움의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1607] 194. 양태 179에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 MADRS 항목 집중의 어려움의 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다.

[1608] 195. 양태 194에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 MADRS 항목 집중의 어려움의 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6 일까지 지속된다.

[1609] 196. 양태 194에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 MADRS 항목 집중의 어려움의 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14 일까지 지속된다.

[1610] 197. 양태 194에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 MADRS 항목 집중의 어려움의 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 인지 기능장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28 일까지 지속된다.

[1611] 198. 양태 179에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 인지 기능장애를 앓고 있으며, 인지 기능장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 반영된다.

[1612] 199. 양태 179 또는 198에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 인지 기능장애를 앓고 있으며, 인지 기능장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간에 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된다.

[1613] 200. 양태 179, 198 또는 199에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 인지 기능장애를 앓고 있으며, 인지 기능장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 7 일차에 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된다.

[1614] 201. 양태 179 또는 198 내지 200에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 인지 기능장애를 앓고 있으며, 인지 기능장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 14 일차에 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된다.

[1615] 202. 양태 179 또는 198 내지 201에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 인지 기능장애를 앓고 있으며, 인지 기능장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 28 일차에 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된다.

[1616] 203. 양태 1 내지 178에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 인지 기능장애를 앓고 있으며, 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이 인지 기능장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다.

[1617] 204. 양태 203에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 인지 기능장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6 일까지 지속된다.

[1618] 205. 양태 203에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 인지 기능장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14 일까지 지속된다.

[1619] 206. 양태 203에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 인지 기능장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28 일까지 지속된다.

[1620] 207. 양태 1 내지 206에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 사회적/감정적 위축 또는 격리를 앓고 있으며, 치료는 사회적/감정적 위축 또는 격리를 감소시키거나 제거한다.

[1621] 208. 양태 207에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 치료는 무쾌감증, 감정적 위축 및 정서적 둔마 중 적어도 하나를 감소시키거나 제거한다.

[1622] 209. 양태 207 또는 208에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 사회적/감정적 위축 또는 격리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에 적어도 BDRS 항목 무쾌감증, 감정적 위축 및/또는 정서적 둔마의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1623] 210. 양태 207 내지 209에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 사회적/감정적 위축 또는 격리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간에 적어도 BDRS 항목 무쾌감증, 감정적 위축 및/또는 정서적 둔마의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1624] 211. 양태 207 내지 210에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 사회적/감정적 위축 또는 격리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 7 일차에 적어도 BDRS 항목 무쾌감증, 감정적 위축 및/또는 정서적 둔마의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1625] 212. 양태 207 내지 211에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 사회적/감정적 위축 또는 격리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 14 일차에 적어도 BDRS 항목 무쾌감증, 감정적 위축 및/또는 정서적 둔마의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1626] 213. 양태 207 내지 212에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 사회적/감정적 위축 또는 격리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 28 일차에 적어도 BDRS 항목 무쾌감증, 감정적 위축 및/또는 정서적 둔마의 점수의 개선에 의해

반영된다.

[1627] 214. 양태 207 또는 208에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 BDRS 항목 무쾌감증, 감정적 위축 및/또는 정서적 둔마의 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 사회적/감정적 위축 또는 격리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다.

[1628] 215. 양태 214에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 BDRS 항목 무쾌감증, 감정적 위축 및/또는 정서적 둔마의 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 사회적/감정적 위축 또는 격리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6 일까지 지속된다.

[1629] 216. 양태 214에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 BDRS 항목 무쾌감증, 감정적 위축 및/또는 정서적 둔마의 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 사회적/감정적 위축 또는 격리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14 일까지 지속된다.

[1630] 217. 양태 214에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 BDRS 항목 무쾌감증, 감정적 위축 및/또는 정서적 둔마의 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 사회적/감정적 위축 또는 격리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28 일까지 지속된다.

[1631] 218. 양태 207 또는 208에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 사회적/감정적 위축 또는 격리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에 적어도 MADRS 항목 감정 불능의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1632] 219. 양태 207, 208 또는 218에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 사회적/감정적 위축 또는 격리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간에 적어도 MADRS 항목 감각 불능의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1633] 220. 양태 207, 208, 218 또는 219에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 사회적/감정적 위축 또는 격리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 7 일차에 적어도 MADRS 항목 감각 불능의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1634] 221. 양태 207, 208 또는 218 내지 220에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 사회적/감정적 위축 또는 격리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 14 일차에 적어도 MADRS 항목 감각 불능의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1635] 222. 양태 207, 208 또는 218 내지 221에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 사회적/감정적 위축 또는 격리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 28 일차에 적어도 MADRS 항목 감각 불능의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1636] 223. 양태 207 또는 208에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 MADRS 항목 감각 불능의 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 사회적/감정적 위축 또는 격리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다.

[1637] 224. 양태 223에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 MADRS 항목 감각 불능의 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 사회적/감정적 위축 또는 격리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6 일까지 지속된다.

[1638] 225. 양태 223에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 MADRS 항목 감각 불능의 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 사회적/감정적 위축 또는 격리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14 일까지 지속된다.

[1639] 226. 양태 223에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 MADRS 항목 감각 불능의 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 사회적/감정적 위축 또는 격리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28 일까지 지속된다.

[1640] 227. 양태 207 또는 208에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서

사회적/감정적 위축 또는 격리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에 적어도 BPRS 항목 감정적 위축의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1641] 228. 양태 207, 208 또는 227에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 사회적/감정적 위축 또는 격리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간에 적어도 BPRS 항목 감정적 위축의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1642] 229. 양태 207, 208, 227 또는 228에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 사회적/감정적 위축 또는 격리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 7 일차에 적어도 BPRS 항목 감정적 위축의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1643] 230. 양태 207, 208 또는 227 내지 229에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 사회적/감정적 위축 또는 격리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 14 일차에 적어도 BPRS 항목 감정적 위축의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1644] 231. 양태 207, 208 또는 227 내지 230에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 사회적/감정적 위축 또는 격리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 28 일차에 적어도 BPRS 항목 감정적 위축의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1645] 232. 양태 207 또는 208에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 BPRS 항목 감정적 위축의 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 사회적/감정적 위축 또는 격리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다.

[1646] 233. 양태 232에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 BPRS 항목 감정적 위축의 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 사회적/감정적 위축 또는 격리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6 일까지 지속된다.

[1647] 234. 양태 232에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 BPRS 항목 감정적 위축의 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 사회적/감정적 위축 또는 격리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14 일까지 지속된다.

[1648] 235. 양태 232에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 BPRS 항목 감정적 위축의 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 사회적/감정적 위축 또는 격리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28 일까지 지속된다.

[1649] 236. 양태 207 또는 208에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 사회적/감정적 위축 또는 격리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에 적어도 BPRS 항목 둔화된 정서의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1650] 237. 양태 207, 208 또는 236에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 사회적/감정적 위축 또는 격리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간에 적어도 BPRS 항목 둔화된 정서의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1651] 238. 양태 207, 208, 236 또는 237에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 사회적/감정적 위축 또는 격리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 7 일차에 적어도 BPRS 항목 둔화된 정서의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1652] 239. 양태 207, 208 또는 236 내지 238에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 사회적/감정적 위축 또는 격리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 14 일차에 적어도 BPRS 항목 둔화된 정서의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1653] 240. 양태 207, 208 또는 236 내지 239에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 사회적/감정적 위축 또는 격리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 28 일차에 적어도 BPRS 항목 둔화된 정서의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1654] 241. 양태 207 또는 208에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 BPRS 항목 둔화된 정서의 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 사회적/감정적 위축 또는 격리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다.

[1655] 242. 양태 241에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 BPRS 항목 둔화된 정서의 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 사회적/감정적 위축 또는 격리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6 일까지 지속된다.

[1656] 243. 양태 241에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 BPRS 항목 둔화된 정서의 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 사회적/감정적 위축 또는 격리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14 일까지 지속된다.

[1657] 244. 양태 241에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 BPRS 항목 둔화된 정서의 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 사회적/감정적 위축 또는 격리의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28 일까지 지속된다.

[1658] 245. 양태 207 또는 208에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 사회적/감정적 위축 또는 격리를 앓고 있으며, 사회적/감정적 위축 또는 격리의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된다.

[1659] 246. 양태 207, 208 또는 245에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 사회적/감정적 위축 또는 격리를 앓고 있으며, 사회적/감정적 위축 또는 격리의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간에 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된다.

[1660] 247. 양태 207, 208, 245 또는 246에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 사회적/감정적 위축 또는 격리를 앓고 있으며, 사회적/감정적 위축 또는 격리의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 7 일차에 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된다.

[1661] 248. 양태 207, 208 또는 245 내지 247에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 사회적/감정적 위축 또는 격리를 앓고 있으며, 사회적/감정적 위축 또는 격리의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 14 일차에 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된다.

[1662] 249. 양태 207, 208 또는 245 내지 248에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 사회적/감정적 위축 또는 격리를 앓고 있으며, 사회적/감정적 위축 또는 격리의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 28 일차에 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된다.

[1663] 250. 양태 1 내지 206에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 사회적/감정적 위축 또는 격리를 앓고 있으며, 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 적어도 사회적/감정적 위축 또는 격리의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다.

[1664] 251. 양태 250에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 적어도 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 사회적/감정적 위축 또는 격리의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6 일까지 지속된다.

[1665] 252. 양태 251에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 적어도 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 사회적/감정적 위축 또는 격리의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14 일까지 지속된다.

[1666] 253. 양태 251에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 적어도 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 사회적/감정적 위축 또는 격리의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28 일까지 지속된다.

[1667] 254. 양태 1 내지 253에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 치료는 자살 관념을 감소시키거나 제거한다.

[1668] 255. 양태 254에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 자살 관

념의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에 적어도 BDRS 항목 자살 관념의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1669] 256. 양태 254 또는 255에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 자살 관념의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간에 적어도 BDRS 항목 자살 관념의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1670] 257. 양태 254 내지 256에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 자살 관념의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 7 일차에 적어도 BDRS 항목 자살 관념의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1671] 258. 양태 254 내지 257에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 자살 관념의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 14 일차에 적어도 BDRS 항목 자살 관념의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1672] 259. 양태 254 내지 258에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 자살 관념의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 28 일차에 적어도 BDRS 항목 자살 관념의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1673] 260. 양태 254에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 BDRS 항목 자살 관념의 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 자살 관념의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다.

[1674] 261. 양태 260에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 BDRS 항목 자살 관념의 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 자살 관념의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6 일까지 지속된다.

[1675] 262. 양태 260에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 BDRS 항목 자살 관념의 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 자살 관념의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14 일까지 지속된다.

[1676] 263. 양태 260에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 BDRS 항목 자살 관념의 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 자살 관념의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28 일까지 지속된다.

[1677] 264. 양태 254에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 자살 관념의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에 적어도 MADRS 항목 자살 생각의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1678] 265. 양태 254 또는 264에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 자살 관념의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간에 적어도 MADRS 항목 자살 생각의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1679] 266. 양태 254, 264 또는 265에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 자살 관념의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 7 일차에 적어도 MADRS 항목 자살 생각의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1680] 267. 양태 254 또는 264 내지 266에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 자살 관념의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 14 일차에 적어도 MADRS 항목 자살 생각의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1681] 268. 양태 254 또는 264 내지 267에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 자살 관념의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 28 일차에 적어도 MADRS 항목 자살 생각의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1682] 269. 양태 254에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 MADRS 항목 자살 생각의 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 자살 관념의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다.

[1683] 270. 양태 269에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 MADRS 항목 자살 생각의 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 자살 관념의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6 일까지 지속된다.

[1684] 271. 양태 269에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 MADRS 항목 자살 생각의 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 자살 관념의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14 일까지 지속된다.

[1685] 272. 양태 269에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 MADRS 항목 자살 생각의 점수의 개선에 의해 반영된 바와 같이 자살 관념의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28 일까지 지속된다.

[1686] 273. 양태 254에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 자살 관념을 앓고 있으며, 자살 관념의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간에 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된다.

[1687] 274. 양태 254 또는 273에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 자살 관념을 앓고 있으며, 자살 관념의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 1 일차, 예를 들어, 약 24 시간에 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된다.

[1688] 275. 양태 254, 273 또는 274에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 자살 관념을 앓고 있으며, 자살 관념의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 7 일차에 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된다.

[1689] 276. 양태 254 또는 273 내지 275에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 자살 관념을 앓고 있으며, 자살 관념의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 14 일차에 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된다.

[1690] 277. 양태 254 또는 273 내지 276에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 자살 관념을 앓고 있으며, 자살 관념의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 28 일차에 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된다.

[1691] 278. 양태 1 내지 253에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 자살 관념을 앓고 있으며, 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이 자살 관념의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 약 2 시간 이내에 발생한다.

[1692] 279. 양태 278에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 자살 관념의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 6 일까지 지속된다.

[1693] 280. 양태 278에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 자살 관념의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 14 일까지 지속된다.

[1694] 281. 양태 278에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 임상 전반적 인상 - 중증도 (CGI-S) 점수의 감소에 의해 반영된 바와 같이, 자살 관념의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 적어도 28 일까지 지속된다.

[1695] 282. 양태 1 내지 281에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 치료는 정신병적 증상; 과민성; 불안정성; 증가된 운동 추진력; 증가된 언어능력; 동요 중 적어도 하나를 감소시키거나 제거한다.

[1696] 283. 양태 1 내지 282에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 48 시간까지 모유수유를 중단하도록 권고받은 수유 중인 여성이다.

[1697] 284. 양태 1 내지 282에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 24 시간까지 모유수유를 중단하도록

권고받은 수유 중인 여성이다.

[1698] 285. 양태 1 내지 282에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 6 시간까지 모유수유를 중단하도록 권고받은 수유 중인 여성이다.

[1699] 286. 양태 1 내지 282에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 3 시간까지 모유수유를 중단하도록 권고받은 모유수유 중인 어머니이다.

[1700] 287. 양태 1 내지 282에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 환자는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 마지막 투여 후 2 시간까지 모유수유를 중단하도록 권고받은 수유 중인 여성이다.

[1701] 288. 양태 1 내지 287에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 치료는 모성 기능을 개선한다.

[1702] 289. 양태 288에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 개선은 자기-돌봄, 영아 돌봄, 모자 상호작용, 어머니의 정신심리적 안녕, 사회적 지원, 관리, 및 적응으로부터 선택된 모성 기능의 바킨 지수 (BIMF)에 따른 하나 이상, 특히 2 개 이상의 기능적 도메인에 관한 것이다.

[1703] 290. 양태 288 또는 289에서와 같은 사용을 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 여기서 BIMF 점수는 10% 이상, 바람직하게는 20% 이상 개선된다.

[1704] **실시예**

[1705] 다음의 실시예는 본 발명에 대한 이해를 돕기 위해 나열된 것일 뿐, 이후에 뒤따르는 청구항에 제시된 발명을 어떤 식으로든 제한하려는 의도가 아니며, 그렇게 해석되어서는 안 된다.

[1706] **실시예 1 - 5-MeO-DMT 에어로졸 생성 및 투여**

[1707] 단계 1: 100% 에탄올 중 5-MeO-DMT 유리 염기의 스톡 용액을 부피 플라스크에 준비하여, 자원 봉사자 또는 환자에 흡입을 통해 투여될 5-MeO-DMT 유리 염기의 표적 투여량이 200 μl의 용액 부피에 함유되도록 한다. 전형적인 표적 투여량은 1 mg 내지 25 mg의 5-MeO-DMT이다. 예컨대, 18 mg의 5-MeO-DMT의 표적 투여량의 경우, 90 mg의 5-MeO-DMT를 100% 에탄올에 용해시켜, 최종 용액 부피를 1 ml로 만들 것이다. 그런 다음, 스톡 용액의 분취량을 추가 사용 전까지 바이알에 보관할 수 있다.

[1708] 단계 2: 200 μl의 용액을 드립 패드 (Storz & Bickel, Germany)를 함유하는 투약 캡슐로 옮긴 다음, 투약 캡슐을 뚜껑으로 닫는다.

[1709] 단계 3: 5-MeO-DMT 에탄올 용액으로 채워진 투약 캡슐을 55℃로 설정된 온도로 사전-가열된 제1 Volcano Medic 증발기의 충전 챔버로 옮긴다. 그런 다음, 증발기의 기류를 약 12 l/분의 사전-설정 속도에서 60 초 동안 스위치 온한다. 가열된 공기가 투약 캡슐을 통과하여 유동하여, 에탄올이 증발되고, 5-MeO-DMT의 표적 투여량은 스테인리스-스틸 와이어 메시를 덮는 얇은 층으로서 캡슐에 남을 것이다. 정확한 투약 캡슐의 제조는 빈 캡슐의 중량에 비해 캡슐의 최종 중량 증가가 5-MeO-DMT의 표적 투여량과 거의 동일함을 입증함으로써 확인할 수 있다.

[1710] 단계 4: 제조된 투약 캡슐을 충전 챔버로부터 제거한다. 그런 다음, 이를 210℃로 설정된 온도로 사전-가열된 제2 Volcano Medic 증발기의 충전 챔버로 옮기고, 적어도 5 분 동안 기류를 켠 다음, 옮기기 직전에 끈다. 밸브가 있는 흡입 풍선 (Storz & Bickel, Germany)을 충전 챔버의 소켓에 장착하고, 충전 챔버를 단단히 밀봉하고, 그 후 바로 기류를 약 12 l/분의 사전-설정된 유량으로 정확히 15 초 동안 스위치 온한 다음, 끈다. 이렇게 하면, 5-MeO-DMT의 전체 용량이 에어로졸화되고, 흡입 풍선 중 대략 3 리터 공기에 분배될 것이다. 5-MeO-DMT의 정확한 에어로졸화는 캡슐 중량이 거의 이의 초기 중량으로 돌아왔음을 입증하여 확인할 수 있다.

[1711] 단계 5: 그런 다음, 풍선을 충전 챔버로부터 분리하고, 밸브를 자동으로 닫는다. 마우스피스를 풍선에 부착한 후, 에어로졸을 자원 봉사자 또는 환자에 즉시 투여할 준비를 한다.

[1712] 단계 6: 투여를 준비하기 위해, 환자는 처음에 완전히 호기하면서 1-2 회 깊은 흡입을 수행하고, 깊은 호기로 이 순서를 종료하도록 요청받는다. 그런 다음, 마우스피스를 입술에 단단히 대고, 흡입 풍선의 전체 그리고 전부의 부피를 한 번의 흡입으로 흡입하고, 10 (±2.5) 초 동안 숨을 참은 후, 정상적으로 호기한다. 흡입 절차를

완료한 후, 환자는 누워 있도록 지시받을 것이다.

[1713] 흡입에 의한 5-MeO-DMT의 투여에 관한 추가 세부사항은 WO 2020/169850 A1의 실시예 1에 개시되어 있으며, 그 내용은 본원에 참조로 포함된다.

[1714] **실시예 2 - 고 순도의 5-MeO-DMT의 제조**

[1715] 5-MeO-DMT (2.0 g)를 MTBE (4 mL, 2.0 부피)에 35 내지 40℃에서 용해시킨 후, 30 분에 걸쳐 실온까지 냉각하였다. 실온에서 50 분 동안 교반한 후, 결정화가 관찰되지 않았으므로, 배치 온도를 30 분에 걸쳐 7 내지 12℃까지 감소시켰다. 7 내지 12℃에서 10 분 동안 교반한 후, 결정화가 발생하였다. 후속적으로, 7 내지 12℃에서 1 시간 교반한 후 배치를 여과하였다. 7 내지 12℃의 MTBE (1 mL, 0.5 부피)로 세척한 후, 배치를 진공 하에서 3.5 시간 동안 건조시켜, 1.02 g (50% 회수)의 옅은 주황색 고체를 생산하였다. 단리된 고체를 WO 2020/169850 A1에 기재된 바와 같이 HPLC에 의해 순도를 분석하였다. 순도는 99.74%면적인 것으로 밝혀졌다.

[1716] 분석으로부터의 결과에서는 개별 불순물의 수준이 0.10%면적 미만임을 추가로 나타낸다. 샘플의 용매 분석에서는 MTBE 수준이 17 ppm인 것으로 나타났다.

[1717] **실시예 3 - 5-MeO-DMT 브롬화수소 염의 제조**

[1718] 5-MeO-DMT HBr을 100 mg 규모로 제조하였다.

[1719] 5-MeO-DMT 유리 염기를 이소프로필 아세테이트 (10 vols)와 조합하고, 생성된 5-MeO-DMT의 용액을 50℃까지 가열하였다. HBr을 하나의 단일 분취액 (에탄올 중 1M, 1eq)에 충전하였다. 혼합물을 그 온도로 유지하고 3 시간 동안 평형화시켰다.

[1720] 1 시간 후, 현탁액이 형성되었다. 현탁액을 최종적으로 실온까지 냉각시키고, 18 시간 동안 평형화시켰다. 고체를 여과에 의해 단리하고, 진공 하에 40℃에서 18 시간 동안 건조시켰다.

[1721] 회백색 결정질 재료를 수득하였다.

[1722] 염의 174℃의 녹는점을 가지며, Cu K· 방사선을 사용하여 측정된; 14.5° 2·±0.2° 2·; 16.7° 2·±0.2° 2·; 17.0° 2·±0.2° 2·; 20.6° 2·±0.2° 2·; 20.7° 2·±0.2° 2·; 21.4° 2·±0.2° 2·; 24.2° 2·±0.2° 2·; 24.8° 2·±0.2° 2·; 25.3° 2·±0.2° 2·; 27.4° 2·±0.2° 2·에서 피크를 포함하는 X-선 회절 패턴으로 특징지어진다.

[1723] **실시예 4 - 사후 인간 뇌막 준비물에서 중앙 5-HT1A 및 5-HT2A 수용체에 대한 억제 상수의 결정**

[1724] 이 연구에서, 해마 및 전두엽 피질로부터 각각 사후 인간 뇌 조직 내 5-HT1A 및 5-HT2A 수용체에 대한 3 가지 사이키델릭 테스트 화합물 (psilocin, DMT 및 5-MeO-DMT)의 친화도를 방사성리간드 결합의 기술을 사용하여 결정하였다.

[1725] 인간 뇌 샘플을 에든버러 급사 뇌 은행으로부터 수득하였다. 모든 공여자는 혼수 상태, 정신의학적 또는 신경학적 질병의 이전 병력이 없고 65 세 미만의 연령이며 사후 검시 간격이 72 시간 이하인 급사자였다.

[1726] **사후 인간 해마 내 5-HT1A 수용체에 대한 결합**

[1727] 해마를 모터 구동된 테플론 막자 (120 rpm에서 12 회의 스트로크)를 사용하여 빙냉 0.25 M 수크로스 (1:30 w/v)에서 균질화하였다. 미엘린 및 세포 파편을 1,000 g에서 10 분 동안 원심분리하여 제거하였다. 상층액을 얼음 상에 보관하고, 펠릿을 0.25 M 수크로스 (1:15 w/v)에서 재-균질화하고, 750 g에서 10 분 동안 원심분리하였다. 상층액을 조합하고, 빙냉 막 제조 완충액 (1:100 w/v)에 희석하고, 밀착형 유리/테프론 균질화기 (12 회의 스트로크, 800 rpm)를 사용하고, 20,500 g에서 10 분 동안 원심분리하였다. 펠릿을 빙냉 막 제조 완충액에 재현탁시키고, 37℃에서 10 분 동안 항온처리한 후, 20,500 g에서 10 분 동안 원심분리하였다. 펠릿을 재현탁시키고, 최종 회에 원심분리하여, 조직을 세척하였다 (20,500 x g에서 10 분 동안). 그런 다음, 생성된 펠릿을, 3.125 mg 습윤 조직 중량/ml와 등가인 조직 농도로 빙냉 검정 완충액에 재현탁시켰다. 모든 원심분리는 4℃에서 수행하였다. 막 제조 완충액은 50 mM Tris-HCl, pH 7.7, 4 mM $CaCl_2$ 및 0.1% 아스코르브산으로 이루어졌다. 검정 완충액은 50 mM Tris, pH 7.7, 4 mM $CaCl_2$, 0.1% 아스코르브산 및 10 μM 파르길린으로 이루어졌다.

[1728] 포화 결합 분석을 위해, 해마 막 (400 μl; 1.25 mg 습윤 중량의 조직/튜브와 등가)을 50 μl의 0.075 - 9.6 nM [^{3}H]8-OH-DPAT, 및 50 μl의 검정 완충액 (전체 결합) 또는 50 μl의 1 μM WAY 100635 (비-특이적 결합) 중

어느 하나와 함께 25℃에서 30 분 동안 항온처리하였다. 세척 완충액은 50 mM Tris, pH 7.7로 이루어졌다.

[1729] 변위 검정에서, 해마 막 (400 μl; 1.25 mg 습윤 중량의 조직/튜브와 등가)을 50 μl의 0.6 nM [^{3}H]8-OH-DPAT, 및 50 μl의 검정 완충액 (전체 결합) 또는 50 μl의 1·M WAY 100635 (비-특이적 결합) 또는 50 μl의 1 내지 10000 nM 사이의 10 개의 농도 중 하나 농도의 테스트 화합물 중 하나와 함께 25° C에서 30 분 동안 항온처리하였다.

[1730] 막 결합 방사능은 Skatron 11731 필터를 통해 진공 하에서 여과하여 회수하였으며, Skatron 세포 수확기를 사용하여 0.5% 폴리에틸렌이민 (PEI)에 사전-침지시켰다. 필터를 빙냉 세척 완충액 (세척 설정 0,9,9)으로 빠르게 세척하고, 액체 섬광 계수 (1 ml Packard MV Gold 신틸레이터)에 의해 방사능을 측정하였다.

[1731] 특이적 결합의 50%를 억제하는 데 필요한 화합물의 농도 (IC_{50}) 및 Hill Slope를 비-선형 회귀를 사용하여 계산하였다. K_i는 리간드 고갈을 허용하는 단일-부위 결합 모델을 사용하여 계산하였다.

[1732] **사후 인간 전두엽 피질 내 5-HT2A 수용체에 대한 결합**

[1733] 전두엽 피질을 모터 구동된 테플론 막자 (120 rpm에서 12 회의 스트로크)를 사용하여 빙냉 0.25 M 수크로스 (1:30 w/v)에서 균질화하였다. 미엘린 및 세포 파편을 1,000 g에서 10 분 동안 원심분리하여 제거하였다. 상층액을 얼음 상에 보관하고, 펠릿을 0.25 M 수크로스 (1:15 w/v)에서 재-균질화하고, 750 g에서 10 분 동안 원심분리하였다. 상층액을 조합하고, 빙냉 50 mM Tris-HCl 검정 완충액, pH 7.4 (1:100 w/v)에 희석하고, 밀착형 유리/테프론 균질화기 (12 회의 스트로크, 800 rpm)를 사용하여 균질화하고, 20,500 g에서 10 분 동안 원심분리하였다. 펠릿을 추가 2회 원심분리하여, 조직을 세척하였다 (20,500 x g 10 분 동안). 그런 다음, 생성된 펠릿을 10 mg 습윤 조직 중량/ml와 등가인 조직 농도로 빙냉 50 mM Tris-HCl 검정 완충액, pH 7.4에 재현탁시켰다. 모든 원심분리를 4℃에서 수행하였다.

[1734] 포화 결합 분석을 위해, 전두엽 피질 막 (400 μl; 4 mg 습윤 중량의 조직/튜브와 등가)을 50 μl의 0.00625 - 0.8 nM [^{3}H]MDL-100,907, 및 50 μl의 검정 완충액 또는 50 μl의 10·M 케탄세린 (비-특이적 결합) 중 어느 하나와 함께 25℃에서 60 분 동안 항온처리하였다. 검정 및 세척 완충액은 50 mM Tris-HCl 완충액 pH 7.4로 이루어졌다.

[1735] 변위 검정에서, 전두엽 피질 막 (400 μl; 4 mg 습윤 중량의 조직/튜브와 등가)을 50 μl의 0.1 nM [3H]MDL-100,907, 및 50 μl의 검정 완충액 (전체 결합) 또는 50 μl의 10·M 케탄세린 (비-특이적 결합) 또는 50 μl의 1 내지 10000 nM 사이의 10 개의 농도 중 하나의 농도의 테스트 화합물 중 하나와 함께 25℃에서 60 분 동안 항온처리하였다.

[1736] 막 결합 방사능을 회수하고, 위와 같이 측정하였다. 데이터 분석을 또한 위와 같았다.

[1737] **결과**

[1738] 사후 인간 뇌 조직으로부터의 해마 막 내 5-HT1A 수용체에 대한 [^{3}H]8-OH-DPAT의 해리 상수 (K_d 값)를 3 명의 공여자 각각에 대해 측정하였다. 수득된 해리 상수 (K_d 값)는 각각 0.51, 0.28 및 0.52 nM이었다.

[1739] 실로신, DMT 및 5-MeO-DMT에 대한 평균 억제 상수 (K_i 값)는 각각 48, 38 및 1.80 nM (평균 n=3)이었다. 모든 화합물은 1에 근사하는 Hill 경사도를 제공하여, 단일-부위 결합 모델을 시사하였다.

[1740] 사후 인간 뇌 조직의 전두엽 피질 막에 있는 5-HT2A 수용체에 대한 [^{3}H]MDL-100,907의 해리 상수 (K_d 값)는 세 명의 기증자 각각에 대해 결정되었다. 얻은 해리 상수 (K_d 값)는 각각 0.11, 0.08 및 0.08 nM이었다.

[1741] 실로신, DMT 및 5-MeO-DMT에 대한 평균 저해 상수 (K_i 값)는 각각 37, 117 및 122 nM (평균 n=3)이었다. 모든 화합물은 1에 근접하는 힐 경사도를 나타내어 단일 부위 결합 모델을 시사하였다.

[1742] 5-HT1A 수용체 대비 5-HT2A 수용체에 대한 실로신, DMT 및 5-MeO-DMT의 선택성 비율은 각각 0.78, 3.1 및 68이었다.

[1743] **실시예 5 - TRD를 앓고 있는 환자에서의 임상 시험**

[1744] 치료-저항성 주요 우울 장애 (TRD)를 갖는 환자에서 본원에 기재된 바와 같이 흡입을 통해 투여되는 5-MeO-DMT의 1/2상 임상 시험을 완료하였다. 이 시험을 2 개의 파트로 설계하였다. 파트 A는 2 개의 용량 수준 (12 mg (n=4) 및 18 mg (n=4))을 이용한 오픈-라벨, 단일-아암, 단일-용량 1상 시험이었다. 파트 B는 5-MeO-DMT를 이용하여 환자-내 용량 단계적 확대를 포함하는 개별화된 투약 양생법을 적용한 오픈-라벨, 단일-아암 2상 시험이었다. 환자 (n=8)는 하루에 적어도 1 회 그리고 최대 3 회 용량 (6 mg, 12 mg 및 18 mg)의 5-MeO-DMT를 제공받았으며, 사전에 투여된 용량에서 피크 경험을 달성하지 못한 경우에만 더 높은 용량을 투여하였다. 파트 A의 일차 평가변수는 TRD를 갖는 환자에서 5-MeO-DMT의 단일 투약의 안전성 및 내성을 평가하는 것이었다. 파트 B의 일차 평가변수는 투약 후 7 일차에 관해 상태에 있는 환자의 비율에 의해 평가된 바와 같이 우울증의 중증도에 미치는 영향을 평가하는 것이었으며, MADRS 총 점수는 10 이하인 것으로 정의하였다.

[1745] 파트 A에서 두 그룹 (12 mg 및 18 mg) 모두에서 4 명의 환자 중 3 명이 적어도 1 회의 ADR을 경험하였으며, 이들 모두는 경미하였고 자발적으로 해소되었다. SAE는 보고되지 않았다.

[1746] 12 mg 그룹 내 4 명의 환자 중 2 명 (50%), 및 18 mg 그룹의 4 명의 환자 중 1 명 (25%)은 투약 후 7 일차에 MADRS 관해를 가졌으며, 18 mg 그룹의 1 명의 추가 환자 (25%)는 투약 후 7 일차에 MADRS 임상 반응을 가졌다. 7 일차째에 기준선으로부터의 평균 MADRS 변화는 12 mg 그룹에서 -21.0 (-65%), 18 mg 그룹에서 -12.8 (-41%)이었다.

[1747] 파트 B에서, 8 명의 환자 중 7 명 (87.5%)이 적어도 1 회의 ADR을 경험하였다. 모든 ADR은 자발적으로 해소되었다. SAE는 보고되지 않았다.

[1748] 8 명의 환자 중 7 명 (87.5%)이 7 일차에 MADRS 관해를 달성하면서 일차 평가변수를 충족하였다 ($p<0.0001$). 7 일차째에 기준선으로부터의 평균 MADRS 변화는 24.4 (76%)였다.

[1749] 파트 A 또는 파트 B에서, 안전성 실험실 분석, 활력 징후, 정신과적 안전성 평가 또는 인지 기능의 측정 중 임의의 것에서 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

[1750] 결과는 아래 표에 요약되어 있다.

[1751]

척도 항목	척도	기준선 IDR	2 / 3 시간	2 /3 시간의 개선	개선 백분율
집중의 어려움	MADRS	30	11	19	63.33%
권태	MADRS	27	10	17	62.96%
감각 불능	MADRS	36	12	24	66.67%
내적 긴장	MADRS	26	11	15	57.69%
비관적 생각	MADRS	28	7	21	75.00%
자살 생각	MADRS	11	3	8	72.72%
죄책감의 느낌	BPRS	34	14	20	58.82%
긴장	BPRS	16	11	5	31.25%
불안	BPRS	37	19	18	48.65%
감정적 위축	BPRS	13	8	5	38.46%
둔화된 정서	BPRS	15	11	4	26.67%

[1752] *표 2-A 하루-중 개별 투약 양생법 (IDR)에 배정된 환자에 대한 관련 MADRS 및 BPRS 항목에 대해 기록된 점수. 항목 점수는 IDR 그룹 내 모든 환자 (n=8)에 대한 개별 환자 점수의 합을 나타낸다. 마지막 용량의 투여 후 2 시간 (MADRS) 또는 3 시간 (BPRS)에 평가.*

척도 항목	척도	기준선 IDR	1 일차	1 일차째의 개선	개선 백분율
감소된 수면	MADRS	25	12	13	52.00%
집중의 어려움	MADRS	30	1	29	96.67%
권태	MADRS	27	5	22	81.48%
감각 불능	MADRS	36	2	34	94.44%
내적 긴장	MADRS	26	6	20	76.92%
비관적 생각	MADRS	28	4	24	85.71%
자살 생각	MADRS	11	1	10	90.91%
죄책감의 느낌	BPRS	34	11	23	67.65%
긴장	BPRS	16	11	5	31.25%
불안	BPRS	37	16	21	56.76%
감정적 위축	BPRS	13	8	5	38.46%
둔화된 정서	BPRS	15	8	7	46.67%

[1753]

[1754] *표 2-B 하루-중 개별 투약 양생법 (IDR)에 배정된 환자에 대한 관련 MADRS 및 BPRS 항목에 대해 기록된 점수. 항목 점수는 IDR 그룹 내 모든 환자 (n=8)에 대한 개별 환자 점수의 합을 나타낸다. 1 일차 평가.*

척도 항목	척도	기준선 IDR	7 일차	7 일차째의 개선	개선 백분율
감소된 수면	MADRS	25	9	16	64.00%
집중의 어려움	MADRS	30	9	21	70.00%
권태	MADRS	27	3	24	88.89%
감각 불능	MADRS	36	6	30	83.33%
내적 긴장	MADRS	26	12	14	53.85%
비관적 생각	MADRS	28	3	25	89.29%
자살 생각	MADRS	11	3	8	72.73%
죄책감의 느낌	BPRS	34	10	24	70.59%
긴장	BPRS	16	10	6	37.50%
불안	BPRS	37	17	20	54.05%
감정적 위축	BPRS	13	8	5	38.46%
둔화된 정서	BPRS	15	8	7	46.67%

[1755]

[1756] *표 2-C. 하루-중 개별 투약 양생법 (IDR)에 배정된 환자에 대한 관련 MADRS 및 BPRS 항목에 대해 기록된 점수. 항목 점수는 IDR 그룹 내 모든 환자 (n=8)에 대한 개별 환자 점수의 합을 나타낸다. 7 일차 평가.*

척도 항목	척도	기준선 12mg	2 / 3 시간	2 / 3 시간 후의 개선	개선 백분율
집중의 어려움	MADRS	16	7	9	56.25%
권태	MADRS	16	10	6	37.50%
감각 불능	MADRS	16	9	7	43.75%
내적 긴장	MADRS	13	2	11	84.62%
비관적 생각	MADRS	16	8	8	50.00%
자살 생각	MADRS	8	3	5	62.50%
죄책감의 느낌	BPRS	18	9	9	50.00%
긴장	BPRS	14	9	5	35.71%
불안	BPRS	25	11	14	56.00%
감정적 위축	BPRS	13	11	2	15.38%
둔화된 정서	BPRS	11	8	3	27.27%

[1757]

[1758] *표 3-A 12 mg 투약 양생법에 배정된 환자에 대한 관련 MADRS 및 BPRS 항목에 대해 기록된 점수. 항목 점수는 12 mg 그룹 내 모든 환자 (n=4)에 대한 개별 환자 점수의 합을 나타낸다. 용량의 투여 후 2 시간 (MADRS) 또는 3 시간 (BPRS)에 평가.*

척도 항목	척도	기준선 12mg	1 일차	1 일차째의 개선	개선 백분율
감소된 수면	MADRS	12	10	2	16.67%
집중의 어려움	MADRS	16	2	14	87.50%
권태	MADRS	16	0	16	100.00%
감각 불능	MADRS	16	1	15	93.75%
내적 긴장	MADRS	13	3	10	76.92%
비관적 생각	MADRS	16	7	9	56.25%
자살 생각	MADRS	8	5	3	37.50%
죄책감의 느낌	BPRS	18	5	13	72.22%
긴장	BPRS	14	6	8	57.14%
불안	BPRS	25	6	19	76.00%
감정적 위축	BPRS	13	8	5	38.46%
둔화된 정서	BPRS	11	6	5	45.45%

[1759]

[1760] *표 3-B 12 mg 투약 양생법에 배정된 환자에 대한 관련 MADRS 및 BPRS 항목에 대해 기록된 점수. 항목 점수는 12 mg 그룹 내 모든 환자 (n=4)에 대한 개별 환자 점수의 합을 나타낸다. 1 일차 평가.*

척도 항목	척도	기준선 12mg	7 일차	7 일차째의 개선	개선 백분율
감소된 수면	MADRS	12	6	6	50.00%
집중의 어려움	MADRS	16	3	13	81.25%
권태	MADRS	16	3	13	81.25%
감각 불능	MADRS	16	1	15	93.75%
내적 긴장	MADRS	13	5	8	61.54%
비관적 생각	MADRS	16	8	8	50.00%
자살 생각	MADRS	8	7	1	12.50%
죄책감의 느낌	BPRS	18	5	13	72.22%
긴장	BPRS	14	6	8	57.14%
불안	BPRS	25	6	19	76.00%
감정적 위축	BPRS	13	6	7	53.85%
둔화된 정서	BPRS	11	5	6	54.55%

[1761]

[1762] *표 3-C. 12 mg 투약 양생법에 배정된 환자에 대한 관련 MADRS 및 BPRS 항목에 대해 기록된 점수. 항목 점수는 12 mg 그룹 내 모든 환자 (n=4)에 대한 개별 환자 점수의 합을 나타낸다. 7 일차 평가.*

[1763] **실시예 6 - 5-MeO-DMT 및 부포테닌의 약동학의 평가**

[1764] 5-MeO-DMT의 약동학적 특성을 조사하기 위해, 각각 8 명의 대상체의 3 개의 그룹을 형성하였다. 대상체에 흡입을 통해 6 mg; 12 mg 또는 18 mg의 5-MeO-DMT를 단일 용량으로 투여하였다. 투여 후 1; 2; 4; 7; 10; 15; 20; 30; 45 분 및 1; 1.5; 2; 3; 4 시간째에 혈액 샘플을 수득하였다.

[1765] 5-MeO-DMT 농도를 LC-MS/MS를 사용하여 측정하였다. PK 매개변수를 각각의 개인에 대한 농도 대 시간 플롯의 대수 분석에 의해 생성하였다. 분석을 Phoenix WinNonlin 6.3 소프트웨어를 사용하여 수행하였다.

[1766] 3 개의 그룹에 대해 수득된 Cmax 값 중앙값은 11.85 ng/ml (6 mg 그룹), 22.90 ng/ml (12 mg 그룹) 및 38.45 ng/ml (18 mg 그룹)이었다.

[1767] 아래 표 4는 표시된 시점에 대해 측정된 바와 같은 Cmax에 대한 혈장 농도 백분율 중앙값을 나타낸다.

[1768]

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

[1769] 상향적정에 좌우되는 투약 계획에 대해 약동학적 측정을 또한 수행하였다. 상당히 유사한 결과를 수득하였다.

[1770] 5-MeO-DMT 대사산물인 부포테닌에 대한 혈중 농도를 또한 측정하였다. 일부 샘플에서만, 농도가 정량화의 하한 수준 (LLOQ) (25 pg/ml)을 넘었다. 15 분 이후부터, 부포테닌 농도는 항상 LLOQ보다 낮았다.

[1771] 상향적정 계획을 제공받은 대상체를 포함했을 때 상당히 유사한 관찰이 이루어졌다.

[1772] **실시예 7 - 5-MeO-DMT의 독성학적 테스트**

[1773] 5-MeO-DMT는 살모넬라 티피무리움의 4 종의 히스티딘-요구성 박테리아 균주 (TA98, TA100, TA1535 및 TA1537), 및 대장균의 1 종의 트립토판-요구성 균주 (WP2 uvrA pKM101)에서 돌연변이를 유도하지 않았다. 이러한 조건은 랫트 간 대사 활성화 시스템 (S-9)의 부재 및 존재 하에, 최대 5000 μg/플레이트의 농도 (현재 규제 가이드라인에 따른 최대 권장 농도)로 처리하는 것을 포함하였다.

[1774] **실시예 8 - 인간 혈장 단백질에 대한 5-MeO-DMT 결합**

[1775] 혈장 단백질에 대한 5-MeO-DMT의 생체외 결합은 고처리량 투석을 사용하여 측정하였다. 평형 시간 및 비-특이적 결합을 인간 혈장을 사용하여 공칭 5-MeO-DMT 농도 1 μM에서 측정하였다. 평형 데이터의 평가 후, 4-시간 투석 시간을 사용하여 공칭 농도 0.1, 1 및 10 μM에서 혈장 단백질 결합을 조사하였다. 혈장 및 완충액 구획으로부터의 샘플에서 5-MeO-DMT의 농도를 LC-MS/MS에 의해 결정하였다. 단백질 결합 결과는 아래에 제시되어 있다:

[1776] 표 5 인간 혈장 내 5-MeO-DMT의 유리 분획물의 백분율

[1777]

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

[1778] **실시예 9 - 5-MeO-DMT의 인간 대사**

[1779] 5-MeO-DMT를 라이보비츠 L-15 배지 (1 × 106 개의 세포/mL)에 현탁한 인간 간세포와 함께 1 μM 및 10 μM의 공칭 농도로 항온처리하였다.

[1780] 5-MeO-DMT의 표준 스톡 용액을 에탄올에 20 mM로 준비하고, 라이보비츠 L-15 배지를 이용하여 2 mM의 농도까지 추가로 희석하였다. 냉동보존된 간세포와 함께 항온처리하는 경우, 2 mM 스톡 용액을 라이보비츠 L-15 배지를 이용하여 20 μM 또는 2 μM의 농도까지 희석하였다. 20 μM 및 2 μM 테스트 물질 제형의 분취량 (250 μL)을 적절한 경우, 각각의 간세포 항온처리 샘플 (250 μL)에 첨가하여, 항온처리에서 최종 테스트 물질 농도가 각각 10 μM 또는 1 μM이 되고, 항온처리에 1% (v/v) 미만의 용매가 함유되도록 하였다.

[1781] 항온처리는 약 37℃에서 진탕 수조에서 수행하였다 (전체 항온처리 부피 0.5 mL). 1 μM의 경우, 0, 5, 10, 20, 30, 60 및 120 분 후에 빙냉 아세토니트릴 (0.5 mL)을 첨가하여, 항온처리를 종결하였다. 10 μM의 경우, 0, 10, 30, 60 및 120 분 후에 내부 표준물질 (1 μg/mL 실로신-d10)을 함유한 빙냉 아세토니트릴을 첨가하여 항온

처리를 종결하였다.

[1782] 샘플을 볼텍스 혼합하고, 실온에서 약 13,000 rpm으로 10 분 동안 원심분리하였다. 원심분리 후, 단백질이 없는 상층액을 분석을 위해 제거하였다.

[1783] 블랭크 대조군 항온처리는 테스트 물질 대신에 라이보비츠 L-15 배지를 이용하여 수행하였다. 세포가 없는 대조군 샘플은 간세포 대신에 라이보비츠 L-15 배지를 이용하여 수행하였다. 블랭크 대조군 샘플의 분취량은 120 분에 채취한 반면, 세포 없는 대조군 샘플은 1 μM 항온처리의 경우 0, 30 및 120 분에, 그리고 10 μM 항온처리의 경우 0 및 120 분에 채취하였다.

[1784] 모든 1 μM 항온처리는 2 회 반복 실험으로 수행한 반면, 모든 10 μM 항온처리는 단일항으로 수행하였다. 모든 샘플을 분석 전에 -80℃ (공칭)에서 보관하였다.

[1785] 모체 화합물을 유지하고 적합한 크로마토그래피 반응을 제공하기 위해 적합한 크로마토그래피 조건을 개발하였다. 10 μM의 5-MeO-DMT의 항온처리 후 생성된 0, 30 및 120-분 항온처리 샘플을 역상 LC-MS 분석을 사용하여 분석하여, 고에너지 및 저에너지 질량 스펙트럼 (MSE)을 생성하였다. 샘플 분석 전에, 각각의 샘플의 100 μL 분취량을 실온에서 질소의 일정한 스트림 하에서 거의 건조될 때까지 증발시키고, 후속적으로 50 μL의 이동상 A (물 중 0.1% 포름산)에 재구성하였다. 각각의 샘플 (0, 30 및 120-분, 10 μM)을 정확한 질량 LC-MS를 사용하여 분석하여, 각각의 시점에서 모체 화합물의 상대적 수준을 측정하고, 형성된 대사산물의 프로파일을 측정하였다. 적절한 블랭크 및 대조군 샘플을 또한 분석하였다. 10 및 60-분, 10 μM 항온처리 샘플은 분석하지 않고 -80℃ (공칭)에서 보관하였다.

[1786] 테스트 물질의 기준 표준물질과의 체류 시간의 비교에 의해 그리고 스크리닝 소프트웨어 (UNIFI 버전 1.9.4) 및 사용자 정의된 검색 매개변수를 사용하여 잠재적 대사산물의 정확한 질량을 기반으로 대사산물의 존재에 대해 데이터를 조사하였다. 의심되는 대사산물을 확인하기 위해, 구조 규명에 사용된 샘플에서 검출된 피크의 측정된 정확한 질량은 분자식을 확인하기 위해 이론적 질량의 5 ppm 이내여야 하였다.

[1787] 수득된 결과는 위의 표 1에 요약되어 있다.

[1788] **실시예 10 - 인간 간세포 공동-배양 모델에서 5-메톡시 인돌-3-아세트산 (5-MIAA) 및 5-메톡시트립토폴의 대사 안정성**

[1789] 5-MIAA 및 5-메톡시트립토폴의 대사 안정성을 인간 간세포 (Hμrel HumanPool™, Visikol Inc.로부터의 일차 간 공동-배양 모델)를 이용한 Hμrel 공동-배양 검정에서 조사하였다.

[1790] 항온처리를 1 및 10 μM 초기 농도를 사용하고 0, 1, 2, 4, 8, 24, 48 및 72 시간 (h) 시점째에 샘플링하여 수행하였다. 샘플을 UPLC/QE-orbitrap-MS를 사용하여 분석하였다.

[1791] Hμrel 공동-배양 검정을 이용한 각각의 항온처리 시점 이후 테스트 화합물에 대해 검출된 나머지 LC/MS 피크 면적은 상응하는 0 분 항온처리 샘플과 비교하여 아래 표에 도시되어 있다. 검정 대조군 디아제팜에 대한 결과 (소멸 반감기)는 효소 활동이 정상 수준 내에 있음을 나타냈다.

[1792] 표 6 - 0 - 72 h 항온처리 이후 5-MIAA에 대한 상대적 LC/MS 피크 면적. 초기 기질 농도는 1 및 10 μM (1 μM의 경우 n = 2, 그리고 10 μM의 경우 n = 1)이었다.

[1793]

항온처리	0 h, %	1 h, %	2 h, %	4 h, %	8 h, %	24 h, %	48 h, %	72 h, %
1 μM 간세포	100	98	100	99	95	99	88	82
1 μM 간질 세포	100	-	-	103	107	108	111	135
10 μM 간세포	100	97	100	103	96	96	86	75
10 μM 간질 세포	100	-	-	101	106	97	103	115

[1794] 표 7 - 0 - 72 h 항온처리 이후 5-메톡시트립토폴의 상대적 LC/MS 피크 면적. 초기 기질 농도는 1 및 10 μM (1 μM의 경우 n = 2 그리고 10 μM의 경우 n = 1)이었다.

[1795]

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

[1796] 5-MIAA의 경우 낮은 대사 회전율이 관찰되었고, 72 h 기간 이후 남은 풍부도는 간세포의 존재 하에 75 - 82%인 반면, 간질 세포 대조군에서는 소멸이 관찰되지 않았다.

[1797] 5-메톡시트립토폴의 경우, 높은 대사 회전율이 관찰되었고, 간세포의 존재 하에 24 h 내에 완전한 소멸이 있었으며, 간질 세포 대조군에서는 소멸이 없었다.

[1798] 인간 간세포 및 1 μM 테스트 농도를 이용하여, 5-MIAA의 경우 0.15 μl/분/백만개의 세포의 생체외 내재적 청소율 (반감기 15 400 분)이 관찰된 반면, 5-메톡시트립토폴의 경우 상응하는 값은 16.2 μl/분/백만개의 세포 (반감기 142 분)이었다.

[1799] 예측된 간 추출 비율은 5-MIAA의 경우 2%, 그리고 5-메톡시트립토폴의 경우 67%였다.

[1800] **실시예 11 - 5-MIAA의 혈장 결합**

[1801] 인간 혈장 단백질에 대한 결합을 결정하였다. 3 회의 반복실험에 대한 비결합 분획물 (fu)뿐만 아니라 평균 비결합 분획물, 표준 편차 및 평균 회수율%을 보고하였다 (표 8).

[1802]

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

[1803] **실시예 12 - 산후 우울증을 갖는 환자에 대한 흡입을 통해 투여된 5-MeO-DMT의 임상 시험**

[1804] 단일-아암, 오픈-라벨 임상 시험에는 임상적으로 진단된 산후 우울증 (PPD)을 갖는 15 명의 성인 여성 환자를 포함할 것이다.

[1805] 환자는 증발 후 흡입을 통해 단일-일 개별화된 5-MeO-DMT 투약 양생법을 제공받을 것이다.

[1806] 보다 특히, 환자는 0 일차에 5-MeO-DMT의 하기 최대 3 회의 용량을 제공받을 것이다: 6 mg, 12 mg, 및 18 mg.

[1807] 1. 모든 환자는 6 mg의 초기 용량의 5-MeO-DMT를 제공받을 것이다.

[1808] 2. 다음의 경우에만, 제2 용량 (12 mg)을 투여할 것이다:

[1809] a. 6 mg 용량 후 피크 경험 (·75의 총 점수)을 달성하지 못한 경우,

[1810] b. 조사자에 따르면 6 mg의 용량이 안전하고 내약성이 좋은 경우,

[1811] c. 이전 용량의 임의의 향정신성 효과 (PsE)가 가라앉은 경우, 그리고

[1812] d. 용량-전 활력 매개변수 및 1 초 내의 강제 호기량 (FEV1)이 정상 범위에 있거나, 정상 범위를 벗어나더라도 조사자에 따르면 임상적으로 유의하지 않은 경우.

[1813] 3. 유사하게, 다음의 경우에만, 제3 용량 (18 mg)을 투여할 것이다:

[1814] a. 12 mg 용량 후 피크 경험 (·75의 총 점수)을 달성하지 못한 경우, 그리고

[1815] b. 조사자에 따르면 12 mg의 용량이 안전하고 내약성이 좋은 경우, 그리고

[1816] c. 이전 용량의 임의의 PsE가 가라앉은 경우, 그리고

[1817] d. 용량-전 활력 매개변수 및 1 초 내의 강제 호기량 (FEV1)이 정상 범위에 있거나, 정상 범위를 벗어나더라도 조사자에 따르면 임상적으로 유의하지 않은 경우.

[1818] 환자를 투약 후 피크 환각 경험 (환자-스코어링된 시각적 유사 척도인 PE 척도에 기반함), 진정 및 기타 평가변수에 대해 평가할 것이다. 추적 관찰 방문은 투약일 후 1 일차 및 7 일차에 계획되어 있다.

[1819] 임상 시험 참여가 고려되는 모든 환자는 다음의 기준을 충족해야 한다:

[1820] 1. 여성이며 스크리닝 시 18 내지 45 세 (포함) 범위의 연령임.

[1821] 2. 스크리닝 시 18.5 및 35 kg/m^2 (포함)의 범위의 체질량 지수 (BMI)를 가짐.

[1822] 3. 하기와 같이 시험 정신과 의사 또는 등록된 심리학자에 의해 평가된 바와 같이, PPD에 대한 시험 기준을 충족함:

[1823] a. 임신 이전 그리고 출산후 첫 4 주 이내에 시작된 분만 전후 발병을 갖는, 간이-국제 신경정신의학적 면접 (MINI)에 의해 확인된 정신병적 특징부가 없는 주요 우울 장애의 진단.

[1824] b. 스크리닝 시와 0 일차에 용량-전에, 28 이상의 몽고메리-오스버그 우울증 등급화 척도 (MADRS) 총 점수를 가짐.

[1825] 6. 스크리닝 시 수유를 중단했어야 함; 또는 스크리닝 시 아직 수유 중이거나 적극적으로 모유수유 중인 경우, 0 일차에 연구 약물을 제공받기 직전부터 마지막 용량 후 24 시간까지 모유수유를 일시적으로 중단하고, 필요에 따라 해당 24 시간 동안 모든 모유를 펌핑하고 폐기하지만, 모유수유를 재개시하기 전에 마지막 용량 후 2.5 시간 및 마지막 용량 후 24 시간째에 펌핑/폐기를 포함해야 하는 데 동의해야 함.

[1826] 4. 투약 전 30 일 동안 그리고 5-MeO-DMT 투약 후 90 일 동안 완전히 금욕(이성애적 성관계의 완전한 회피)을 유지하거나 매우 효과적인 (실패율 <1%) 의학적으로 허용되는 피임 방법을 사용하는 데 동의해야 함. 환자는 스크리닝 시 그리고 테스트-전 날 (-1 일차)에 임신 테스트에서 음성을 보여야 함.

[1827] 5. 다른 항우울제 또는 불안 의약의 시작을 7 일차째의 시험의 종료 후까지 지연시킬 의향이 있으며, 시험 동안 미변화된 임의의 심리요법을 유지하는 데 동의함.

[1828] 다음의 주요 배제 기준 중 임의의 것을 충족하는 잠재적 환자는 이 시험의 참여로부터 배제될 것이다:

[1829] 1. 병력, 정신의학적 평가 및 MINI의 평가에 기반하여, 조사자의 판단에 따른 양극성 장애, 조증 또는 경조증 에피소드, 정신병적 장애, 주요 우울 장애 (MDD) 또는 정신병적 특징부를 갖는 기타 기분 장애, 강박 장애, 외상 후 스트레스 장애 (PTSD), 자폐 스펙트럼 장애, 경계성 인격 장애, 정신분열증, 망상 장애, 편집증적 인격 장애, 분열정동 장애, 임상적으로 유의한 지능 불능 또는 환자가 시험에 부적합하도록 만드는 임의의 기타 정신의학적 합병증의 현재 또는 이전 진단을 가짐.

[1830] 2. 현재 또는 사전에 진단된 양극성 장애, 정신병적 장애 또는 정신병적 특징부를 갖는 기타 기분 장애 (MDD 포함)를 갖는 한 명 이상의 1촌 또는 2촌 친척이 있음.

[1831] 3. 시험 정신과 의사 또는 등록된 심리학자의 판단 하에, 병력, 정신의학적 평가, 및 콜롬비아-자살 중증도 등급화 척도 (C-SSRS)에 기반한 자살 관념 및 자살 행동의 평가에 기반하여 유의한 자살 위험이 있음.

[1832] 4. 투약 전 14 일 또는 5 회의 반감기 (둘 중 더 긴 쪽) 이내에 (예외: 플루옥세틴의 경우 마지막 5 주 이내에) 항-우울 의약을 복용하였음.

[1833] 5. 투약 전 14 일 또는 5 회의 반감기 (둘 중 더 긴 쪽) 이내에 모노아민 산화효소 억제제 (MAOI) 활성을 갖는 임의의 기타 의약을 복용하였음.

[1834] 6. 조사자의 판단에 따른 환각제 또는 사이키델릭 약물 (예컨대, 실로시빈, *실로시베* 종 버섯, 5-MeO-DMT, DMT, 아야와스카, LSD, 메스칼린)에 대한 유의한 이상 반응을 사전에 경험하였음.

[1835] 7. 5-MeO-DMT에 대한 알려진 알레르기 또는 과민증 또는 임의의 기타 금기사항을 가짐.

[1836] 8. 조사자의 판단에 따른 환자가 시험에 부적합하도록 만드는 임의의 현재 또는 과거에 임상적으로 유의한 병태 (예컨대, 중증 감염, 폐 질환, 제어되지 않은 고혈압, 임신 동안 또는 산후 기간 내에 새로 발병한 임신의 고혈압 장애 (예컨대, 임신성 고혈압, 전자간증-자간증, 겹쳐된 전자간증), 제어되지 않은 당뇨병, 중증 심혈관 질환, 중증 간부전 또는 신부전, 중증 뇌 장애 (발작 장애, 뇌졸중, 치매, 퇴행성 신경 질환, 수막염, 뇌염 및 의식의 상실을 동반한 두부 손상 포함)를 가짐.

[1837] 9. 조사자의 판단에 따른 환자가 시험에 부적합하도록 만드는 임의의 의약 또는 기타 물질을 복용함.

[1838] 10. 조사자의 판단에 따른 신체 검사, 활력 징후, ECG 또는 환자가 시험에 부적합하도록 만드는 임상 실험실 매개변수에서의 임상적으로 유의한 이상을 가짐.

[1839] 11. 스크리닝 시 또는 테스트-전 날 (-1 일차)에 임신 테스트에서 양성을 보이거나, 임신 중이거나, 시험의 과

정 동안 그리고 5-MeO-DMT 투약 후 최대 90 일까지 임신할 계획인 환자.

[1840] 12. 스크리닝 전 6 개월 이내에 DSM-5 약물 또는 알코올 사용 장애를 갖는 환자.

[1841] 이 시험의 일차 목적은 PPD를 갖는 성인 여성 환자에서 6 mg, 12 mg 및 18 mg의 5-MeO-DMT의 단일-일 개별화된 투약 양생법의 항우울 효과의 개시 및 7-일 지속성을 결정하는 것이다.

[1842] 이차 목적은 PPD를 갖는 성인 여성 환자에서 6 mg, 12 mg 및 18 mg의 5-MeO-DMT의 단일-일 개별화된 투약 양생법의 항우울 효과; 항불안 효과; 모성 행동에 미치는 효과; 안전성 및 내성; 향정신성 효과 (PsE)의 세기 및 지속기간; 인지 결과에 미치는 영향을 결정하는 것이다.

[1843] 탐색적 목표는 PPD를 갖는 성인 여성 환자에서 6 mg, 12 mg 및 18 mg의 5-MeO-DMT의 단일-일 IDR의 용량 투여 후 LC/MS/MS에 의해 측정된, 모유, 혈액 및 소변 내의 5-MeO-DMT 및 대사산물인 부포테닌 및 5-메톡시인돌-3-아세트산 (5-MIAA)의 양을 결정하는 것이다 (필요에 따라 대사산물 식별 스크리닝을 수행할 수 있음).

[1844] 연구의 일차 평가변수는 7 일차째에 평가된 MADRS의 기준선으로부터의 변화에 의한 5-MeO-DMT의 항우울 효과의 평가이다.

[1845] 이차 평가변수는 하기에 의해 평가된 5-MeO-DMT의 항우울 효과를 포함한다

[1846] ● 하기에 의해 평가된 5-MeO-DMT의 항우울 효과:

[1847] o 0 일차에 최종 연구 약물 투약 후 2 시간째, 및 1 일차째 및 7 일차째에 관해 상태에 있는 환자의 비율 (MADRS · 10);

[1848] o 0 일차에 최종 연구 약물 투약 후 2 시간째, 및 1 일차째에 평가된 MADRS의 기준선으로부터의 변화;

[1849] o 0 일차에 최종 연구 약물 투약 후 2 시간째, 및 1 일차째 및 7 일차째에 반응자의 비율 (MADRS 총 점수에서 기준선으로부터의 · 50% 감소);

[1850] o 0 일차에 최종 연구 약물 투약 후 2 시간, 및 1 일차째 및 7 일차째에 임상 전반적 인상 - 중증도 척도 (CGI-S)의 기준선으로부터의 변화;

[1851] ● 모성 기능의 바킨 지수 (BIMF) 총 점수 및 하위-척도 점수의 기준선으로부터 7 일차까지의 변화에 의해 평가된 바와 같은 모성 행동에 대한 영향;

[1852] ● 테스트-전 일 (-1 일차), 마지막 연구 약물 투약 후 1 시간, 퇴원 시, 0 일차의 저녁, 및 1 일차 및 7 일차에 수득된 모유 내의 5-MeO-DMT 및 부포테닌의 노출;

[1853] ● 테스트-전 일 (-1 일차), 마지막 연구 약물 투약 후 1 시간, 퇴원 시, 1 일차 및 7 일차에 수득된 혈액 내의 5-MeO-DMT 및 부포테닌의 노출;

[1854] ● 하기에 의해 평가된 5-MeO-DMT의 안전성 및 내성:

[1855] o 치료-유발 이상 사례 (TEAE)의 보고;

[1856] o ECG, 활력 징후, 안전성 실험실 평가, 피크 유량 호흡측정법에서 기준선으로부터의 임상적으로 유의한 변화;

[1857] o 각각의 용량 후 (PsE가 가라앉고 각각의 연구 약물 투약 후 60 분인 경우) 그리고 0 일차에 퇴원 평가의 일부로서 진정의 평가 (개정된 관찰자의 기민성 및 진정 평가 척도 [MOAA/S]);

[1858] o 0 일차에 퇴원 평가의 일부로서, 그리고 1 일차째 및 7 일차째에 평가된 임상의가 시행한 해리성 상태 척도 (CADSS)의 기준선으로부터의 변화;

[1859] o 0 일차에 퇴원 평가의 일부로서, 그리고 1 일차째 및 7 일차째에 평가된 간략한 정신의학적 등급화 척도 (BPRS)의 기준선으로부터의 변화;

[1860] o 0 일차에 퇴원 평가의 일부로서, 그리고 1 일차째 및 7 일차째에 평가된 C-SSRS의 기준선으로부터의 변화;

[1861] o 0 일차에 퇴원 평가의 일부로서, 그리고 1 일차째 및 7 일차째에 평가된 YMRS의 기준선으로부터의 변화;

[1862] ● PsE가 가라앉았을 때인 각각의 투약 후 30 내지 60 분에 보고된 바와 같은 환자가 경험한 PsE:

[1863] o 피크 경험 (PE) 척도를 사용하여 PE의 달성을 평가하는 PsE 평가 (PE 척도 총 점수 · 75);

[1864] o 도전적 경험 설문지 (CEQ);

[1865] o 신비적 경험 설문지 (MEQ-30);

[1866] ● 각각의 투약 후 30 내지 60 분에 완료된, 연구 약물 투약부터 PsE가 가라앉을 때까지의 시간 (조사자- 및 환자-스코어링됨)으로서 정의된 PsE의 지속기간;

[1867] 지금까지 정신과 의사가 진단한 산후 우울증을 갖는 환자 한 명이 임상 시험에 동원되었다. 진단은 임신 이전 그리고 출산후 첫 4 주 이내에 시작된 분만 전후 발병을 갖는, 간이-국제 신경정신의학적 면접 (MINI)(v7.0.2)에 의해 확인된 정신병적 특징부가 없는 주요 우울 장애였다. 환자는 3 번째 아이를 낳은 후 산후 우울증으로 진단되었다. 환자는 계획된 모든 방문일을 완료하였다. 흡입 절차는 환자가 적절하게 수행하였으며, 흡입-관련 이상 사례 없이 내약성이 좋았다.

[1868] **결과**

[1869] 5-MeO-DMT의 투여 직후 심박수 및 혈압의 일시적으로, 임상적으로 비-관련된 증가를 제외하면, 다른 주목할 만한 활력 매개변수의 변화는 발생하지 않았다. ECG (투여 후 3 시간째) 및 안전성 실험실 분석 (7 일째), CADSS (3 시간, 1 일 및 7 일째)의 평가는 주목할 만한 것이 아니었다. 보고된 몇 가지 이상 사례 (0 일차에 경련성 좌측 복통 및 두통, 둘 모두)는 경미하고 단기간 지속되었으며, 연구의 종료까지 자발적으로 해소되었다.

[1870] 환각 경험의 세기와 관련하여, 6 mg의 공칭 용량에 노출 시 달성된 기록된 PES 점수는 17.3이었다. 이 점수는 개별화된 투약 양생법의 설계에 따라 후속적으로 12 mg의 더 높은 용량의 투여를 진행해야 할 필요성을 나타냈다. 이 용량에 대해 달성된 PES 점수는 85.7이었고, ·75인 것은 이 환자에 대한 피크 환각 경험의 발생 및 IDR의 완료를 나타냈다.

[1871] 유의하게는, 환자가 약물 투여 후 2 시간의 가장 이른 평가 시점에 MADRS에 의해 평가된 바와 같이 우울 증상의 주요 개선을 보고하였으며, 그 효과는 시간이 지나도 유지되었다 (표 9). 또한 환자는 MADRS 반응 (기준선으로부터 적어도 50% 개선) 및 MADRS 관해 (10 이하의 MADRS 총 점수)에 대한 표준 기준을 충족하였다.

[1872] 표 9 - MADRS/BPRS 점수 표

척도 항목	기준선	2 시간 (MADRS); 퇴원(BPRS)	1 일차	7 일차	개선		
					2 시간; 퇴원	1 일차	7 일차
MADRS							
보고된 슬픔	4	0	0	0	4	4	4
겉으로 드러나는 슬픔	5	0	0	0	5	5	5
내적 긴장	5	0	0	1	5	5	4
감소된 수면	5	5	0	0	0	5	5
감소된 식욕	0	0	0	0	0	0	0
집중의 어려움	0	0	0	0	0	0	0
권태	3	0	0	0	3	3	3
감각 불능	3	0	0	0	3	3	3
비관적 생각	4	0	0	0	4	4	4
자살 생각	0	0	0	0	0	0	0
총 MADRS	**29**	**5**	**0**	**1**	**24**	**29**	**28**
BPRS							
육체적 우려	6	1	1	1	5	5	5
불안	7	1	1	1	6	6	6
감정적 위축	5	1	1	1	4	4	4
개념적 무질서	1	1	1	1	0	0	0
죄책감의 느낌	6	1	1	1	5	5	5
긴장	6	1	1	1	5	5	5
기행증 및 자세 유지	1	1	1	1	0	0	0
허세	1	1	1	1	0	0	0
우울 기분	6	1	1	1	5	5	5
적대감	1	1	1	1	0	0	0
의심	1	1	1	1	0	0	0
환각성 행동	1	1	1	1	0	0	0
운동 지체	1	1	1	1	0	0	0
비협조	1	1	1	1	0	0	0
특이한 생각 내용	1	1	1	1	0	0	0
둔화된 정서	1	1	1	1	0	0	0
흥분	2	1	1	1	1	1	1
방향감각상실	1	1	1	1	0	0	0

[1873]

[1874] 특히 여러 MADRS 항목에서 유의한 개선이 나타났다. 항목은 표 9에 개략되어 있다. 환자의 일부 항목에 대한 기준선 점수는 증상의 부재를 반영하였지만 (감소된 식욕, 집중의 어려움, 자살 생각), 중증 증상을 반영하는 점수를 갖는 항목 (예컨대, 감소된 수면, 내적 긴장)은 현저한 개선을 보였다.

[1875] 유사하게, 육체적 우려, 불안, 감정적 위축, 죄책감의 느낌 및 긴장을 포함한 여러 BPRS 항목에서 개선을 보였다.

[1876] 추가적으로, 표 10에 개략된 바와 같이, 7 일차째에 기록된 BIMF 점수의 개선에 의해 모성 기능의 개선이 입증되었으며, 총 점수는 (가능한 총 120 중) 92부터 105까지 14%만큼 개선되었다.

[1877] Barkin 등에 의해 정의된 바와 같이 모성 기능의 여러 기능적 도메인을 또한 평가하였다. 각각의 기능적 도메인의 개선은 표 11에 더 상세히 개략되어 있다.

[1878] 여기서, 자기-돌봄, 정신심리적 안녕 및 관리에서 주목할 만한 개선이 달성되었으며, 개선 백분율은 18% (관리) 내지 (44%),% (자기-돌봄)의 범위에 있다. 이러한 개선은 MADRS에 의해 평가된 바와 같이 우울 항목의 개선 및 모성 기능의 개선 간의 관계를 강화한다.

[1879] 환자는 치료 전에 이미 비교적 높게 스코어링되었다는 점에 주목하였다. 일부 기능적 도메인에서, 점수는 최대값이거나, 그에 가까웠기 때문에 (표 11 참고), 요법에 의한 개선의 범주가 제한되었다.

[1880] 표 10 - BIMF 점수 표

번호	BIMF 항목			
		0 일차	7 일차	Δ (7 일차)
1	나는 좋은 엄마다	6	6	0
2	나는 쉬었다고 느낀다	0	2	2
3	나는 내가 선택한 아이에게 수유하는 방식 (젖병 또는 모유 중 어느 하나, 또는 둘 모두)을 편하게 생각한다	6	6	0
4	아기와 나는 서로를 이해한다	5	5	0
5	나는 아기와 함께 휴식을 취하고 즐거운 시간을 보낼 수 있다	5	6	1
6	내 인생에는 휴식이 필요할 때 아기를 돌봐줄 수 있는 믿을 수 있는 사람들이 있다	6	6	0
7	나는 믿을 수 있는 친구나 친척이 내 아기를 돌보도록 하는 것을 편하게 생각한다(아기의 아버지 또는 파트너를 포함할 수 있음).	6	6	0
8	나는 성인들과 충분히 교류하고 있다	6	6	0
9	나는 다른 사람들로부터 충분한 격려를 받고 있다	5	6	1
10	나는 내 아기를 돌보는 일에 있어서 내 감정(본능)을 믿는다	5	6	1
11	나는 매주 약간의 시간을 내어 나 자신을 위해 뭔가를 한다	5	6	1
12	나는 아기의 신체적 필요 사항(수유, 기저귀 갈기, 의사 예약)을 잘 돌보고 있다.	6	6	0
13	나는 나의 신체적 필요(식사, 샤워 등)를 잘 돌보고 있다	4	5	1
14	나는 아기의 건강 및 안녕에 대해 올바른 결정을 내린다.	6	6	0
15	아기와 나는 점점 일상을 만들어가고 있다	5	6	1
16	다른 사람들이 나를 (엄마로서) 어떻게 평가할지 걱정된다	3	5	2
17	나는 아기와 내 다른 책임들을 잘 감당할 수 있다	5	5	0
18	불안 또는 걱정이 종종 내 모성 능력에 방해가 된다	2	5	3
19	시간이 지남에 따라 나는 아기를 돌보는 일에 점점 더 능숙해지고 있다	0	1	1
20	나는 초보 엄마로서 내가 하고 있는 일에 만족한다	6	5	-1
	총	**92**	105	13

[1881]

[1882] 표 11 - BIMF 기능적 도메인 점수 표

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

[1883]

[1884] 요약 및 결론

[1885] A. 흡입을 통해 투여된 6 mg의 5-MeO-DMT 이후, 12 mg의 5-MeO-DMT의 개별화된 투약 양생법은 내약성이 좋았고, 산후 우울증으로 공식적으로 진단된 환자에서 믿기 힘든 매우 유의한 임상 반응을 유도하였다.

[1886] B. 임상 반응은 5-MeO-DMT 투여 후 2 시간 이내에 빠르게 발생한다. 이러한 빠른 발병은 흔하지 않으며, 3환계 항우울제, 모노아민 산화효소 억제제, 선택적 세로토닌-재흡수 억제제 (SSRI), 및 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제 (SNRI) 등을 포함한 기존 항우울제 부류에서는 나타나지 않았으며, 이는 일반적으로 효과가 나타나기까지 4 내지 6 주가 걸린다.

[1887] C. 환자는 IDR에 따라 5-MeO-DMT 투여 후 2 시간 이내에 임상 관해를 경험하였다. 이것은 산후 우울증에 대한 임의의 승인된 요법, 그리고 또한 사전에 테스트된 모든 사이키델릭제보다 매우 우수하다.

[1888] D. 7-일 추적 관찰 기간에 걸쳐 유의한 임상 반응이 지속되었지만, 5-MeO-DMT는 단 한 번만 주어졌고 이 시간 프레임 동안 신체에 더 이상 효과적으로 존재하지 않았다 (위의 실시예 6의 약동학적 데이터 참고). 이 관찰은 5-MeO-DMT의 우수한 임상 프로파일을 뒷받침하고 편리한 투여 간격을 가능하게 한다.

[1889] E. 항우울 효과 외에도, 다른 증상 (예컨대, 육체적 우려, 감정적 위축, 불안, 죄책감 및 긴장)을 평가하는 평가변수가 긍정적으로 영향을 받았으며, 이는 다른 정신 질환을 갖는 환자에서의 5-MeO-DMT의 사용을 뒷받침하였다.

[1890] F. 항우울 효과 외에도, BIMF를 사용하여 평가된 바와 같이, 자기-돌봄, 정신심리적 안녕 및 관리와 같은 모성 기능을 평가하는 평가변수가 긍정적으로 영향을 받았다. 이는 핵심 우울 증상의 개선을 넘어 PPD를 앓고 있는 환자에 대한 5-MeO-DMT의 추가적인 이익을 뒷받침한다.

[1891] 강조된 양태에서는 5-MeO-DMT가 본 발명에 따라 사용될 때, 산후 우울증에 대한 승인된 약리학적 요법 및 사전에 테스트된 모든 사이키델릭제와 비교하여, 유의하게 개선된 효능 프로파일을 가지고 있음을 보여준다.

[1892] 급성 환각 효과의 짧은 지속기간 및 유리한 안전성 프로파일과 함께, 이러한 데이터에서는 산후 우울증을 갖는 환자에서 개선된 향정신성 요법을 제공하는 기술적 문제가 본 발명에 의해 해결되었음을 보여준다.

[1893] **실시예 13 - 양극성 II 장애를 갖는 환자에 대한 정맥내 주사를 통해 투여된 5-MeO-DMT의 임상 시험 - 예언적 실시예**

[1894] 임상 시험에는 양극성 II 장애 및 현재 주요 우울 에피소드를 갖는 성인 환자를 포함할 것이다.

[1895] 현재 항-우울 의약을 복용 중인 환자는 시간이 지남에 따라 이러한 의약을 중단하거나 점진적 감량해야 한다.

[1896] 환자는 정맥내 주사에 의해 단일-일 개별화된 5-MeO-DMT 투약 양생법을 제공받을 것이다. 5-MeO-DMT는 이의 브롬화수소 염의 형태 및 정맥내 주사용 제형으로 제공될 것이다. 아래에 언급된 5-MeO-DMT에 대한 투여량 양은 유리 염기의 중량 양과 관련이 있으며 5-MeO-DMT의 브롬화수소 염에 대한 투여량 양은 등몰량을 사용한다고 가정하여 계산할 수 있음이 이해된다.

[1897] 보다 특히, 환자는 투여 일(0 일차)에 5-MeO-DMT의 하기 최대 3 회의 용량을 제공받을 것이다: 2 mg, 5 mg, 및 8 mg.

[1898] 1. 모든 환자는 2 mg의 초기 용량의 5-MeO-DMT를 제공받을 것이다.

[1899] 2. 다음의 경우에만, 제2 용량 (5 mg)을 투여할 것이다:

[1900] a. 2 mg 용량 후 피크 경험 (·75의 PES 총 점수)을 달성하지 못한 경우, 그리고

[1901] b. 2 mg의 용량이 안전하고 내약성이 좋은 경우.

[1902] 3. 유사하게, 다음의 경우에만, 제3 용량 (8 mg)을 투여할 것이다:

[1903] a. 5 mg 용량 후 피크 경험 (·75의 PES 총 점수)을 달성하지 못한 경우, 그리고

[1904] b. 5 mg의 용량이 안전하고 내약성이 좋은 경우.

[1905] 환자를 투약 후 위에 기재된 환자-스코어링된 PES에 기반한 피크 환각 경험, 진정 및 기타 평가변수에 대해 평가할 것이다. 추적 관찰 방문은 투약일 후 1 일차 및 7 일차에 계획되어 있다.

[1906] 환자의 선택은 다음의 주요 포함 기준에 기반한다:

[1907] 1. 임상 시험의 성격을 이해하고 임의의 시험-관련 절차를 수행하기 전에 현지 규정에 따라 서명 및 날짜가 적힌 서면 동의서를 제공하였음.

[1908] 2. 남성 또는여성이며 스크리닝 시 18 내지 64 세 (포함) 범위의 연령임.

[1909] 3. 하기와 같이 시험 정신과 의사 또는 등록된 임상 심리학자에 의해 평가된 바와 같이, 양극성 II 장애에 대한 시험 기준을 충족하고, 주요 우울 에피소드를 경험함:

[1910] a. 간이-국제 신경정신의학적 면접 (MINI)에 의해 확인된 현재의 주요 우울 장애 에피소드를 동반한 양극성 II 장애에 대한 정신 장애의 진단 및 통계 매뉴얼 (DSM-5) 진단 기준을 충족함;

[1911] b. 스크리닝 시 및 0 일차에 제1 용량-전에, 24 이상의 몽고메리-오스버그 우울증 등급화 척도 (MADRS) 총 점수를 가짐;

[1912] 4. 스크리닝 시 및 0 일차에 제1 용량 전에 8 이하의 Young 조증 등급화 척도 (YMRS) 총 점수를 가짐;

[1913] 5. 미변화된 임의의 심리요법을 유지하고, 시험의 과정 동안 임의의 새로운 향정신성 의약을 개시하지 않는 데 동의함.

[1914] 6. 여성 환자는 수술적 불임 (자궁적출술, 난관 결찰술 또는 양측 난소적출술 (스크리닝 6 개월 전))이거나, 지난 2 년 동안 무월경을 동반한 폐경후이거나, 5-MeO-DMT 투약 전 30 일 동안 그리고 투약 후 90 일 동안, 완전히 금욕(이성애적 성관계의 완전한 회피)을 유지하거나, 양측 난관 결찰/폐쇄, 배란을 억제하는 호르몬 피임약, 자궁내 장치 (호르몬-방출 자궁내 장치/시스템 포함)를 비제한적으로 포함하는 매우 효과적인 (실패율 <1%) 의학적으로 허용되는 피임 방법을 사용해야 하고, 스크리닝 시 혈청 임신 테스트에서 음성 그리고 테스트-전 날 (-1 일차)에 소변 임신 테스트에서 음성을 보여야 함.

[1915] 7. 남성 환자는 예방적 피임법 (즉, 살정제를 포함하는 콘돔 또는 금욕)을 사용해야 하며, 5-MeO-DMT 투약 후 30 일 동안 정자를 기증해서는 안 됨.

[1916] 다음의 주요 배제 기준 중 임의의 것을 충족하는 잠재적 환자는 이 시험의 참여로부터 배제될 것이다:

[1917] 1. 병력, 정신의학적 평가 및 MINI의 평가에 기반하여, 조사자의 판단에 따른 양극성 I 장애, 조증 에피소드, 정신병적 장애, 주요 우울 장애 (MDD) 또는 정신병적 특징부를 갖는 기타 기분 장애, 강박 장애, 외상 후 스트레스 장애 (PTSD), 자폐 스펙트럼 장애, 경계성 인격 장애, 정신분열증, 망상 장애, 편집증적 인격 장애, 분열정동 장애, 임상적으로 유의한 지능 불능 또는 환자가 시험에 부적합하도록 만드는 임의의 기타 정신의학적 합병증의 현재 또는 이전 진단을 가짐.

[1918] 2. 현재 또는 사전에 진단된 정신병적 장애, 양극성 I 장애 또는 정신병적 특징부를 갖는 MDD를 갖는 한 명 이상의 1촌 또는 2촌 친척이 있음.

[1919] 3. 하기에 의해 정의된 바와 같은 유의한 자살 위험을 가짐: (a) 지난 1 년 이내, 스크리닝 기간 동안 또는 기준선에서 C-SSRS의 항목 4 또는 5에 기입된 바와 같은 자살 관념; 또는 (b) 지난 1 년 이내에 자살 행동; 또는 (c) 임상 면접 동안 유의한 자살 위험의 임상적 평가; 또는 (d) 지난 1 년 이내에 비-자살적 자해.

[1920] 4. 투약 전 7 일 또는 5 회의 반감기 (둘 중 더 긴 쪽) 이내에 (예외: 플루옥세틴의 경우 마지막 5 주 이내에) 항-우울 의약을 복용하였음.

[1921] 5. 투약 전 14 일 또는 5 회의 반감기 (둘 중 더 긴 쪽) 이내에 모노아민 산화효소 억제제 (MAOI) 활성을 갖는 의약을 복용하였음.

[1922] 6. 투약 전 14 일 (리튬의 경우 28 일) 또는 5 회의 반감기 (둘 중 더 긴 쪽) 이내에 기분 안정화제 요법 (예컨대, 라모트리진, 발프로에이트, 비정형 항정신병제)을 복용했거나, 스크리닝 시 기분 안정화제 요법을 복용했거나, 연구 동안 기분 안정화제 요법이 필요할 것으로 예상됨 (조사자의 판단에 따름).

[1923] 7. 조사자의 판단에 따른 환각제 또는 사이키델릭 약물에 대한 유의한 이상 반응을 사전에 경험하였음.

[1924] 8. 5-MeO-DMT에 대한 알려진 알레르기 또는 과민증 또는 임의의 기타 금기사항을 가짐.

[1925] 9. 조사자의 판단에 따른, 시험 결과의 해석을 방해하거나, 환자에 대한 건강 위험을 구성하거나, 달리 환자가 시험에 부적합하도록 만들 수 있는 임의의 현재 또는 과거에 임상적으로 유의한 병태 (예컨대, 중증 감염, 중증 폐 질환, 제어되지 않은 고혈압, 제어되지 않은 당뇨병, 중증 심혈관 질환, 중증 간부전 또는 신부전, 중증 뇌 장애 (발작 장애, 뇌졸중, 치매, 퇴행성 신경 질환, 수막염, 뇌염 및 의식의 상실을 동반한 두부 손상 포함)를 가짐.

[1926] 10. 조사자의 판단에 따른 환자가 시험에 부적합하도록 만드는 임의의 의약 또는 기타 물질을 복용함.

[1927] 11. 조사자의 판단에 따른 신체 검사, 활력 징후, 심전도 (ECG) 또는 환자가 시험에 부적합하도록 만드는 임상 실험실 매개변수에서의 임상적으로 유의한 이상을 가짐.

[1928] 12. 스크리닝 시 또는 테스트-전 날 (-1 일차)에 임신 테스트에서 양성을 보이거나, 임신 중 또는 수유 중이거나, 시험의 과정 동안 그리고 5-MeO-DMT 투약 후 최대 30 일까지 임신할 계획인 여성 환자.

[1929] 13. 스크리닝 전 6 개월 이내에 DSM-5, 알코올 또는 물질 사용 장애 (담배 또는 카페인 사용 장애 배제)를 갖는 환자.

[1930] 이 시험의 일차 목적은 양극성 II 장애 및 우울증의 현재 주요 에피소드를 갖는 환자에서 2 mg, 5 mg 및 8 mg의 5-MeO-DMT의 단일-일 개별화된 투약 양생법의 항우울 효과의 개시 및 지속성을 결정하는 것이다. 이차 목적은 양극성 II 장애 및 우울증의 현재 주요 에피소드를 갖는 환자에서 2 mg, 5 mg 및 8 mg의 5-MeO-DMT의 단일-일 개별화된 투약 양생법의, 우울 증상 및 전반적인 임상 상태에 미치는 효과; 안전성 및 내성; 향정신성 효과 (PsE)의 세기 및 지속기간; 수면의 질에 미치는 영향; 인지 결과에 미치는 영향을 결정하는 것이다.

[1931] 연구의 일차 평가변수는 7 일차째에 평가된 MADRS의 기준선으로부터의 변화에 의한 5-MeO-DMT의 항우울 효과의 평가이다.

[1932] 이차 평가변수는 하기를 포함한다:

[1933] ● 하기에 의해 평가된 정맥내 주사를 통해 투여된 5-MeO-DMT의 항우울 효과:

[1934] o 0 일차에 최종 연구 약물 투약 후 2 시간째, 및 1 일차째 및 7 일차째에 관해 상태에 있는 환자의 비율 (MADRS · 10);

[1935] o 0 일차에 최종 연구 약물 투약 후 2 시간째, 및 1 일차째에 평가된 MADRS의 기준선으로부터의 변화;

[1936] o 0 일차에 최종 연구 약물 투약 후 2 시간째, 및 1 일차째 및 7 일차째에 반응자의 비율 (MADRS 총 점수에서 기준선으로부터의 · 50% 감소);

[1937] o 0 일차에 최종 연구 약물 투약 후 2 시간째, 및 1 일차째 및 7 일차째에 CGI-S의 기준선으로부터의 변화.

[1938] o 1 일차째 및 7 일차째에 BDRS의 기준선으로부터의 변화

[1939] ● 하기에 의해 평가된 정맥내 주사를 통해 투여된 5-MeO-DMT의 안전성 및 내성:

[1940] o 치료-유발 이상 사례 (TEAE)의 보고;

[1941] o ECG, 활력 징후, 안전성 실험실 평가 및 폐활량측정 평가에서 기준선으로부터의 임상적으로 유의한 변화;

[1942] o 각각의 용량 후 (PsE가 가라앉고 각각의 연구 약물 투약 후 60 분인 경우) 그리고 0 일차에 퇴원 평가의 일부로서 진정의 평가 (개정된 관찰자의 기민성 및 진정 평가 척도 [MOAA/S]);

[1943] o 조증 또는 경조증의 이상 사례 (AE)의 발생률 (조증/경조증에 대한 DSM-5 기준을 사용하여 평가된 바와 같음);

[1944] o 0 일차에 퇴원 평가의 일부로서, 그리고 1 일차째 및 7 일차째에 평가된 YMRS의 기준선으로부터의 변화;

[1945] o 0 일차에 퇴원 평가의 일부로서, 그리고 1 일차째 및 7 일차째에 평가된 임상의가 시행한 해리성 상태 척도 (CADSS)의 기준선으로부터의 변화;

[1946] o 퇴원 준비상태의 임상 평가 (CADR)를 사용한 0 일차 퇴원 시 환자 퇴원 준비상태의 평가;

[1947] o 0 일차에 퇴원 평가의 일부로서, 그리고 1 일차째 및 7 일차째에 평가된 간략한 정신의학적 등급화 척도 (BPRS)의 기준선으로부터의 변화;

[1948] o 자살 평가의 콜롬비아 분류 알고리즘 (C-CASA)에 기반한 C-SSRS 분류.

[1949] ● PsE가 가라앉았을 때인 각각의 투약 후 30 내지 60 분에 보고된 바와 같은 환자가 경험한 PsE:

[1950] o 피크 경험 (PE) 척도 (PES)를 사용하여 PE의 달성을 평가하는 PsE 평가 (PES 총 점수 · 75);

[1951] o 도전적 경험 설문지 (CEQ);

[1952] o 신비적 경험 설문지 (MEQ-30).

[1953] ● 각각의 투약 후 30 내지 60 분에 완료된, 연구 약물 투약부터 PsE가 가라앉을 때까지의 시간으로서 정의된 PsE의 지속기간

[1954] ● 피츠버그 수면의 질 지수 (PSQI)에서 테스트-전 일 (-1 일차)부터 1 일차 그리고 7 일차까지의 변화에 의해 평가된 바와 같은 수면의 질에 미치는 영향.

[1955] ● 테스트-전 일 (-1 일차)부터 0 일 퇴원, 1 일차 그리고 7 일차까지의 변화에 의해 평가된 바와 같은 인지 결과에 미치는 영향:

[1956] o 빠른 시각 정보 처리 (RVP) 테스트;

[1957] o 언어 인식 기억 (VRM) 테스트;

[1958] o 공간 동작 기억 (SWM) 테스트;

[1959] o 숫자 기호 대체 테스트 (DSST).

[1960] **실시예 14 - 양극성 II 장애를 갖는 환자에 대한 정맥내 주사를 통해 투여된 5-MeO-DMT의 임상 시험 - 예언적 실시예**

[1961] 임상 시험에는 양극성 II 장애 및 현재 주요 우울 에피소드를 갖는 성인 환자를 포함할 것이다.

[1962] 현재 항-우울 의약을 복용 중인 환자는 시간이 지남에 따라 이러한 의약을 중단하거나 점진적 감량해야 한다.

[1963] 환자는 정맥내 주사에 의해 단일-일 개별화된 5-MeO-DMT 투약 양생법을 제공받을 것이다. 5-MeO-DMT는 이의 브롬화수소 염의 형태 및 정맥내 주사용 제형으로 제공될 것이다. 아래에 언급된 5-MeO-DMT에 대한 투여량 양은 유리 염기의 중량 양과 관련이 있으며 5-MeO-DMT의 브롬화수소 염에 대한 투여량 양은 등몰량을 사용한다고 가정하여 계산할 수 있음이 이해된다.

[1964] 보다 특히, 환자는 투여 일(0 일차)에 5-MeO-DMT의 하기 최대 3 회의 용량을 제공받을 것이다: 1 mg, 2 mg, 및 3 mg.

[1965] 1. 모든 환자는 1 mg의 초기 용량의 5-MeO-DMT를 제공받을 것이다.

[1966] 2. 다음의 경우에만, 제2 용량 (2 mg)을 투여할 것이다:

[1967] a. 1 mg 용량 후 피크 경험 (·75의 PES 총 점수)을 달성하지 못한 경우, 그리고

[1968] b. 1 mg의 용량이 안전하고 내약성이 좋은 경우.

[1969] 3. 유사하게, 다음의 경우에만, 제3 용량 (3 mg)을 투여할 것이다:

[1970] a. 2 mg 용량 후 피크 경험 (·75의 PES 총 점수)을 달성하지 못한 경우, 그리고

[1971] b. 2 mg의 용량이 안전하고 내약성이 좋은 경우.

[1972] 환자를 투약 후 위에 기재된 환자-스코어링된 PES에 기반한 피크 환각 경험, 진정 및 기타 평가변수에 대해 평가할 것이다. 추적 관찰 방문은 투약일 후 1 일차 및 7 일차에 계획되어 있다.

[1973] 환자의 선택은 다음의 주요 포함 기준에 기반한다:

[1974] 1. 임상 시험의 성격을 이해하고 임의의 시험-관련 절차를 수행하기 전에 현지 규정에 따라 서명 및 날짜가 적힌 서면 동의서를 제공하였음.

[1975] 2. 남성 또는여성이며 스크리닝 시 18 내지 64 세 (포함) 범위의 연령임.

[1976] 3. 하기와 같이 시험 정신과 의사 또는 등록된 임상 심리학자에 의해 평가된 바와 같이, 양극성 II 장애에 대한 시험 기준을 충족하고, 주요 우울 에피소드를 경험함:

[1977] a. 간이-국제 신경정신의학적 면접 (MINI)에 의해 확인된 현재의 주요 우울 장애 에피소드를 동반한 양극성 II 장애에 대한 정신 장애의 진단 및 통계 매뉴얼 (DSM-5) 진단 기준을 충족함;

[1978] b. 스크리닝 시 및 0 일차에 제1 용량-전에, 24 이상의 몽고메리-오스버그 우울증 등급화 척도 (MADRS) 총 점수

를 가짐;

[1979] 4. 스크리닝 시 및 0 일차에 제1 용량 전에 8 이하의 Young 조증 등급화 척도 (YMRS) 총 점수를 가짐;

[1980] 5. 미변화된 임의의 심리요법을 유지하고, 시험의 과정 동안 임의의 새로운 향정신성 의약을 개시하지 않는 데 동의함.

[1981] 6. 여성 환자는 수술적 불임 (자궁적출술, 난관 결찰술 또는 양측 난소적출술 (스크리닝 6 개월 전))이거나, 지난 2 년 동안 무월경을 동반한 폐경후이거나, 5-MeO-DMT 투약 전 30 일 동안 그리고 투약 후 90 일 동안, 완전히 금욕(이성애적 성관계의 완전한 회피)을 유지하거나, 양측 난관 결찰/폐쇄, 배란을 억제하는 호르몬 피임약, 자궁내 장치 (호르몬-방출 자궁내 장치/시스템 포함)를 비제한적으로 포함하는 매우 효과적인 (실패율 <1%) 의학적으로 허용되는 피임 방법을 사용해야 하고, 스크리닝 시 혈청 임신 테스트에서 음성 그리고 테스트-전 날 (-1 일차)에 소변 임신 테스트에서 음성을 보여야 함.

[1982] 7. 남성 환자는 예방적 피임법 (즉, 살정제를 포함하는 콘돔 또는 금욕)을 사용해야 하며, 5-MeO-DMT 투약 후 30 일 동안 정자를 기증해서는 안 됨.

[1983] 다음의 주요 배제 기준 중 임의의 것을 충족하는 잠재적 환자는 이 시험의 참여로부터 배제될 것이다:

[1984] 1. 병력, 정신의학적 평가 및 MINI의 평가에 기반하여, 조사자의 판단에 따른 양극성 I 장애, 조증 에피소드, 정신병적 장애, 주요 우울 장애 (MDD) 또는 정신병적 특징부를 갖는 기타 기분 장애, 강박 장애, 외상 후 스트레스 장애 (PTSD), 자폐 스펙트럼 장애, 경계성 인격 장애, 정신분열증, 망상 장애, 편집증적 인격 장애, 분열정동 장애, 임상적으로 유의한 지능 불능 또는 환자가 시험에 부적합하도록 만드는 임의의 기타 정신의학적 합병증의 현재 또는 이전 진단을 가짐.

[1985] 2. 현재 또는 사전에 진단된 정신병적 장애, 양극성 I 장애 또는 정신병적 특징부를 갖는 MDD를 갖는 한 명 이상의 1촌 또는 2촌 친척이 있음.

[1986] 3. 하기에 의해 정의된 바와 같은 유의한 자살 위험을 가짐: (a) 지난 1 년 이내, 스크리닝 기간 동안 또는 기준선에서 C-SSRS의 항목 4 또는 5에 기입된 바와 같은 자살 관념; 또는 (b) 지난 1 년 이내에 자살 행동; 또는 (c) 임상 면접 동안 유의한 자살 위험의 임상적 평가; 또는 (d) 지난 1 년 이내에 비-자살적 자해.

[1987] 4. 투약 전 7 일 또는 5 회의 반감기 (둘 중 더 긴 쪽) 이내에 (예외: 플루옥세틴의 경우 마지막 5 주 이내에) 항-우울 의약을 복용하였음.

[1988] 5. 투약 전 14 일 또는 5 회의 반감기 (둘 중 더 긴 쪽) 이내에 모노아민 산화효소 억제제 (MAOI) 활성을 갖는 의약을 복용하였음.

[1989] 6. 투약 전 14 일 (리튬의 경우 28 일) 또는 5 회의 반감기 (둘 중 더 긴 쪽) 이내에 기분 안정화제 요법 (예컨대, 라모트리진, 발프로에이트, 비정형 항정신병제)을 복용했거나, 스크리닝 시 기분 안정화제 요법을 복용했거나, 연구 동안 기분 안정화제 요법이 필요할 것으로 예상됨 (조사자의 판단에 따름).

[1990] 7. 조사자의 판단에 따른 환각제 또는 사이키델릭 약물에 대한 유의한 이상 반응을 사전에 경험하였음.

[1991] 8. 5-MeO-DMT에 대한 알려진 알레르기 또는 과민증 또는 임의의 기타 금기사항을 가짐.

[1992] 9. 조사자의 판단에 따른, 시험 결과의 해석을 방해하거나, 환자에 대한 건강 위험을 구성하거나, 달리 환자가 시험에 부적합하도록 만들 수 있는 임의의 현재 또는 과거에 임상적으로 유의한 병태 (예컨대, 중증 감염, 중증 폐 질환, 제어되지 않은 고혈압, 제어되지 않은 당뇨병, 중증 심혈관 질환, 중증 간부전 또는 신부전, 중증 뇌 장애 (발작 장애, 뇌졸중, 치매, 퇴행성 신경 질환, 수막염, 뇌염 및 의식의 상실을 동반한 두부 손상 포함)를 가짐.

[1993] 10. 조사자의 판단에 따른 환자가 시험에 부적합하도록 만드는 임의의 의약 또는 기타 물질을 복용함.

[1994] 11. 조사자의 판단에 따른 신체 검사, 활력 징후, 심전도 (ECG) 또는 환자가 시험에 부적합하도록 만드는 임상 실험실 매개변수에서의 임상적으로 유의한 이상을 가짐.

[1995] 12. 스크리닝 시 또는 테스트-전 날 (-1 일차)에 임신 테스트에서 양성을 보이거나, 임신 중 또는 수유 중이거나, 시험의 과정 동안 그리고 5-MeO-DMT 투약 후 최대 30 일까지 임신할 계획인 여성 환자.

[1996] 13. 스크리닝 전 6 개월 이내에 DSM-5, 알코올 또는 물질 사용 장애 (담배 또는 카페인 사용 장애 배제)를 갖는

환자.

[1997] 이 시험의 일차 목적은 양극성 II 장애 및 우울증의 현재 주요 에피소드를 갖는 환자에서 1 mg, 2 mg 및 3 mg의 5-MeO-DMT의 단일-일 개별화된 투약 양생법의 항우울 효과의 개시 및 지속성을 결정하는 것이다. 이차 목적은 양극성 II 장애 및 우울증의 현재 주요 에피소드를 갖는 환자에서 1 mg, 2 mg 및 3 mg의 5-MeO-DMT의 단일-일 개별화된 투약 양생법의, 우울 증상 및 전반적인 임상 상태에 미치는 효과; 안전성 및 내성; 향정신성 효과(PsE)의 세기 및 지속기간; 수면의 질에 미치는 영향; 인지 결과에 미치는 영향을 결정하는 것이다.

[1998] 연구의 일차 평가변수는 7 일차째에 평가된 MADRS의 기준선으로부터의 변화에 의한 5-MeO-DMT의 항우울 효과의 평가이다.

[1999] 이차 평가변수는 하기를 포함한다:

[2000] ● 하기에 의해 평가된 정맥내 주사를 통해 투여된 5-MeO-DMT의 항우울 효과:

[2001] o 0 일차에 최종 연구 약물 투약 후 2 시간째, 및 1 일차째 및 7 일차째에 관해 상태에 있는 환자의 비율 (MADRS · 10);

[2002] o 0 일차에 최종 연구 약물 투약 후 2 시간째, 및 1 일차째에 평가된 MADRS의 기준선으로부터의 변화;

[2003] o 0 일차에 최종 연구 약물 투약 후 2 시간째, 및 1 일차째 및 7 일차째에 반응자의 비율 (MADRS 총 점수에서 기준선으로부터의 · 50% 감소);

[2004] o 0 일차에 최종 연구 약물 투약 후 2 시간째, 및 1 일차째 및 7 일차째에 CGI-S의 기준선으로부터의 변화.

[2005] o 1 일차째 및 7 일차째에 BDRS의 기준선으로부터의 변화

[2006] ● 하기에 의해 평가된 정맥내 주사를 통해 투여된 5-MeO-DMT의 안전성 및 내성:

[2007] o 치료-유발 이상 사례 (TEAE)의 보고;

[2008] o ECG, 활력 징후, 안전성 실험실 평가 및 폐활량측정 평가에서 기준선으로부터의 임상적으로 유의한 변화;

[2009] o 각각의 용량 후 (PsE가 가라앉고 각각의 연구 약물 투약 후 60 분인 경우) 그리고 0 일차에 퇴원 평가의 일부로서 진정의 평가 (개정된 관찰자의 기민성 및 진정 평가 척도 [MOAA/S]);

[2010] o 조증 또는 경조증의 이상 사례 (AE)의 발생률 (조증/경조증에 대한 DSM-5 기준을 사용하여 평가된 바와 같음);

[2011] o 0 일차에 퇴원 평가의 일부로서, 그리고 1 일차째 및 7 일차째에 평가된 YMRS의 기준선으로부터의 변화;

[2012] o 0 일차에 퇴원 평가의 일부로서, 그리고 1 일차째 및 7 일차째에 평가된 임상의가 시행한 해리성 상태 척도 (CADSS)의 기준선으로부터의 변화;

[2013] o 퇴원 준비상태의 임상 평가 (CADR)를 사용한 0 일차 퇴원 시 환자 퇴원 준비상태의 평가;

[2014] o 0 일차에 퇴원 평가의 일부로서, 그리고 1 일차째 및 7 일차째에 평가된 간략한 정신의학적 등급화 척도 (BPRS)의 기준선으로부터의 변화;

[2015] o 자살 평가의 콜롬비아 분류 알고리즘 (C-CASA)에 기반한 C-SSRS 분류.

[2016] ● PsE가 가라앉았을 때인 각각의 투약 후 30 내지 60 분에 보고된 바와 같은 환자가 경험한 PsE:

[2017] o 피크 경험 (PE) 척도 (PES)를 사용하여 PE의 달성을 평가하는 PsE 평가 (PES 총 점수 · 75);

[2018] o 도전적 경험 설문지 (CEQ);

[2019] o 신비적 경험 설문지 (MEQ-30).

[2020] ● 각각의 투약 후 30 내지 60 분에 완료된, 연구 약물 투약부터 PsE가 가라앉을 때까지의 시간으로서 정의된 PsE의 지속기간

[2021] ● 피츠버그 수면의 질 지수 (PSQI)에서 테스트-전 일 (-1 일차)부터 1 일차 그리고 7 일차까지의 변화에 의해 평가된 바와 같은 수면의 질에 미치는 영향.

[2022] ● 테스트-전 일 (-1 일차)부터 0 일 퇴원, 1 일차 그리고 7 일차까지의 변화에 의해 평가된 바와 같은 인지 결

과에 미치는 영향:

[2023] o 빠른 시각 정보 처리 (RVP) 테스트;

[2024] o 언어 인식 기억 (VRM) 테스트;

[2025] o 공간 동작 기억 (SWM) 테스트;

[2026] o 숫자 기호 대체 테스트 (DSST).

[2027] **실시예 15 - 산후 우울증을 갖는 환자에 대한 정맥내 주사를 통해 투여된 5-MeO-DMT의 임상 시험 - 예언적 실시예**

[2028] 임상 시험에는 임상적으로 진단된 산후 우울증(PPD)을 갖는 성인 여성 환자를 포함할 것이다.

[2029] 환자는 정맥내 주사에 의해 단일-일 개별화된 5-MeO-DMT 투약 양생법을 제공받을 것이다. 5-MeO-DMT는 이의 브롬화수소 염의 형태 및 정맥내 주사용 제형으로 제공될 것이다. 아래에 언급된 5-MeO-DMT에 대한 투여량 양은 유리 염기의 중량 양과 관련이 있으며 5-MeO-DMT의 브롬화수소 염에 대한 투여량 양은 등몰량을 사용한다고 가정하여 계산할 수 있음이 이해된다.

[2030] 보다 특히, 환자는 0 일차에 5-MeO-DMT의 하기 최대 3 회의 용량을 제공받을 것이다: 2 mg, 5 mg, 및 8 mg.

[2031] 1. 모든 환자는 2 mg의 초기 용량의 5-MeO-DMT를 제공받을 것이다.

[2032] 2. 다음의 경우에만, 제2 용량 (5 mg)을 투여할 것이다:

[2033] a. 2 mg 용량 후 피크 경험 (·75의 총 점수)을 달성하지 못한 경우,

[2034] b. 조사자에 따르면 2 mg의 용량이 안전하고 내약성이 좋은 경우,

[2035] c. 이전 용량의 임의의 향정신성 효과 (PsE)가 가라앉은 경우, 그리고

[2036] d. 용량-전 활력 매개변수 및 1 초 내의 강제 호기량 (FEV1)이 정상 범위에 있거나, 정상 범위를 벗어나더라도 조사자에 따르면 임상적으로 유의하지 않은 경우.

[2037] 3. 유사하게, 다음의 경우에만, 제3 용량 (8 mg)을 투여할 것이다:

[2038] a. 5 mg 용량 후 피크 경험 (·75의 총 점수)을 달성하지 못한 경우, 그리고

[2039] b. 조사자에 따르면 5 mg의 용량이 안전하고 내약성이 좋은 경우,

[2040] c. 이전 용량의 임의의 PsE가 가라앉은 경우, 그리고

[2041] d. 용량-전 활력 매개변수 및 1 초 내의 강제 호기량 (FEV1)이 정상 범위에 있거나, 정상 범위를 벗어나더라도 조사자에 따르면 임상적으로 유의하지 않은 경우.

[2042] 환자를 투약 후 피크 환각 경험 (환자-스코어링된 시각적 유사 척도인 PE 척도에 기반함), 진정 및 기타 평가변수에 대해 평가할 것이다. 추적 관찰 방문은 투약일 후 1 일차 및 7 일차에 계획되어 있다.

[2043] 임상 시험 참여가 고려되는 모든 환자는 다음의 기준을 충족해야 한다:

[2044] 1. 여성이며 스크리닝 시 18 내지 45 세 (포함) 범위의 연령임.

[2045] 2. 스크리닝 시 18.5 및 35 kg/m^2 (포함)의 범위의 체질량 지수 (BMI)를 가짐.

[2046] 3. 하기와 같이 시험 정신과 의사 또는 등록된 심리학자에 의해 평가된 바와 같이, PPD에 대한 시험 기준을 충족함:

[2047] a. 임신 이전 그리고 출산후 첫 4 주 이내에 시작된 분만 전후 발병을 갖는, 간이-국제 신경정신의학적 면접 (MINI)에 의해 확인된 정신병적 특징부가 없는 주요 우울 장애의 진단.

[2048] b. 스크리닝 시와 0 일차에 용량-전에, 28 이상의 몽고메리-오스버그 우울증 등급화 척도 (MADRS) 총 점수를 가짐.

[2049] 6. 스크리닝 시 수유를 중단했어야 함; 또는 스크리닝 시 아직 수유 중이거나 적극적으로 모유수유 중인 경우, 0 일차에 연구 약물을 제공받기 직전부터 마지막 용량 후 24 시간까지 모유수유를 일시적으로 중단하고, 필요에

따라 해당 24 시간 동안 모든 모유를 펌핑하고 폐기하지만, 모유수유를 재개시하기 전에 마지막 용량 후 2.5 시간 및 마지막 용량 후 24 시간째에 펌핑/폐기를 포함해야 하는 데 동의해야 함.

[2050] 4. 투약 전 30 일 동안 그리고 5-MeO-DMT 투약 후 90 일 동안 완전히 금욕(이성애적 성관계의 완전한 회피)을 유지하거나 매우 효과적인 (실패율 <1%) 의학적으로 허용되는 피임 방법을 사용하는 데 동의해야 함. 환자는 스크리닝 시 그리고 테스트-전 날 (-1 일차)에 임신 테스트에서 음성을 보여야 함.

[2051] 5. 다른 항우울제 또는 불안 의약의 시작을 7 일차째의 시험의 종료 후까지 지연시킬 의향이 있으며, 시험 동안 미변화된 임의의 심리요법을 유지하는 데 동의함.

[2052] 다음의 주요 배제 기준 중 임의의 것을 충족하는 잠재적 환자는 이 시험의 참여로부터 배제될 것이다:

[2053] 1. 병력, 정신의학적 평가 및 MINI의 평가에 기반하여, 조사자의 판단에 따른 양극성 장애, 조증 또는 경조증 에피소드, 정신병적 장애, 주요 우울 장애 (MDD) 또는 정신병적 특징부를 갖는 기타 기분 장애, 강박 장애, 외상 후 스트레스 장애 (PTSD), 자폐 스펙트럼 장애, 경계성 인격 장애, 정신분열증, 망상 장애, 편집증적 인격 장애, 분열정동 장애, 임상적으로 유의한 지능 불능 또는 환자가 시험에 부적합하도록 만드는 임의의 기타 정신의학적 합병증의 현재 또는 이전 진단을 가짐.

[2054] 2. 현재 또는 사전에 진단된 양극성 장애, 정신병적 장애 또는 정신병적 특징부를 갖는 기타 기분 장애 (MDD 포함)를 갖는 한 명 이상의 1촌 또는 2촌 친척이 있음.

[2055] 3. 시험 정신과 의사 또는 등록된 심리학자의 판단 하에, 병력, 정신의학적 평가, 및 콜롬비아-자살 중증도 등급화 척도 (C-SSRS)에 기반한 자살 관념 및 자살 행동의 평가에 기반하여 유의한 자살 위험이 있음.

[2056] 4. 투약 전 14 일 또는 5 회의 반감기 (둘 중 더 긴 쪽) 이내에 (예외: 플루옥세틴의 경우 마지막 5 주 이내에) 항-우울 의약을 복용하였음.

[2057] 5. 투약 전 14 일 또는 5 회의 반감기 (둘 중 더 긴 쪽) 이내에 모노아민 산화효소 억제제 (MAOI) 활성을 갖는 임의의 기타 의약을 복용하였음.

[2058] 6. 조사자의 판단에 따른 환각제 또는 사이키델릭 약물 (예컨대, 실로시빈, *실로시베* 종 버섯, 5-MeO-DMT, DMT, 아야와스카, LSD, 메스칼린)에 대한 유의한 이상 반응을 사전에 경험하였음.

[2059] 7. 5-MeO-DMT에 대한 알려진 알레르기 또는 과민증 또는 임의의 기타 금기사항을 가짐.

[2060] 8. 조사자의 판단에 따른 환자가 시험에 부적합하도록 만드는 임의의 현재 또는 과거에 임상적으로 유의한 병태 (예컨대, 중증 감염, 폐 질환, 제어되지 않은 고혈압, 임신 동안 또는 산후 기간 내에 새로 발병한 임신의 고혈압 장애 (예컨대, 임신성 고혈압, 전자간증-자간증, 겹쳐된 전자간증), 제어되지 않은 당뇨병, 중증 심혈관 질환, 중증 간부전 또는 신부전, 중증 뇌 장애 (발작 장애, 뇌졸중, 치매, 퇴행성 신경 질환, 수막염, 뇌염 및 의식의 상실을 동반한 두부 손상 포함)를 가짐.

[2061] 9. 조사자의 판단에 따른 환자가 시험에 부적합하도록 만드는 임의의 의약 또는 기타 물질을 복용함.

[2062] 10. 조사자의 판단에 따른 신체 검사, 활력 징후, ECG 또는 환자가 시험에 부적합하도록 만드는 임상 실험실 매개변수에서의 임상적으로 유의한 이상을 가짐.

[2063] 11. 스크리닝 시 또는 테스트-전 날 (-1 일차)에 임신 테스트에서 양성을 보이거나, 임신 중이거나, 시험의 과정 동안 그리고 5-MeO-DMT 투약 후 최대 90 일까지 임신할 계획인 환자.

[2064] 12. 스크리닝 전 6 개월 이내에 DSM-5 약물 또는 알코올 사용 장애를 갖는 환자.

[2065] 이 시험의 일차 목적은 PPD를 갖는 성인 여성 환자에서 2 mg, 5 mg 및 8 mg의 5-MeO-DMT의 단일-일 개별화된 투약 양생법의 항우울 효과의 개시 및 7-일 지속성을 결정하는 것이다.

[2066] 이차 목적은 PPD를 갖는 성인 여성 환자에서 2 mg, 5 mg 및 8 mg의 5-MeO-DMT의 단일-일 개별화된 투약 양생법의 항우울 효과; 항불안 효과; 모성 행동에 미치는 효과; 안전성 및 내성; 향정신성 효과 (PsE)의 세기 및 지속 기간; 인지 결과에 미치는 영향을 결정하는 것이다.

[2067] 탐색적 목표는 PPD를 갖는 성인 여성 환자에서 2 mg, 5 mg 및 8 mg의 5-MeO-DMT의 단일-일 IDR의 용량 투여 후 LC/MS/MS에 의해 측정된, 모유, 혈액 및 소변 내의 5-MeO-DMT 및 대사산물인 부포테닌 및 5-메톡시인돌-3-아세트산 (5-MIAA)의 양을 결정하는 것이다 (필요에 따라 대사산물 식별 스크리닝을 수행할 수 있음).

[2068] 연구의 일차 평가변수는 7 일차째에 평가된 MADRS의 기준선으로부터의 변화에 의한 5-MeO-DMT의 항우울 효과의 평가이다.

[2069] 이차 평가변수는 하기에 의해 평가된 5-MeO-DMT의 항우울 효과를 포함한다

[2070] ● 하기에 의해 평가된 5-MeO-DMT의 항우울 효과:

[2071] o 0 일차에 최종 연구 약물 투약 후 2 시간째, 및 1 일차째 및 7 일차째에 관해 상태에 있는 환자의 비율 (MADRS · 10);

[2072] o 0 일차에 최종 연구 약물 투약 후 2 시간째, 및 1 일차째에 평가된 MADRS의 기준선으로부터의 변화;

[2073] o 0 일차에 최종 연구 약물 투약 후 2 시간째, 및 1 일차째 및 7 일차째에 반응자의 비율 (MADRS 총 점수에서 기준선으로부터의 · 50% 감소);

[2074] o 0 일차에 최종 연구 약물 투약 후 2 시간, 및 1 일차째 및 7 일차째에 임상 전반적 인상 - 중증도 척도 (CGI-S)의 기준선으로부터의 변화;

[2075] ● 모성 기능의 바킨 지수 (BIMF) 총 점수 및 하위-척도 점수의 기준선으로부터 7 일차까지의 변화에 의해 평가된 바와 같은 모성 행동에 대한 영향;

[2076] ● 테스트-전 일 (-1 일차), 마지막 연구 약물 투약 후 1 시간, 퇴원 시, 0 일차의 저녁, 및 1 일차 및 7 일차에 수득된 모유 내의 5-MeO-DMT 및 부포테닌의 노출;

[2077] ● 테스트-전 일 (-1 일차), 마지막 연구 약물 투약 후 1 시간, 퇴원 시, 1 일차 및 7 일차에 수득된 혈액 내의 5-MeO-DMT 및 부포테닌의 노출;

[2078] ● 하기에 의해 평가된 5-MeO-DMT의 안전성 및 내성:

[2079] o 치료-유발 이상 사례 (TEAE)의 보고;

[2080] o ECG, 활력 징후, 안전성 실험실 평가, 피크 유량 호흡측정법에서 기준선으로부터의 임상적으로 유의한 변화;

[2081] o 각각의 용량 후 (PsE가 가라앉고 각각의 연구 약물 투약 후 60 분인 경우) 그리고 0 일차에 퇴원 평가의 일부로서 진정의 평가 (개정된 관찰자의 기민성 및 진정 평가 척도 [MOAA/S]);

[2082] o 0 일차에 퇴원 평가의 일부로서, 그리고 1 일차째 및 7 일차째에 평가된 임상의가 시행한 해리성 상태 척도 (CADSS)의 기준선으로부터의 변화;

[2083] o 0 일차에 퇴원 평가의 일부로서, 그리고 1 일차째 및 7 일차째에 평가된 간략한 정신의학적 등급화 척도 (BPRS)의 기준선으로부터의 변화;

[2084] o 0 일차에 퇴원 평가의 일부로서, 그리고 1 일차째 및 7 일차째에 평가된 C-SSRS의 기준선으로부터의 변화;

[2085] o 0 일차에 퇴원 평가의 일부로서, 그리고 1 일차째 및 7 일차째에 평가된 YMRS의 기준선으로부터의 변화;

[2086] ● PsE가 가라앉았을 때인 각각의 투약 후 30 내지 60 분에 보고된 바와 같은 환자가 경험한 PsE:

[2087] o 피크 경험 (PE) 척도를 사용하여 PE의 달성을 평가하는 PsE 평가 (PE 척도 총 점수 · 75);

[2088] o 도전적 경험 설문지 (CEQ);

[2089] o 신비적 경험 설문지 (MEQ-30);

[2090] ● 각각의 투약 후 30 내지 60 분에 완료된, 연구 약물 투약부터 PsE가 가라앉을 때까지의 시간 (조사자- 및 환자-스코어링됨)으로서 정의된 PsE의 지속기간;

[2091] **실시예 16 - 산후 우울증을 갖는 환자에 대한 정맥내 주사를 통해 투여된 5-MeO-DMT의 임상 시험 - 예언적 실시예**

[2092] 임상 시험에는 임상적으로 진단된 산후 우울증(PPD)을 갖는 성인 여성 환자를 포함할 것이다.

[2093] 환자는 정맥내 주사에 의해 단일-일 개별화된 5-MeO-DMT 투약 양생법을 제공받을 것이다. 5-MeO-DMT는 이의 브롬화수소 염의 형태 및 정맥내 주사용 제형으로 제공될 것이다. 아래에 언급된 5-MeO-DMT에 대한 투여량 양은 유리 염기의 중량 양과 관련이 있으며 5-MeO-DMT의 브롬화수소 염에 대한 투여량 양은 등몰량을 사용한다고 가

정하여 계산할 수 있음이 이해된다.

[2094] 보다 특히, 환자는 0 일차에 5-MeO-DMT의 하기 최대 3 회의 용량을 제공받을 것이다: 1 mg, 2 mg, 및 3 mg.

[2095] 1. 모든 환자는 1 mg의 초기 용량의 5-MeO-DMT를 제공받을 것이다.

[2096] 2. 다음의 경우에만, 제2 용량 (2 mg)을 투여할 것이다:

[2097] a. 1 mg 용량 후 피크 경험 (·75의 총 점수)을 달성하지 못한 경우,

[2098] b. 조사자에 따르면 1 mg의 용량이 안전하고 내약성이 좋은 경우,

[2099] c. 이전 용량의 임의의 향정신성 효과 (PsE)가 가라앉은 경우, 그리고

[2100] d. 용량-전 활력 매개변수 및 1 초 내의 강제 호기량 (FEV1)이 정상 범위에 있거나, 정상 범위를 벗어나더라도 조사자에 따르면 임상적으로 유의하지 않은 경우.

[2101] 3. 유사하게, 다음의 경우에만, 제3 용량 (3 mg)을 투여할 것이다:

[2102] a. 2 mg 용량 후 피크 경험 (·75의 총 점수)을 달성하지 못한 경우, 그리고

[2103] b. 조사자에 따르면 2 mg의 용량이 안전하고 내약성이 좋은 경우,

[2104] c. 이전 용량의 임의의 PsE가 가라앉은 경우, 그리고

[2105] d. 용량-전 활력 매개변수 및 1 초 내의 강제 호기량 (FEV1)이 정상 범위에 있거나, 정상 범위를 벗어나더라도 조사자에 따르면 임상적으로 유의하지 않은 경우.

[2106] 환자를 투약 후 피크 환각 경험 (환자-스코어링된 시각적 유사 척도인 PE 척도에 기반함), 진정 및 기타 평가변수에 대해 평가할 것이다. 추적 관찰 방문은 투약일 후 1 일차 및 7 일차에 계획되어 있다.

[2107] 임상 시험 참여가 고려되는 모든 환자는 다음의 기준을 충족해야 한다:

[2108] 1. 여성이며 스크리닝 시 18 내지 45 세 (포함) 범위의 연령임.

[2109] 2. 스크리닝 시 18.5 및 35 kg/m^2 (포함)의 범위의 체질량 지수 (BMI)를 가짐.

[2110] 3. 하기와 같이 시험 정신과 의사 또는 등록된 심리학자에 의해 평가된 바와 같이, PPD에 대한 시험 기준을 충족함:

[2111] a. 임신 이전 그리고 출산후 첫 4 주 이내에 시작된 분만 전후 발병을 갖는, 간이-국제 신경정신의학적 면접 (MINI)에 의해 확인된 정신병적 특징부가 없는 주요 우울 장애의 진단.

[2112] b. 스크리닝 시와 0 일차에 용량-전에, 28 이상의 몽고메리-오스버그 우울증 등급화 척도 (MADRS) 총 점수를 가짐.

[2113] 6. 스크리닝 시 수유를 중단했어야 함; 또는 스크리닝 시 아직 수유 중이거나 적극적으로 모유수유 중인 경우, 0 일차에 연구 약물을 제공받기 직전부터 마지막 용량 후 24 시간까지 모유수유를 일시적으로 중단하고, 필요에 따라 해당 24 시간 동안 모든 모유를 펌핑하고 폐기하지만, 모유수유를 재개시하기 전에 마지막 용량 후 2.5 시간 및 마지막 용량 후 24 시간째에 펌핑/폐기를 포함해야 하는 데 동의해야 함.

[2114] 4. 투약 전 30 일 동안 그리고 5-MeO-DMT 투약 후 90 일 동안 완전히 금욕(이성애적 성관계의 완전한 회피)을 유지하거나 매우 효과적인 (실패율 <1%) 의학적으로 허용되는 피임 방법을 사용하는 데 동의해야 함. 환자는 스크리닝 시 그리고 테스트-전 날 (-1 일차)에 임신 테스트에서 음성을 보여야 함.

[2115] 5. 다른 항우울제 또는 불안 의약의 시작을 7 일차째의 시험의 종료 후까지 지연시킬 의향이 있으며, 시험 동안 미변화된 임의의 심리요법을 유지하는 데 동의함.

[2116] 다음의 주요 배제 기준 중 임의의 것을 충족하는 잠재적 환자는 이 시험의 참여로부터 배제될 것이다:

[2117] 1. 병력, 정신의학적 평가 및 MINI의 평가에 기반하여, 조사자의 판단에 따른 양극성 장애, 조증 또는 경조증 에피소드, 정신병적 장애, 주요 우울 장애 (MDD) 또는 정신병적 특징부를 갖는 기타 기분 장애, 강박 장애, 외상 후 스트레스 장애 (PTSD), 자폐 스펙트럼 장애, 경계성 인격 장애, 정신분열증, 망상 장애, 편집증적 인격 장애, 분열정동 장애, 임상적으로 유의한 지능 불능 또는 환자가 시험에 부적합하도록 만드는 임의의 기타 정신

의학적 합병증의 현재 또는 이전 진단을 가짐.

[2118] 2. 현재 또는 사전에 진단된 양극성 장애, 정신병적 장애 또는 정신병적 특징부를 갖는 기타 기분 장애 (MDD 포함)를 갖는 한 명 이상의 1촌 또는 2촌 친척이 있음.

[2119] 3. 시험 정신과 의사 또는 등록된 심리학자의 판단 하에, 병력, 정신의학적 평가, 및 콜롬비아-자살 중증도 등급화 척도 (C-SSRS)에 기반한 자살 관념 및 자살 행동의 평가에 기반하여 유의한 자살 위험이 있음.

[2120] 4. 투약 전 14 일 또는 5 회의 반감기 (둘 중 더 긴 쪽) 이내에 (예외: 플루옥세틴의 경우 마지막 5 주 이내에) 항-우울 의약을 복용하였음.

[2121] 5. 투약 전 14 일 또는 5 회의 반감기 (둘 중 더 긴 쪽) 이내에 모노아민 산화효소 억제제 (MAOI) 활성을 갖는 임의의 기타 의약을 복용하였음.

[2122] 6. 조사자의 판단에 따른 환각제 또는 사이키델릭 약물 (예컨대, 실로시빈, *실로시베* 종 버섯, 5-MeO-DMT, DMT, 아야와스카, LSD, 메스칼린)에 대한 유의한 이상 반응을 사전에 경험하였음.

[2123] 7. 5-MeO-DMT에 대한 알려진 알레르기 또는 과민증 또는 임의의 기타 금기사항을 가짐.

[2124] 8. 조사자의 판단에 따른 환자가 시험에 부적합하도록 만드는 임의의 현재 또는 과거에 임상적으로 유의한 병태 (예컨대, 중증 감염, 폐 질환, 제어되지 않은 고혈압, 임신 동안 또는 산후 기간 내에 새로 발병한 임신의 고혈압 장애 (예컨대, 임신성 고혈압, 전자간증-자간증, 겹쳐된 전자간증), 제어되지 않은 당뇨병, 중증 심혈관 질환, 중증 간부전 또는 신부전, 중증 뇌 장애 (발작 장애, 뇌졸중, 치매, 퇴행성 신경 질환, 수막염, 뇌염 및 의식의 상실을 동반한 두부 손상 포함)를 가짐.

[2125] 9. 조사자의 판단에 따른 환자가 시험에 부적합하도록 만드는 임의의 의약 또는 기타 물질을 복용함.

[2126] 10. 조사자의 판단에 따른 신체 검사, 활력 징후, ECG 또는 환자가 시험에 부적합하도록 만드는 임상 실험실 매개변수에서의 임상적으로 유의한 이상을 가짐.

[2127] 11. 스크리닝 시 또는 테스트-전 날 (-1 일차)에 임신 테스트에서 양성을 보이거나, 임신 중이거나, 시험의 과정 동안 그리고 5-MeO-DMT 투약 후 최대 90 일까지 임신할 계획인 환자.

[2128] 12. 스크리닝 전 6 개월 이내에 DSM-5 약물 또는 알코올 사용 장애를 갖는 환자.

[2129] 이 시험의 일차 목적은 PPD를 갖는 성인 여성 환자에서 1 mg, 2 mg 및 3 mg의 5-MeO-DMT의 단일-일 개별화된 투약 양생법의 항우울 효과의 개시 및 7-일 지속성을 결정하는 것이다.

[2130] 이차 목적은 PPD를 갖는 성인 여성 환자에서 1 mg, 2 mg 및 3 mg의 5-MeO-DMT의 단일-일 개별화된 투약 양생법의 항우울 효과; 항불안 효과; 모성 행동에 미치는 효과; 안전성 및 내성; 향정신성 효과 (PsE)의 세기 및 지속기간; 인지 결과에 미치는 영향을 결정하는 것이다.

[2131] 탐색적 목표는 PPD를 갖는 성인 여성 환자에서 1 mg, 2 mg 및 3 mg의 5-MeO-DMT의 단일-일 IDR의 용량 투여 후 LC/MS/MS에 의해 측정된, 모유, 혈액 및 소변 내의 5-MeO-DMT 및 대사산물인 부포테닌 및 5-메톡시인돌-3-아세트산 (5-MIAA)의 양을 결정하는 것이다 (필요에 따라 대사산물 식별 스크리닝을 수행할 수 있음).

[2132] 연구의 일차 평가변수는 7 일차째에 평가된 MADRS의 기준선으로부터의 변화에 의한 5-MeO-DMT의 항우울 효과의 평가이다.

[2133] 이차 평가변수는 하기에 의해 평가된 5-MeO-DMT의 항우울 효과를 포함한다

[2134] ● 하기에 의해 평가된 5-MeO-DMT의 항우울 효과:

[2135] o 0 일차에 최종 연구 약물 투약 후 2 시간째, 및 1 일차째 및 7 일차째에 관해 상태에 있는 환자의 비율 (MADRS · 10);

[2136] o 0 일차에 최종 연구 약물 투약 후 2 시간째, 및 1 일차째에 평가된 MADRS의 기준선으로부터의 변화;

[2137] o 0 일차에 최종 연구 약물 투약 후 2 시간째, 및 1 일차째 및 7 일차째에 반응자의 비율 (MADRS 총 점수에서 기준선으로부터의 · 50% 감소);

[2138] o 0 일차에 최종 연구 약물 투약 후 2 시간, 및 1 일차째 및 7 일차째에 임상 전반적 인상 - 중증도 척도 (CGI-S)의 기준선으로부터의 변화;

[2139] ● 모성 기능의 바킨 지수 (BIMF) 총 점수 및 하위-척도 점수의 기준선으로부터 7 일차까지의 변화에 의해 평가된 바와 같은 모성 행동에 대한 영향;

[2140] ● 테스트-전 일 (-1 일차), 마지막 연구 약물 투약 후 1 시간, 퇴원 시, 0 일차의 저녁, 및 1 일차 및 7 일차에 수득된 모유 내의 5-MeO-DMT 및 부포테닌의 노출;

[2141] ● 테스트-전 일 (-1 일차), 마지막 연구 약물 투약 후 1 시간, 퇴원 시, 1 일차 및 7 일차에 수득된 혈액 내의 5-MeO-DMT 및 부포테닌의 노출;

[2142] ● 하기에 의해 평가된 5-MeO-DMT의 안전성 및 내성:

[2143] o 치료-유발 이상 사례 (TEAE)의 보고;

[2144] o ECG, 활력 징후, 안전성 실험실 평가, 피크 유량 호흡측정법에서 기준선으로부터의 임상적으로 유의한 변화;

[2145] o 각각의 용량 후 (PsE가 가라앉고 각각의 연구 약물 투약 후 60 분인 경우) 그리고 0 일차에 퇴원 평가의 일부로서 진정의 평가 (개정된 관찰자의 기민성 및 진정 평가 척도 [MOAA/S]);

[2146] o 0 일차에 퇴원 평가의 일부로서, 그리고 1 일차째 및 7 일차째에 평가된 임상의가 시행한 해리성 상태 척도 (CADSS)의 기준선으로부터의 변화;

[2147] o 0 일차에 퇴원 평가의 일부로서, 그리고 1 일차째 및 7 일차째에 평가된 간략한 정신의학적 등급화 척도 (BPRS)의 기준선으로부터의 변화;

[2148] o 0 일차에 퇴원 평가의 일부로서, 그리고 1 일차째 및 7 일차째에 평가된 C-SSRS의 기준선으로부터의 변화;

[2149] o 0 일차에 퇴원 평가의 일부로서, 그리고 1 일차째 및 7 일차째에 평가된 YMRS의 기준선으로부터의 변화;

[2150] ● PsE가 가라앉았을 때인 각각의 투약 후 30 내지 60 분에 보고된 바와 같은 환자가 경험한 PsE:

[2151] o 피크 경험 (PE) 척도를 사용하여 PE의 달성을 평가하는 PsE 평가 (PE 척도 총 점수 ·75);

[2152] o 도전적 경험 설문지 (CEQ);

[2153] o 신비적 경험 설문지 (MEQ-30);

[2154] 각각의 투약 후 30 내지 60 분에 완료된, 연구 약물 투약부터 PsE가 가라앉을 때까지의 시간 (조사자- 및 환자-스코어링됨)으로서 정의된 PsE의 지속기간.