

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2022-529476
(P2022-529476A)

(43)公表日 令和4年6月22日(2022.6.22)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	31/675 (2006.01)	A 6 1 K	31/675	4 C 0 7 6	
A 6 1 P	25/22 (2006.01)	A 6 1 P	25/22	4 C 0 8 6	
A 6 1 P	25/24 (2006.01)	A 6 1 P	25/24		
A 6 1 P	25/18 (2006.01)	A 6 1 P	25/18		
A 6 1 P	25/14 (2006.01)	A 6 1 P	25/14		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全231頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2021-561959(P2021-561959)	(71)出願人	520124291
(86)(22)出願日	令和2年4月17日(2020.4.17)		コンパス パスファインダー リミテッド
(85)翻訳文提出日	令和3年12月17日(2021.12.17)		イギリス国 ダブリューエー14 2ディ
(86)国際出願番号	PCT/IB2020/053687		ーティー チェシャー, オルトリナム,
(87)国際公開番号	WO2020/212951		アシュリー ロード 1, 3アールディー
(87)国際公開日	令和2年10月22日(2020.10.22)		フロア
(31)優先権主張番号	62/835,449	(74)代理人	100078282
(32)優先日	平成31年4月17日(2019.4.17)		弁理士 山本 秀策
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100113413
(31)優先権主張番号	62/835,450		弁理士 森下 夏樹
(32)優先日	平成31年4月17日(2019.4.17)	(74)代理人	100181674
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 飯田 貴敏
(31)優先権主張番号	62/835,458	(74)代理人	100181641
			弁理士 石川 大輔
		(74)代理人	230113332
最終頁に続く		最終頁に続く	

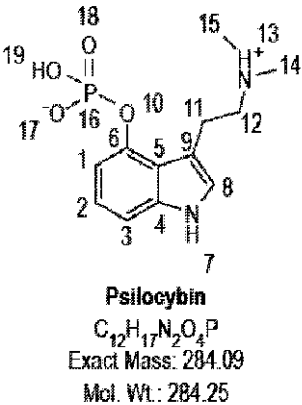
(54)【発明の名称】 不安障害、頭痛障害、及び摂食障害をサイロシビンで治療するための方法

(57)【要約】

本開示は、治療を必要とする対象を治療するための方法であって、当該対象に、治療有効用量のサイロシビンを投与することを含む、方法を提供する。本明細書に記載の方法は、種々の疾患、障害、及び状態を治療するために使用され得る。例えば、本方法は、不安障害、摂食障害、及び頭痛障害を治療するために使用され得る。

【選択図】 図 1

FIG. 1



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

不安障害の治療を必要とする対象における不安障害を治療する方法であって、前記対象に、治療有効量のサイロシビンまたはその活性代謝産物を投与することを含む、前記方法。

【請求項 2】

前記不安障害が、全般性不安障害である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記不安障害が、パニック障害である、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記不安障害が、心的外傷後ストレス障害である、請求項 1 または 2 に記載の方法。

10

【請求項 5】

前記不安障害が、社会不安障害である、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 6】

前記不安障害が、強迫性及び関連障害である、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 7】

前記強迫性及び関連障害が、強迫性障害、身体醜形障害、ホーディング障害、抜毛癖、擦りむき、物質誘発性強迫性及び関連障害、または別の医学的状态に起因する強迫性及び関連障害である、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記対象が、少なくとも 1 つの併存疾患を有する、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 9】

前記併存疾患が、気分障害、大うつ病性障害、双極性障害、統合失調症、摂食障害、注意欠陥／多動性障害、てんかん、心血管疾患、片頭痛障害、頭痛障害、過敏性腸症候群、認知症、アルツハイマー病、パーキンソン病、またはこれらの組み合わせである、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

不安の少なくとも 1 つの兆候または症状が、前記サイロシビンまたはその活性代謝産物の投与後に改善される、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

群発性頭痛の予防または治療を必要とする対象における群発性頭痛を予防または治療する方法であって、前記対象に、治療有効量のサイロシビンまたはその活性代謝産物を投与することを含む、前記方法。

30

【請求項 12】

群発性頭痛の少なくとも 1 つの兆候または症状が、サイロシビンまたはその代謝産物の投与後に改善される、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

前記対象が、群発性頭痛と併存する少なくとも 1 つの疾患、障害、または状態を有する、請求項 11 または 12 に記載の方法。

【請求項 14】

前記少なくとも 1 つの疾患、障害、または状態が、睡眠時無呼吸、うつ病、不安、攻撃的行動、自殺念慮、または双極性障害である、請求項 13 に記載の方法。

40

【請求項 15】

前記サイロシビンの投与が、群発性頭痛と併存する前記少なくとも 1 つの疾患、障害、または状態の少なくとも 1 つの兆候または症状を改善する、請求項 13 または 14 に記載の方法。

【請求項 16】

片頭痛の予防または治療を必要とする対象における片頭痛を予防または治療する方法であって、前記対象に、治療有効量のサイロシビンまたはその活性代謝産物を投与することを含む、前記方法。

50

【請求項 17】

前記片頭痛が、前兆を伴わない片頭痛、前兆を伴う片頭痛、慢性片頭痛、腹性片頭痛、脳底片頭痛、月経性片頭痛、眼筋麻痺性片頭痛、眼性片頭痛、または片麻痺性片頭痛である、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

片頭痛の少なくとも 1 つの兆候または症状が、サイロシビンまたはその代謝産物の投与後に改善される、請求項 16 または 17 に記載の方法。

【請求項 19】

前記対象が、片頭痛と併存する少なくとも 1 つの疾患、障害、または状態を有する、請求項 16 ～ 18 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

前記少なくとも 1 つの疾患、障害、または状態が、脳卒中、血管脳病変、冠動脈性心疾患、卵円孔開存、高血圧、うつ病、不安、双極性障害、パニック障害、自殺、レストレスレッグス症候群、てんかん、炎症性腸疾患、または喘息である、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

前記サイロシビンの投与が、片頭痛と併存する前記少なくとも 1 つの疾患、障害、または状態の少なくとも 1 つの兆候または症状を改善する、請求項 19 または 20 に記載の方法。

【請求項 22】

摂食障害の治療を必要とする対象における摂食障害を治療するための方法であって、前記対象に、治療有効量のサイロシビンまたはその活性代謝産物を投与することを含む、前記方法。

【請求項 23】

前記摂食障害が、異食症、神経性拒食症、神経性過食症、反すう性障害、回避性／制限性食物摂取障害、過食性障害、またはこれらの組み合わせである、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 24】

前記摂食障害が、神経性拒食症である、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】

前記摂食障害が、過食性障害である、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 26】

摂食障害の少なくとも 1 つの兆候または症状が、サイロシビンまたはその代謝産物の投与後に改善される、請求項 22 ～ 25 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 27】

前記対象が、1 つ以上の併存疾患を有する、請求項 22 ～ 26 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 28】

前記 1 つ以上の併存疾患が、肥満、肥満に関連する 1 つ以上の状態、またはその両方である、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

前記肥満に関連する 1 つ以上の状態が、代謝症候群、糖尿病、高血圧、脂質異常症、睡眠障害もしくは障害、または疼痛である、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 30】

前記 1 つ以上の併存疾患が、生殖機能障害、多嚢胞性卵巣症候群、または月経異常である、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 31】

前記併存疾患が、統合失調症、統合失調感情障害、双極性障害、大うつ病性障害、不安障害、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、注意欠陥多動性障害、自閉症、アルコール使用障害、薬物使用障害、または自殺未遂から選択される精神障害である、請求項 27 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 3 2】

前記対象が、哺乳動物である、請求項 1 ～ 3 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 3】

前記対象が、ヒトである、請求項 3 2 に記載の方法。

【請求項 3 4】

前記サイロシビンが、多形体 A の形態の治療有効量の高純度結晶性サイロシビンを含む剤形で投与され、前記結晶性サイロシビンが、少なくとも 9 0 重量 % の多形体 A を含む、請求項 1 ～ 3 3 のいずれかに記載の方法。

【請求項 3 5】

前記結晶性サイロシビンが、少なくとも 9 5 重量 % の多形体 A を含む、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 6】

前記結晶性サイロシビンが、HPLC によって 9 7 % 超の化学純度を有し、1 % 超の単一の不純物を有しない、請求項 3 4 または 3 5 に記載の方法。

【請求項 3 7】

前記サイロシビンが、多形体 A の形態の治療有効量の高純度結晶性サイロシビンを含む剤形で投与され、前記結晶性サイロシビンが、HPLC によって 9 7 % 超の化学純度を有し、1 % 超の単一の不純物を有しない、請求項 1 ～ 3 3 のいずれかに記載の方法。

【請求項 3 8】

前記剤形が、多形体 A の形態の 5 m g の結晶性サイロシビン、1 2 . 5 m g の S M C C 5 0、7 9 . 5 m g の S M C C 9 0、1 m g のグリコール酸ナトリウムデンプン、1 m g のコロイド状二酸化ケイ素、及び 1 m g のステアシルフマル酸ナトリウムを含む、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 9】

前記剤形が、多形体 A の形態の 1 m g の結晶性サイロシビン、2 0 . 5 m g の S M C C 5 0、7 5 . 5 m g の S M C C 9 0、1 m g のグリコール酸ナトリウムデンプン、1 m g のコロイド状二酸化ケイ素、及び 1 m g のステアシルフマル酸ナトリウムを含む、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 4 0】

前記剤形が、経口剤形である、請求項 3 4 ～ 3 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 1】

前記剤形が、カプセルである、請求項 4 0 に記載の方法。

【請求項 4 2】

前記剤形が、錠剤である、請求項 4 0 に記載の方法。

【請求項 4 3】

少なくとも 1 つの用量のサイロシビンが、前記対象に投与される、請求項 1 ～ 4 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 4】

前記少なくとも 1 つの用量のサイロシビンが、約 0 . 1 m g ～約 1 0 0 m g の範囲内である、請求項 4 3 に記載の方法。

【請求項 4 5】

前記サイロシビンの用量が、約 2 5 m g である、請求項 4 4 に記載の方法。

【請求項 4 6】

前記対象が、前記サイロシビンの投与前、少なくとも 1 つの心理的支援セッションに参加する、請求項 1 ～ 4 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 7】

前記対象が、前記サイロシビンの投与後、少なくとも 1 つの心理的支援セッションに参加する、請求項 4 6 に記載の方法。

【請求項 4 8】

療法士が、前記サイロシビンの投与後、約 4 ～ 8 時間、前記対象に心理的支援を提供する

10

20

30

40

50

、請求項 47 に記載の方法。

【請求項 49】

前記対象が、前記サイロシビンの投与前、少なくとも 1 つの心理的支援セッションに参加する、請求項 1 ～ 48 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 50】

前記対象が、前記サイロシビンの投与後、少なくとも 1 つの心理的支援セッションに参加する、請求項 1 ～ 48 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 51】

療法士が、前記サイロシビンの投与後、約 4 ～ 8 時間、前記対象に心理的支援を提供する、請求項 1 ～ 50 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 52】

前記心理的支援が、前記対象に遠隔的に提供される、請求項 49 ～ 51 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 53】

前記心理的支援が、デジタルまたは電子システムを介して提供される、請求項 52 に記載の方法。

【請求項 54】

前記デジタルまたは前記電子システムが、携帯電話アプリである、請求項 53 に記載の方法。

【請求項 55】

前記デジタルまたは前記電子システムが、ウェブサイトである、請求項 53 に記載の方法。

【請求項 56】

本特許請求の範囲に記載の方法。

【請求項 57】

本特許請求の範囲に記載の製剤。

【請求項 58】

本特許請求の範囲に記載の結晶性サイロシビン。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、米国出願第 62 / 835, 449 号、同第 62 / 835, 450 号、同第 62 / 835, 458 号、同第 62 / 835, 460 号、同第 62 / 835, 464 号、同第 62 / 835, 465 号、同第 62 / 835, 472 号、同第 62 / 835, 474 号、同第 62 / 835, 476 号、同第 62 / 835, 477 号、同第 62 / 835, 478 号、同第 62 / 835, 479 号、同第 62 / 835, 480 号、同第 62 / 835, 481 号、同第 62 / 835, 482 号、同第 62 / 835, 484 号、及び同第 62 / 835, 485 号（すべて、2019 年 4 月 17 日に出願）、米国出願第 62 / 893, 110 号（2019 年 8 月 28 日に出願）、米国出願第 62 / 893, 611 号（2019 年 8 月 29 日に出願）、ならびに米国出願第 62 / 946, 159 号（2019 年 12 月 10 日に出願）の優先権及び利益を主張し、これら出願の各々は、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

サイロシビンは、サイケデリック（「マインドマニフェスト」薬物）と称される薬物のクラスに属する。具体的には、サイロシビンは、ジメチルトリプタミン（DMT）などの他のトリプタミン、リゼルグ酸ジエチルアミド（LSD）などのエルゴリン、及びメスカリンなどのフェネチルアミンと区別されて、5-ヒドロキシトリプタミン作動性（セロトニン作動性）サイケデリックとみなされる。サイロシビンは、最初にシビレタケ属菌（ps

10

20

30

40

50

i l o c y b e m u s h r o o m s) から単離され、後に実験室で合成された。

【0003】

以下を含む、適切な処置、療法、または治療法が存在しないいくつかの一般的な疾患、障害、及び状態が存在する：

- ・不安障害：不安障害は、極度の恐怖または心配を伴う精神障害の類である。多くの場合、不安障害は、職務遂行能力、学業、及び人間関係などの日常活動を妨げる。不安障害は、脳の変化、環境ストレス、及び遺伝学を含む、様々な原因を有する。不安障害の例としては、急性ストレス障害、医学的状态による不安、全般性不安障害、パニック障害、パニック発作、恐怖症、心的外傷後ストレス障害、強迫性障害、分離不安障害、社会不安障害、物質誘発性不安障害、及び選択的無言症が挙げられる。

10

- ・頭痛障害：頭痛障害は、再発性頭痛を特徴とし、神経系の最も一般的な障害のうちの1つである。頭痛は、片頭痛、緊張型頭痛、及び群発性頭痛などの頭痛障害の日常生活に支障を来すほどの特徴である。

- ・摂食障害 (e a t i n g d i s o r d e r) : 摂食障害 (e a t i n g d i s o r d e r) は、不規則な食習慣及び重度の苦痛、または体重もしくは体型に対する懸念を特徴とする。摂食障害 (e a t i n g d i s t u r b a n c e) には、個人の身体的及び／または心理的健康を最終的に損なう可能性のある、不十分または過剰な食物摂取が含まれ得る。摂食障害の例としては、異食症、神経性拒食症、神経性過食症、反すう性障害、回避性／制限性食物摂取障害、及び過食性障害が挙げられる。

20

【0004】

サイロシピンを使用して対象を治療するための改良された組成物及び方法の必要性が当該技術分野に依然として残っている。

【発明の概要】

【0005】

サイロシピンは、例えば、作業記憶及び実行機能、持続的注意、及びエピソード記憶の改善を伴う、神経可塑性及び認知機能（例えば、ケンブリッジ神経心理学試験自動バッテリー (C A N T A B) 試験を使用して測定される）における利点などの多くの臨床的利点を提供し得る。これらの利点は、様々な疾患、障害、及び状態の処置におけるサイロシピンの使用において重要な意味を運び、これらは、その精神医学的及び神経学的態様の両方を含む。

30

【0006】

いくつかの実施形態では、不安障害、摂食障害、及び頭痛障害のうちの1つ以上を治療するための方法であって、当該対象に、有効量のサイロシピンまたはその活性代謝産物を投与することを含む、方法が、本明細書に開示される。

【0007】

不安障害の治療を必要とする対象における不安障害を治療するための方法であって、当該対象に、治療有効量のサイロシピンまたはその活性代謝産物を投与することを含む、方法が、本明細書に提供される。

【0008】

強迫性及び関連障害の治療を必要とする対象における強迫性及び関連障害を治療するための方法であって、当該対象に、治療有効量のサイロシピンまたはその活性代謝産物を投与することを含む、方法も、本明細書に提供される。

40

【0009】

心的外傷後ストレス障害の治療を必要とする対象における心的外傷後ストレス障害を治療するための方法であって、当該対象に、治療有効量のサイロシピンまたはその活性代謝産物を投与することを含む、方法も、本明細書に提供される。

【0010】

頭痛障害の治療を必要とする対象における頭痛障害を治療するための方法であって、当該対象に、治療有効量のサイロシピンまたはその活性代謝産物を投与することを含む、方法が、本明細書に提供される。

50

【0011】

群発性頭痛の治療を必要とする対象における群発性頭痛を治療するための方法であって、当該対象に、治療有効量のサイロシビンまたはその活性代謝産物を投与することを含む、方法も、本明細書に提供される。

【0012】

片頭痛の治療を必要とする対象における片頭痛を治療するための方法であって、当該対象に、治療有効量のサイロシビンまたはその活性代謝産物を投与することを含む、方法も、本明細書に提供される。

【0013】

摂食障害の治療を必要とする対象における摂食障害を治療するための方法であって、当該対象に、治療有効量のサイロシビンまたはその活性代謝産物を投与することを含む、方法が、本明細書に提供される。

10

【0014】

過食性障害の治療を必要とする対象における過食性障害を治療するための方法であって、当該対象に、治療有効量のサイロシビンまたはその活性代謝産物を投与することを含む、方法も、本明細書に提供される。

【0015】

神経性拒食症の治療を必要とする対象における神経性拒食症を治療するための方法であって、当該対象に、治療有効量のサイロシビンまたはその活性代謝産物を投与することを含む、方法も、本明細書に提供される。

20

【0016】

いくつかの実施形態では、サイロシビンは、治療有効量の多形体Aの形態で高純度結晶性サイロシビンを含む剤形で投与され、結晶性サイロシビンは、少なくとも90重量%の多形体Aを含む。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビンは、少なくとも95重量%の多形体Aを含む。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビンは、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）によって97%超の化学純度を有し、1%超の単一の不純物を有しない。

【0017】

いくつかの実施形態では、サイロシビンは、治療有効量の多形体Aの形態で高純度結晶性サイロシビンを含む剤形で投与され、結晶性サイロシビンは、HPLCによって97%超の化学純度を有し、1%超の単一の不純物を有しない。いくつかの実施形態では、サイロシビンは、治療有効量の多形体Aの形態で高純度結晶性サイロシビンを含む剤形で投与され、結晶性サイロシビンは、HPLCによって97%超の化学純度を有し、1%超の単一の不純物を有さず、2つのケイ化微結晶セルロースバリエーションの混合物をさらに含み、第1のバリエーションは、約45～80ミクロンの粒径を有し、第2のバリエーションは、約90～150ミクロンの粒径を有する。いくつかの実施形態では、微結晶セルロースの約30%以下が、約45～80ミクロンの粒径を有する第1のバリエーションであり、微結晶セルロースの約70%以上が、約90～150ミクロンの粒径を有する第2のバリエーションである。いくつかの実施形態では、サイロシビンは、経口剤形で投与される。いくつかの実施形態では、サイロシビンは、カプセルで投与される。いくつかの実施形態では、サイロシビンは、錠剤で投与される。

30

40

【0018】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つの用量のサイロシビンが、対象に投与される。いくつかの実施形態では、サイロシビンの用量は、約0.1mg～約100mgの範囲内である。いくつかの実施形態では、サイロシビンの用量は、約25mgである。

【0019】

いくつかの実施形態では、対象は、サイロシビンの投与前に、少なくとも1つの心理的支援セッションに参加する。いくつかの実施形態では、対象は、サイロシビンの投与後に、少なくとも1つの心理的支援セッションに参加する。いくつかの実施形態では、療法士は、サイロシビンの投与後、約4～8時間、対象に心理的支援を提供する。

50

【図面の簡単な説明】

【0020】

【図1】サイロシビンの番号付けされた構造式である。

【図2A】多形体A (GM764B) のXRPD回折図である。

【図2B】多形体A' (JCCA2160F) のXRPD回折図である。

【図2C】多形体B (JCCA2160-F-TM2) のXRPD回折図である。

【図2D】水和物A (JCCA2157E) のXRPD回折図である。

【図2E】エタノール溶媒和物 (JCCA2158D) のXRPD回折図である。

【図2F】多形体A' (JCCA2160F) (中央) 及び多形体B (JCCA2160-F-TM2) (下) と比較した、プロセス (CB646-E) (上) の開発中に得られた生成物のXRPD回折図である。

10

【図3A】多形体A (GM764B) のDSC及びTGAサーモグラフである。

【図3B】多形体A' (JCCA2160F) のDSC及びTGAサーモグラフである。

【図3C】多形体B (GM748A) のDSCサーモグラフである。

【図3D】水和物A (JCCA2157E) のDSC及びTGAサーモグラフである。

【図3E】エタノール溶媒和物 (JCCA2158D) のDSC及びTGAサーモグラフである。

【図4】水をベースとする系中の形態の相互関係を示す形態相図である。

【図5】サイロシビンの¹H NMR (核磁気共鳴) スペクトルである。【図6】サイロシビンの¹³C NMRスペクトルである。

20

【図7】サイロシビンのFT-IRスペクトルである。

【図8】サイロシビンの質量スペクトルである。

【図9A】健常なボランティア被験者におけるサイロシビン治療を評価した第1相探索的試験のタイムラインを示す。

【図9B】第1相探索的試験のスクリーニング (来院1)、ベースライン測定 (来院2)、及び薬物投与 (来院3) を完了した被験者の数を示す。

【図9C】第1相探索的試験の投与セッションの群の大きさを示す。

【図9D】第1相探索的試験の最も頻繁に報告された有害事象を示す。

【図9E】第1相探索的試験の有害事象の持続期間を示す。

【図9F】第1相探索的試験のサイロシビン処置被験者及びプラセボ処置被験者におけるケンブリッジ神経心理学試験自動バッテリー (CANTAB) の経時的な対連合学習総エラー (調整) (PALTEA) スコアのグラフを示す。

30

【図9G】第1相探索的試験のサイロシビン処置被験者におけるCANTABの経時的なPALTEAスコアのプラセボとの最小二乗 (LS) 平均差のグラフを示す。

【図9H】第1相探索的試験のサイロシビン処置被験者及びプラセボ処置被験者におけるCANTABの経時的なエラー間の空間作業記憶 (SWMBE) スコアのグラフを示す。

【図9I】第1相探索的試験のサイロシビン処置被験者におけるCANTABの経時的なSWMBEスコアのプラセボとの最小二乗平均差のグラフを示す。

【図9J】第1相探索的試験のサイロシビン処置被験者及びプラセボ処置被験者におけるCANTABの経時的な空間作業記憶戦略 (SWM戦略) スコアのグラフを示す。

40

【図9K】第1相探索的試験のサイロシビン処置被験者におけるCANTABの経時的なSWM戦略スコアのプラセボとの最小二乗平均差のグラフを示す。

【図9L】第1相探索的試験のサイロシビン処置被験者及びプラセボ処置被験者におけるCANTABの経時的な急速視覚情報処理Aプライム (RVPA) スコアのグラフを示す。

【図9M】経時的なプラセボ群と比較した、サイロシビン群 (10mg 及び 25mg) の最小二乗 (LS) 平均差のグラフを示す。0日目に、サイロシビンを投与した。7日目及び28日目のデータを、遠隔で収集した。正のスコアは、サイロシビンの成績がプラセボよりも良好であったことを示す。負のスコアは、プラセボの成績がサイロシビンよりも良好であったことを示す。LS平均値を、反復測定分散分析を使用して計算し、プラセボと

50

比較した。* $p \leq 0.05$ 。データを、LS 平均値 $\pm$ SEM として表す。

【図 9 N】第 1 相探索的試験のサイロシビン処置被験者及びプラセボ処置被験者における CANTAB の感情認識タスク正答パーセント (ERTPC) のグラフを示す。

【図 9 O】第 1 相探索的試験のサイロシビン処置被験者及びプラセボ処置被験者における CANTAB の第 1 選択で解決されたワンタッチストッキング問題 (OTSPSC) のグラフを示す。

【図 9 P】第 1 相探索的試験のサイロシビン処置被験者及びプラセボ処置被験者における CANTAB の内外次元セットシフト総エラー (IEDYERT) のグラフを示す。

【図 9 Q】第 1 相探索的試験のサイロシビン処置被験者及びプラセボ処置被験者における経時的な CANTAB グローバル複合スコアのグラフを示す。

【図 9 R】第 1 相探索的試験のサイロシビン処置被験者における CANTAB グローバル複合スコアの経時的なプラセボとの最小二乗平均差のグラフを示す。

【図 9 S】第 1 相探索的試験のサイロシビン処置被験者及びプラセボ処置被験者における言語流暢性試験のグラフを示す。

【図 9 T】第 1 相探索的試験のサイロシビン処置被験者及びプラセボ処置被験者におけるディジットスパンフォワード試験のグラフを示す。

【図 9 U】第 1 相探索的試験のサイロシビンまたはプラセボの投与後の、気分、知覚、及び自己の経験の変化を測定する、5 次元-変性意識状態 (5D-ASC) のグラフを示す。

【図 9 V】「サイロシビン-ナীব」(0、左側) 被験者と、過去にサイロシビン経験を有する被験者 (1、右側) との間の CANTAB 複合スコアの差を示す。

【図 10】ビヒクル処置動物と比較した、ナীবマウスにおけるサイロシビンの単回投与後 1 時間、24 時間、及び 8 日目におけるカルシテニン 2 (Clstn2) 発現レベルを示す。二元配置分散分析反復測定、続いてボンフェローニ多重比較検定、* $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$ 、*** $p < 0.001$ 、**** $p < 0.0001$ 。データを、平均値 $\pm$ 標準偏差 (SD) として表す。

【図 11】ビヒクル処置動物と比較した、ナীবマウスにおけるサイロシビンの単回投与後 1 時間、24 時間、及び 8 日目における受容体チロシン-タンパク質キナーゼ erbB-4 (Erbb4) 発現レベルを示す。二元配置分散分析反復測定、続いてボンフェローニ多重比較検定、* $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$ 、*** $p < 0.001$ 、**** $p < 0.0001$ 。データを、平均値 $\pm$ SD として表す。

【図 12】ビヒクル処置動物と比較した、ナীবマウスにおけるサイロシビンの単回投与後 1 時間、24 時間、及び 8 日目におけるグルカゴン (Gcg) 発現レベルを示す。二元配置分散分析反復測定、続いてボンフェローニ多重比較検定、* $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$ 、*** $p < 0.001$ 、**** $p < 0.0001$ 。データを、平均値 $\pm$ SD として表す。

【図 13】ビヒクル処置動物と比較した、ナীবマウスにおけるサイロシビンの単回投与後 1 時間、24 時間、及び 8 日目におけるケモカインリガンド 1 (Cxcl1) 発現レベルを示す。二元配置分散分析反復測定、続いてボンフェローニ多重比較検定、* $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$ 、*** $p < 0.001$ 、**** $p < 0.0001$ 。データを、平均値 $\pm$ SD として表す。

【図 14】ビヒクル処置動物と比較した、ナীবマウスにおけるサイロシビンの単回投与後 1 時間、24 時間、及び 8 日目におけるアクチビン A 受容体様 1 型 (Acvr1) 発現レベルを示す。二元配置分散分析反復測定、続いてボンフェローニ多重比較検定、* $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$ 、*** $p < 0.001$ 、**** $p < 0.0001$ 。データを、平均値 $\pm$ SD として表す。

【図 15】ガラス玉覆い隠し試験の実験条件を示す。

【図 16】サイロシビン (PS) 治療から 1 時間後の覆い隠されたガラス玉の数を示す。フルオキシセチン (Fluox、処置 30 分前) を陽性対照として使用した。データを、平均値 $\pm$ SEM として表す。統計的有意性は、ビヒクル FL 及びフルオキシセチンについての

10

20

30

40

50

不対 t 検定を用いて決定した、 $****p < 0.0001$ 。統計的有意性は、ビヒクル P S 及びサイロシビンの一元配置分散分析及びテューキー補正検定を用いて決定した、 $**p < 0.001$ 。F L = フルオキセチン、P S = サイロシビン。

【図 17】サイロシビン投与後 24 時間にわたる覚醒、ノンレム (NREM) 睡眠及びレム (REM) 睡眠の量の変化を示す一連のグラフである。黒矢印は、投与時間を示す。灰色の背景は、暗期 (齧歯類にとって覚醒期) を示す。

【図 18】サイロシビン投与後 1~7 時間 (明期、齧歯類にとって睡眠期) の覚醒、NREM 睡眠、及び REM 睡眠の量を示す一連のグラフである。反復測定分散分析による統計分析、 $*p < 0.05$ 。

【図 19】サイロシビン投与後 11~19 時間 (暗期) の覚醒、NREM 睡眠、及び REM 睡眠の量を示す一連のグラフである。反復測定分散分析による統計分析、 $*p < 0.05$ 。

【図 20】絶対及び相対覚醒脳波図 (EEG) パワーの周波数及びガンマ振動の量の変化を示す一連のグラフである。反復測定分散分析による統計分析、 $*p < 0.05$ 。

【図 21】絶対及び相対覚醒、NREM 及び REM 睡眠 EEG パワーの周波数の変化を示す一連のグラフである。

【図 22】サイロシビンの投与 2 時間後のオープンアームへの進入の数 (左パネル) 及びオープンアーム内で費やした時間 (右パネル) を示す。ジアゼパムを、陽性対照として使用した。データを、平均値 $\pm$ SEM として表す。統計学的有意性は、一元配置分散分析、続いて一対比較検定のためのフィッシャーの最小有意差を使用して決定した、 $*p \leq 0.05$ 。

【図 23】サイロシビンの投与 24 時間後のオープンアームへの進入の数 (左パネル) 及びオープンアーム内で費やした時間 (右パネル) を示す。ジアゼパムを、陽性対照として使用した。

【図 24】健常なヒトボランティアへのサイロシビンの投与後の社会的つながりスケールスコアの変化を示す。ボンフェローニ補正を用いた二元配置分散分析反復測定、 $**p < 0.01$ 、 $\# < 0.05$ 。データを、平均値 $\pm$ SEM として表す。

【図 25】サイロシビンの投与後の表情認識タスクにおける健常なヒトボランティアの反応時間を示す。一元配置分散分析反復測定、 $*p < 0.05$ 、 $**p < 0.01$ 、 $***p < 0.001$ 。データを、平均値 $\pm$ SEM として表す。

【図 26】サイロシビンの投与後の健康なボランティアにおける左扁桃体における平均 Z の変化によって表される左扁桃体の活性化を示す。一元配置分散分析反復測定、 $*p < 0.05$ 、 $**p < 0.01$ 、 $***p < 0.001$ 。データを、平均値 $\pm$ SEM として表す。

【図 27】慢性群発性頭痛試験のタイムラインを示す。

【図 28】食欲不振の治療のためのサイロシビンの使用を評価するための第 2 相臨床試験のための来院のタイムラインを示す。

【図 29】過食症 (binge eating) の治療のためのサイロシビンの使用を評価するインビボ試験のタイムラインを示す。

【図 30】1 mg/kg のサイロシビン、3 mg/kg のサイロシビン、10 mg/kg のサイロシビン、生理食塩水ビヒクル、またはリスデキサメフェタミン (LDX) の投与から 1 時間後に摂取した食餌、チョコレート、及び総食物の量を示す。ビヒクルとの多重比較は、サイロシビンについては、Williams 検定及び LDX については、多重 t 検定による。 $**p < 0.01$ 、 $***p < 0.001$ 。データを、修正平均値 $\pm$ SEM として表す。

【図 31】1 mg/kg のサイロシビン、3 mg/kg のサイロシビン、10 mg/kg のサイロシビン、生理食塩水ビヒクル、または LDX の投与から 24 時間後に摂取した食餌、チョコレート、及び総食物の量を示す。ビヒクルとの複数の比較は、サイロシビンについては、Williams 検定及び LDX については、多重 t 検定による。 $*p < 0.05$ 、 $***p < 0.001$ 。データを、修正平均値 $\pm$ SEM として表す。

【図 3 2】ビヒクル／ビンジ治療群と比較した、24 時間の食物摂取に対するサイロシビンの効果を示す。一元配置分散分析反復測定、続いて、LDX については、Williams 検定及び多重 t 検定、 $*p < 0.05$ 、 $**p < 0.01$ 、及び $***p < 0.001$ 。データを、修正平均値 $\pm$ SEM として表す。矢印は、ビンジ日を示す。

【図 3 3】平均 24 時間の食物摂取に対するサイロシビンの効果を示す。一元配置分散分析反復測定、続いて、f または LDX については、Williams 検定及び多重 t 検定、 $*p < 0.05$ 、 $**p < 0.01$ 、及び $***p < 0.001$ 。ビヒクル／チョコレートなしのデータを、平均値 $\pm$ SEM として表し、他のすべての群を、修正平均値 $\pm$ SEM として表す。

【図 3 4】ビヒクル／ビンジ治療群と比較した体重変化に対するサイロシビンの効果を示す。一元配置分散分析反復測定、続いて、f または LDX については、Williams 検定及び多重 t 検定、 $*p < 0.05$ 、 $**p < 0.01$ 、及び $***p < 0.001$ 。ビヒクル／チョコレートなしのデータを、平均値 $\pm$ SEM として表し、他のすべての群を、修正平均値 $\pm$ SEM として表す。

【図 3 5】健常なボランティア試験におけるライフチェンジインベントリ自己受容スコアに対するサイロシビンの効果を示す。反復測定のための混合モデルを使用して、最小二乗 (LS) 平均を計算し、続いてプラセボ群と対比較した。 $***p < 0.001$ 。データを、LS 平均値 $\pm$ SEM として表す。

【発明を実施するための形態】

【0021】

定義

別段定義されない限り、本明細書において使用されるすべての技術用語及び科学用語は、本開示が属する技術分野の当業者によって共通して理解されるものと同じ意味を有する。発明を実施するための形態において使用される専門用語は、特定の実施形態を記述する目的のためだけであり、限定することは意図されない。

【0022】

単数形「a」、「an」、及び「the」は、文脈が別段明らかに指示しない限り、複数形を同様に包含することが意図される。

【0023】

さらに、本明細書で使用される「約」という用語は、測定可能な値（用量、時間、温度等）を指す場合に、規定された量の $\pm 20\%$ 、 $\pm 10\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 1\%$ 、 $\pm 0.5\%$ 、または場合によっては $\pm 0.1\%$ の変動を網羅することが意味される。

【0024】

本明細書及び実施形態において本明細書で使用される「及び／または」という表現は、そのように結合された要素、すなわち、いくつかの場合において連結して存在し、他の場合においては分離して存在する要素の「いずれかまたは両方」を意味することが、理解されるべきである。「及び／または」により列記される複数の要素は、同じ様式で解釈されるべきであり、すなわち、そのように結合した「1つ以上の」要素である。「及び／または」の節により具体的に特定される要素の他に、他の要素が任意に存在してもよく、これは、具体的に特定されたそれらの要素と関連していても関連していなくてもよい。したがって、非限定的な例として、「A 及び／または B」についての言及は、「含む」などのオープンエンドの言語と連結して使用される場合、一実施形態では、A のみ（任意に B 以外の要素を含む）、別の実施形態では、B のみ（任意に A 以外の要素を含む）、さらに別の実施形態では、A 及び B の両方（任意に他の要素を含む）などを指すことができる。

【0025】

本明細書及び実施形態において使用される場合、「または」は、上で定義される「及び／または」と同じ意味を有するものと理解されるべきである。例えば、列記中で項目を分離する場合、「または」または「及び／または」は、包括的である、すなわち、少なくとも 1 つの包含として解釈されるべきであるが、また、1 より多くの数の要素または要素の列記、及び任意に、さらなる列記されない項目を含む。「～のうちの 1 つのみ (only

one of)」または「～のうちの正確に1つ(exactly one of)」、または実施形態で使用される場合、「～からなる(consisting of)」などの、逆であることを明らかに示される用語のみが、多数の要素または要素の列記のうちの正確に1つの要素の包含を指す。一般的に、本明細書で使用される「または」という用語は、「いずれか(either)」、「～のうちの1つ(one of)」、「～のうちの1つのみ(only one of)」または「～のうちの正確に1つ(exactly one of)」などの排他性の用語により先行される場合、排他的な代替物(すなわち、「一方または他方であるが、両方ではない」)を示すものとしてのみ解釈されるべきである。「～から本質的になる(consisting essentially of)」は、実施形態で使用される場合、特許法の分野において使用されるその通常の意味を有するべきである。

10

【0026】

本明細書及び実施形態で使用される場合、1つ以上の要素の列記への言及における「少なくとも1つの」という表現は、要素の列記中の要素の任意の1つ以上から選択される少なくとも1つの要素を意味するものと理解されるべきであるが、必ずしも、要素の列記中の具体的に列記される各々の及びすべての要素の少なくとも1つを含むわけではなく、要素の列記中の要素の任意の組み合わせを除外しない。この定義はまた、「少なくとも1つ」という表現が言及する要素の列記中に具体的に特定される要素以外の要素が任意に存在し得ることを可能にし、これは、具体的に特定されるそれらの要素に関連しても関連しなくてもよい。したがって、非限定的な例として、「A及びBのうちの少なくとも1つ」(あるいは、同等に、「AまたはBの少なくとも1つ」、あるいは、同等に、「A及び／またはBの少なくとも1つ」)は、一実施形態では、少なくとも1つの、任意に1より多くを含む、Aであって、Bが存在しない(及び任意にB以外の要素を含む)ものを指し得、別の実施形態では、少なくとも1つの、任意に1より多くを含む、Bであって、Aが存在しないもの(及び任意にA以外の要素を含む)ものを指し得、さらに別の実施形態では、少なくとも1つの、任意に1より多くを含む、A、及び少なくとも1つの、任意に1より多くを含む、B(及び任意に他の要素を含む)などを指し得る。

20

【0027】

文脈が別段指示しない限り、本明細書において記載される様々な特徴は、任意の組み合わせで使用され得ることが具体的に意図される。

30

【0028】

本明細書で使用される場合、「低減させる(reduce)」、「減少させる(decrease)」、「低下させる(lessen)」という用語及び同様の用語は、少なくとも約10%、約15%、約20%、約25%、約35%、約50%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約97%、またはそれ以上の減少を意味する。

【0029】

本明細書で使用される場合、「改善させる(improve)」、「増加させる(increase)」、「増強させる(enhance)」という用語及び同様の用語は、少なくとも約10%、約15%、約20%、約25%、約50%、約75%、約100%、約150%、約200%、約300%、約400%、約500%、またはそれ以上の増加を示す。

40

【0030】

特定の数値への言及は、文脈上他に明確に指示されない限り、少なくともその特定の値を含む。ある範囲の値が表されるとき、別の実施形態は、1つの特定の値から及び／または他の特定の値までを含む。さらに、範囲において述べる値への言及は、その範囲内の各々及びすべての値を含む。すべての範囲は、包括的であり、組み合わせ可能である。

【0031】

本明細書で使用される場合、XRPD回折図ピークに関して「実質的に存在しない」とは、回折図に存在する参照ピークと比較して、ピークが約5%未満、約4%未満、約3%未満、約2%未満、または約1%未満の参照ピークの強度の相対強度を有するか、またはピ

50

ークが検出可能ではないことを意味する。

【0032】

XRPD回折図及びXRPDピーク位置は、Cu K α 放射線を使用して取得され得る。

【0033】

DSCサーモグラム及びTGAサーモグラムは、20℃/分の加熱速度を使用して取得され得る。

【0034】

本明細書で使用される場合、「拡散テンソルイメージング」または「DTI」という用語は、水が、脳内の白質管に沿って、どのように移動するかを検出する技術を指す。いくつかの実施形態では、DTIは、精神障害（例えば、大うつ病性障害）及び／または精神障害を有する対象における治療に対する応答に関連する微細構造変化を特徴付けるために使用される。

10

【0035】

本明細書に列挙されるすべての疾患及び障害は、米国精神医学会によって公開された精神障害の診断及び統計マニュアル（DSM-5）、または世界保健機関によって公開された疾患の国際疾病分類（ICD）に記載されているように定義される。

【0036】

本明細書で使用される場合、「対象」及び「患者」という用語は、同義的に用いられる。

【0037】

本明細書で使用される場合、「治療すること」及び同様の用語は、1つ以上の症状の重症度及び／または頻度を低下させること、1つ以上の症状及び／または当該症状の根本的原因を除去すること、1つ以上の症状及び／またはそれらの根本的原因の頻度または可能性を低下させること、疾患及び／または障害の進行を遅延させること、予防すること、及び／または減速させること、ならびに疾患及び／または障害によって直接的または間接的に引き起こされる損傷を改善または是正することを指す。

20

【0038】

本明細書で使用される場合、「治療有効用量」とは、対象における疾患または障害の兆候または症状を緩和するなどの意図された治療目的を達成するのに十分な用量を意味する。

【0039】

本明細書で使用される場合、サイロシピンの「前駆体」及び／または「誘導体」には、サイロシピンのプロドラッグ、サイロシピンの活性代謝産物のプロドラッグ、及びサイロシピンの活性代謝産物が含まれるが、これらに限定されない。

30

【0040】

本明細書で使用される場合、「サイロシピン-ナীব」である対象は、これまでにサイロシピンに曝露されていない。

【0041】

本明細書で使用される場合、以下の国際医薬用語集（MedDRA）用語は、本質的に精神異常発現性である有害事象であるとみなされる：気分の変化、意識の変化した状態、自己像幻視、妄想知覚、抑制、解離、解離性同一性障害、夢幻状態、感情障害、多幸気分、異常な感覚、幻覚、聴覚過敏、知覚過敏、感覚鈍麻、錯覚、パラノイア、嗅覚錯誤、光恐怖症、知覚障害、時間知覚の変化、思考障害、共感覚、物質誘発性精神病性苦痛、及び身体的幻覚。

40

【0042】

本明細書で使用される場合、「不安障害」という用語は、事象及び／または状況の期待から生じる心配、不確実性、及び／または恐怖の状態を指す。不安障害の非限定的な例としては、急性ストレス障害、医学的状态による不安、全般性不安障害、パニック障害、パニック発作、恐怖症、心的外傷後ストレス障害、強迫性障害、分離不安障害、社会的不安障害、物質誘発性不安障害、または選択的無言症が挙げられる。

【0043】

本明細書で使用される場合、「心的外傷後ストレス障害」という用語は、外傷事象を経験

50

及び／または目撃した後に発症した状態、または外傷事象が大切な人に起こったことを知った状態を指す。外傷事象の非限定的な例としては、戦争、レイプまたは性暴力、身体的攻撃、疾患、強盗、幼少期の身体的もしくは性暴力、誘拐もしくは人質に取られる、テロ攻撃、拷問、自然災害、及び／または重度の事故への曝露が挙げられる。

【0044】

本明細書で使用される場合、「強迫性及び関連障害」は、強迫または衝動強迫を伴う状態を指す。強迫性及び関連障害の非限定的な例は、強迫性障害、身体醜形障害、ホーディング障害、スキんピッキング障害、抜毛癖、擦りむき、物質誘発性強迫性及び関連障害、もしくは別の医学的状态に起因する強迫性障害、またはこれらの組み合わせである。

【0045】

本明細書で使用される場合、「摂食障害」という用語は、異常なまたは精神障害のある摂食習慣を特徴とする一連の精神的障害のうちのいずれかを指す。摂食障害の非限定的な例としては、異食症、神経性拒食症、神経性過食症、反すう性障害、回避性／制限性食物摂取障害、過食症障害、他の特定の摂食（feeding or eating）障害、不特定の摂食（feeding or eating）障害、またはこれらの組み合わせが挙げられる。

【0046】

本明細書で使用される場合、「頭痛障害」という用語は、再発性頭痛を特徴とする障害を指す。

【0047】

本明細書で使用される場合、「抗うつ剤」は、うつ病を緩和するために使用される任意の薬物を指す。抗うつ剤の非限定的な例としては、いくつかの実施形態では、抗うつ剤としては、以下の抗うつ剤：塩酸アダタンセリン、アジナゾラム、アジナゾラムメシレート、アラプロクレート、塩酸アレタミン、塩酸アメダリン、塩酸アミトリプチリン、アモキサピン、マレイン酸アフタザピン、アミトリプチリン、フマル酸アザロキサソ、アゼピンドール、塩酸アジブラミン、塩酸ビフェナノール（bifenanol hydrochloride）、塩酸ブプロピオン、ブタセチン、塩酸ブトリフチリン（butriftyline hydrochloride）、カロキサゾン、カルタゾレート、シクラジン、塩酸シドキシセピン、シロバミンメシレート、シタリプラム（citalipram）、塩酸クロダゾン、塩酸クロミプラミン、フマル酸コチニン、シクリンドール、塩酸シフェナミン、塩酸シプロリドール、シプロキシミド、ダーレジントシレート（darledintossylate）、塩酸ダボキシセチン、マレイン酸ダザドロール、塩酸ダゼフィニル、塩酸デシプラミン、デキサミダゾール、デキシマフェン、塩酸ジベンゼピン、塩酸ジオキサドロール、塩酸ドチピン、塩酸ドキシセピン、塩酸デュロキシセチン、マレイン酸エクラナミン、エンシクレート、塩酸エトフェリドン、塩酸パントリドン、塩酸フェメトゾール、ペンメタミド、フマル酸ベゾルアミン、塩酸フルオロトラセン、フルオキシセチン、塩酸フルオキシセチン、塩酸フルパロキサソ、ガンマペキシン、硫酸グアノキシフェン、塩酸イマフェン、塩酸イミロックス、塩酸イミプラミン、塩酸インデロキサジン、塩酸イントリプチリン、イフリンドール、イソカカラジド（isocacazarazide）、フマル酸ケチプラミン、塩酸ロフェプラミン、ロルタラミン、マブプロチリン（mapprotilin）、塩酸マブプロチリン、塩酸メリトラセン、塩酸ミラセミド、塩酸ミナリン、ミルタザピン、モクロベミド、硫酸モーダル（modal）、塩酸ナパクタジン、塩酸ナパメゾール、塩酸ネファゾドン、ニソキシセチン、塩酸ニトロプタム（nitroputam）、マレイン酸ノミフェンシン、塩酸ノルトリプチリン、リン酸オクトリプチリン、塩酸オピプラモール、塩酸オキサプロチリン、オキシペルチン、パロキシセチン、硫酸フェネラジン、塩酸ピランダミン、ピエゾチリン、塩酸プリデピン、塩酸プロリントアン（prolinetane hydrochloride）、塩酸プロトリプチリン、マレイン酸キバジン、ロリシリン、塩酸セプロキシセチン、塩酸セルトラリン、塩酸シブトラミン、スルフィド、ハイドロトソル（hydrotosol）、塩酸タメタリン、フマル酸タンブラミン、塩酸タンダミン、塩酸チアジム（thiazime hydrochlor

10

20

30

40

50

ide)、トザリノン、塩酸ジオセチン、塩酸トラゾドン、塩酸トレベンゾミン、トリミミプラミン、マレイン酸トリミミプラミン(trimimipramine)、塩酸ベンラファキシン、塩酸ピロキサジン、塩酸ジメルジン、及びゾメタピンのうちの1つ以上が挙げられ得るが、これらに限定されない。

【0048】

サイロシビン

いくつかの実施形態では、治療方法は、本明細書に記載されるように、治療を必要とする対象への、治療有効量のサイロシビン、サイロシビンのプロドラッグ、サイロシビンの活性代謝産物、またはサイロシビンの活性代謝産物のプロドラッグの投与を含む。いくつかの実施形態では、治療方法は、本明細書に記載されるように、治療有効量のサイロシビンの投与を含む。いくつかの実施形態では、治療方法は、本明細書に記載されるように、治療有効量のサイロシンの投与を含む。いくつかの実施形態は、本明細書に記載されるように、適応症の治療に使用するための、サイロシビン、サイロシビンのプロドラッグ、サイロシビンの活性代謝産物、またはサイロシビンの活性代謝産物のプロドラッグを含む。いくつかの実施形態は、本明細書に記載されるように、適応症の治療に使用するためのサイロシビンを含む。いくつかの実施形態は、本明細書に記載されるように、適応症の治療に使用するためのサイロシンの投与を含む。いくつかの実施形態は、本明細書に記載されるように、適応症の治療のための医薬品の製造における、サイロシビン、サイロシビンのプロドラッグ、サイロシビンの活性代謝産物、またはサイロシビンの活性代謝産物のプロドラッグの使用を含む。

【0049】

サイロシビンの番号付けされた構造式を図1に示す。サイロシビンの新規の多形体及び水和物、ならびにそれらの調製物及び製剤は、米国出願US2019/0119310 A1号に開示されており、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。US2019/0119310号は、いくつかの製剤、ならびに例えば、その吸湿性及び乏しい流動特性に起因するサイロシビンの製剤化の課題を開示する。US2019/0119310号はまた、制御された水性結晶化プロセスの重要性も開示する。

【0050】

いくつかの実施形態では、サイロシビンは、本明細書に記載されるように、多形体Aまたは多形体A'の形態で結晶性サイロシビンを含み、結晶性サイロシビンは、X線粉末回折(XRPD)回折図における11.5、12.0、及び14.5°2θ±0.1°2θのピークを示す。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビンは、XRPD回折図における19.7、20.4、22.2、24.3、または25.7°2θ±0.1°2θの少なくとも1つのピークをさらに示す。例示的なXRPD回折図を、図2A及び2Bとして提供する。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビンは、145℃～165℃の第1の開始温度及び205℃～220℃の第2の開始温度を有するDSCサーモグラムにおける吸熱事象を示す。例示的なDSCサーモグラムを、図3A及び3Bとして提供する。

【0051】

多形体A

いくつかの実施形態では、本開示は、以下のうちの1つ以上を特徴とする多形体Aの形態で結晶性サイロシビンを提供する：

- ・XRPD回折図における11.5、12.0、14.5、及び17.5°2θ±0.1°2θのピーク、
- ・XRPD回折図における11.5、12.0、14.5、及び17.5°2θ±0.1°2θのピーク、さらに19.7、20.4、22.2、24.3、または25.7°2θ±0.1°2θでの少なくとも1つのさらなるピークを特徴とするピーク、
- ・図2Aに実質的に示されるような、XRPD回折図、または
- ・図3Aに実質的に示されるような、145℃～165℃の第1の開始温度及び205℃～220℃の第2の開始温度を有するDSCサーモグラムにおける吸熱事象を有するDSCサーモグラムにおける吸熱事象。

【0052】

いくつかの実施形態では、 $17.5^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ のピークは、 $14.5^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ のピークと比較して、少なくとも5%、少なくとも6%、少なくとも7%、少なくとも8%、少なくとも9%、または少なくとも10%の相対強度を有する。

【0053】

いくつかの実施形態では、本開示は、以下のうちの1つ以上を特徴とする多形体Aの形態で結晶性サイロシピンを提供する：

- ・XRPD回折図における 11.5 、 12.0 、 14.5 、及び $17.5^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ のピーク、
- ・ 11.5 、 12.0 、 14.5 、及び $17.5^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ でのXRPD回折図におけるピーク、さらに、 19.7 、 20.4 、 22.2 、 24.3 、または $25.7^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ での少なくとも1つのさらなるピークを特徴とするピーク、
- ・図2Aに実質的に示されるような、XRPD回折図、または
- ・図3Aに実質的に示されるような、 $145^{\circ}\text{C} \sim 165^{\circ}\text{C}$ の第1の開始温度及び $205^{\circ}\text{C} \sim 220^{\circ}\text{C}$ の第2の開始温度を有するDSCサーモグラムにおける吸熱事象を有するDSCサーモグラムにおける吸熱事象。

【0054】

いくつかの実施形態では、多形体Aの結晶性サイロシピンは、表1に列挙されるピークのうちの少なくとも3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、11、12、13、14、15、16、もしくは17のピーク、または表1に列挙されるピークの約 $\pm 0.1^{\circ}2\theta$ 以内の等価ピークを有するXRPD回折図を示す。いくつかの実施形態では、多形体Aの結晶性サイロシピンは、表1に列挙されるピークのうちの少なくとも3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、11、12、13、14、15、16、もしくは17のピーク、または表1に列挙されるピークの約 $\pm 0.2^{\circ}2\theta$ 以内の等価ピークを有するXRPD回折図を示す。いくつかの実施形態では、多形体Aは、多形体A'に実質的に存在しない $17.5^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ のピークを示す。いくつかの実施形態では、多形体Aは、多形体A'に実質的に存在しない $17.5^{\circ}2\theta \pm 0.2^{\circ}2\theta$ のピークを示す。

10

20

30

40

50

【表 1】

表 1 ー多形体 A の X R P D ピーク位置

位置[°2θ]	相対強度[%]
5.6	8.42
11.5	13.05
12.0	26.45
14.5	100.00
17.5	10.71
19.7	37.29
20.4	20.06
22.2	17.83
23.2	6.99
24.3	17.93
25.7	16.40
26.8	3.15
27.8	4.54
29.7	9.53
31.2	6.51
32.6	2.45
33.7	1.75

10

20

【0055】

いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A は、11.5、12.0、14.5、及び 17.5 ° 2θ ± 0.1 ° 2θ の X R P D 回折図ピークを示す。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A は、19.7、20.4、22.2、24.3、または 25.7 ° 2θ ± 0.1 ° 2θ で現れる少なくとも 1 つの追加のピークを示す。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A は、19.7、20.4、22.2、24.3、または 25.7 ° 2θ ± 0.1 ° 2θ で現れる少なくとも 2 つの追加のピークを示す。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A は、19.7、20.4、22.2、24.3、または 25.7 ° 2θ ± 0.1 ° 2θ で現れる少なくとも 3 つの追加のピークを示す。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A は、図 2 A に示される X R P D 回折図と実質的に同じ X R P D 回折図を示す。

30

【0056】

いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A は、14.5 及び 17.5 ° 2θ ± 0.1 ° 2θ の X R P D 回折図ピークを特徴とし、17.5 ° 2θ のピークは、14.5 ° 2θ の少なくとも約 5 %、少なくとも約 6 %、少なくとも約 7 %、少なくとも約 8 %、少なくとも約 9 %、または少なくとも約 10 % のピークの強度を有する。

40

【0057】

いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A は、10.1 でのピークを示さない。すなわち、10.1 でのピークは存在しないか、または実質的に存在しない。

【0058】

いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A は、145 ° C ~ 165 ° C、例えば 145 ° C ~ 160 ° C、または例えば 145 ° C ~ 155 ° C の第 1 の開始温度、及び 205 ° C ~ 220 ° C、例えば 210 ° C ~ 220 ° C、例えば 210 ° C ~ 218 ° C、または例えば 210 ° C ~ 216 ° C の第 2 の開始温度を有する D S C サーモグラムにおける吸熱事象を特徴とする。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A は、約 205 ° C ~ 約 220 ° C、約 210 ° C ~ 約 220 ° C、約 210 ° C ~ 約 218 ° C、または約 210 ° C ~ 約 216 ° C の開始温度を有する D S C サーモグラムにおける吸熱事象を示す。いくつかの実施形態で

50

は、結晶性サイロシビン多形体 A は、約 145℃～約 165℃、約 145℃～約 160℃、または約 145℃～約 155℃の開始温度を有する DSC サーモグラムにおける吸熱事象をさらに示す。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A は、DSC サーモグラムにおいて、約 205℃～約 220℃、約 210℃～約 220℃、約 210℃～約 218℃、または約 210℃～約 216℃の開始温度を有する吸熱事象、及び約 145℃～約 165℃、約 145℃～約 160℃、約 145℃～約 155℃の開始温度を有する吸熱事象を示す。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A は、図 3A の DSC サーモグラムと実質的に同じ DSC サーモグラムを示す。

【0059】

いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A は、0.5 w/w % 未満、0.4 w/w % 未満、0.3 w/w % 未満、0.2 w/w % 未満、または 0.1 w/w % 未満の水含有量を示す。結晶性化合物の水含有量は、既知の方法、例えば、カール・フィッシャー滴定によって判定することができる。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A は、周囲温度、例えば約 25℃から 200℃の間の TGA サーモグラムにおいて、0.5 w/w % 未満、0.4 w/w % 未満、0.3 w/w % 未満、0.2 w/w % 未満、または 0.1 w/w % 未満の減量を示す。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A は、乾燥減量試験、例えば、70℃で行われる乾燥減量試験において、2 重量% 未満、1 重量% 未満、または 0.5 重量% 未満減量する。

10

【0060】

いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A は、高純度結晶形態の多形体 A であり、例えば、乾燥減量試験において、サイロシビンは、少なくとも 90 重量%、少なくとも 95 重量%、少なくとも 99 重量%、または少なくとも 99.5 重量%の結晶性サイロシビンの多形体 A を含む。

20

【0061】

いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A は、白色からオフホワイト色の固体である。

【0062】

いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A は、化学的に純粋であり、例えば、サイロシビンは、HPLC によって 97% 超、98%、または 99% の化学純度を有する。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A は、1% 超、0.5% 超、0.4% 超、0.3% 超、または 0.2% 超の単一の不純物、例えば、³¹P NMR によって測定される不純物リン酸、または HPLC によって測定される不純物サイロシンを有しない。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A は、HPLC によって 97 面積% 超、98 面積% 超、または 99 面積% 超の化学純度を有する。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A は、HPLC によって測定される、1 面積% 超、0.5 面積% 超、0.4% 超、0.3% 超、または 0.2% 超の単一の不純物を有しない。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A は、HPLC によって測定される、1 面積% 超、0.5 面積% 超、0.4% 超、0.3% 超、または 0.2% 超のレベルのサイロシンを含有しない。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A は、³¹P NMR によって測定される、1 重量% 超、0.5 重量% 超、0.4 重量% 超、0.3 重量%、または 0.2 重量% 超のレベルのリン酸を含有しない。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A は、少なくとも 95 重量%、少なくとも 96 重量%、または少なくとも 98 重量% の化学アッセイを有する。

30

40

【0063】

結晶性サイロシビン多形体 A を製造する方法

別の実施形態では、本開示は、サイロシビンの大規模製造のための方法を提供し、方法は、サイロシビンを、制御乾燥を伴う水結晶化ステップに供して、結晶性サイロシビン多形体 A を生成することを含むことを特徴とする。

【0064】

別の実施形態では、本開示は、サイロシビンの大規模製造のための方法を提供し、方法は

50

、サイロシピンを、制御乾燥を伴う水結晶化ステップに供して、図 2 A に示される X R P D 回折図と、図 3 A に示される D S C 及び T G A サーモグラフとを示す、結晶性サイロシピン多形体 A を生成することを含むことを特徴とする。別の実施形態では、本開示は、サイロシピンの大規模製造のための方法を提供し、方法は、サイロシピンを、制御乾燥を伴う水結晶化ステップに供して、図 2 A に示される X R P D 回折図と、図 3 A に示される D S C サーモグラフとを示す、高純度結晶性サイロシピン多形体 A を生成することを含むことを特徴とする。

【 0 0 6 5 】

本開示の別の実施形態では、サイロシピンは、約 1 0 ～ 2 0 体積の水中で再結晶化され、少なくとも 7 0 ° C の温度まで攪拌加熱され、好適なカットオフ（典型的には、5 μ m 未満）でポリッシュ濾過され、約 7 0 ° C の温度で播種され、制御された方法で、2 時間を超える期間にわたって約 5 ° C に冷却される。

10

【 0 0 6 6 】

いくつかの実施形態では、サイロシピンの再結晶化は、温度を毎時約 5 ° C ～ 1 5 ° C 、より好ましくは毎時約 1 0 ° C 低下させる制御された冷却を含む。ある特定の実施形態では、ポリッシュ濾過ステップは、1 . 2 μ m のラインフィルタなどであるが、これに限定されない、適切なサイズのフィルタを通して行われる。

【 0 0 6 7 】

いくつかの実施形態では、攪拌は、約 4 0 0 ～ 5 0 0 r p m 、典型的には約 4 5 0 r p m で攪拌することによって行われる。

20

【 0 0 6 8 】

いくつかの実施形態では、サイロシピンは、9 0 ° C 以下に加熱された水に溶解される。いくつかの実施形態では、サイロシピンは、8 5 ° C 以下に加熱した水に溶解される。いかなる特定の機構にも拘束されることなく、この溶解ステップは、加水分解生成物の形成を最小限に抑えながら、サイロシピンを可溶化することを意図している。

【 0 0 6 9 】

いくつかの実施形態では、サイロシピン溶液を攪拌して、可溶化を速め、溶液が高温、すなわち 8 0 ° C またはそれより高い温度にある時間を減少させる。

【 0 0 7 0 】

いくつかの実施形態では、種は、サイロシピン水和物 A である。一実施形態では、0 . 1 重量 % 以下の種をプロセスに添加する。

30

【 0 0 7 1 】

いくつかの実施形態では、結晶性サイロシピンのサイロシピンは、真空濾過によって単離される。

【 0 0 7 2 】

いくつかの実施形態では、単離された結晶は、少なくとも 3 0 ° C 、例えば 3 0 ～ 5 0 ° C 、または例えば 4 0 ～ 5 0 ° C の温度で真空乾燥される。いくつかの実施形態では、単離された結晶は、少なくとも 1 0 時間、例えば 1 2 ～ 1 8 時間、または例えば約 3 0 時間真空乾燥される。いくつかの実施形態では、単離された結晶は、少なくとも 3 0 ° C 、例えば 3 0 ～ 5 0 ° C 、または 4 0 ～ 5 0 ° C の温度で、少なくとも 1 0 時間、例えば 1 2 ～ 1 8 時間、または例えば約 3 0 時間真空乾燥される。いくつかの実施形態では、単離された結晶は、単離された結晶が乾燥減量試験において、2 重量 % 未満の重量、例えば 0 . 5 重量 % 未満失うまで乾燥される。

40

【 0 0 7 3 】

いくつかの実施形態では、単離された結晶は、水中で数回洗浄され、約 5 0 ° C で少なくとも 1 2 時間真空乾燥される。

【 0 0 7 4 】

いくつかの実施形態では、得られた結晶は、典型的には、顕微鏡 1 0 倍の下で見たときに比較的大きい（5 0 ～ 2 0 0 ミクロンの範囲）及び均一である。

【 0 0 7 5 】

50

対照的に、制御された冷却をすることなく得られた結晶は、顕微鏡 10 倍の下で見たときにサイズがはるかに小さい（典型的には 5 ～ 50 ミクロン）。

【0076】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の結晶化方法によって得られたサイロシビンが提供される。

【0077】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の結晶化方法によって得られたサイロシビン多形体 A を含む薬学的製剤が提供される。

【0078】

いくつかの実施形態では、結晶化前に製造されたサイロシビンは、例えば発酵によって、合成または生物学的方法のうちの 1 つを使用して生成され得るか、またはキノコからの抽出によって得られ得る。いくつかの実施形態では、結晶化前に製造されるサイロシビンは、米国出願第 2019 / 0119310 A1 号（参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）に記載される方法のすべてまたは一部に従って製造される。

【0079】

多形体 A ' ,

本開示は、以下のうちの 1 つ以上を特徴とする多形体 A ' の形態の結晶性サイロシビンを提供する：

(i) XRPD 回折図における 11.5 、 12.0 、及び $14.5^{\circ} 2\theta \pm 0.1^{\circ} 2\theta$ のピークであるが、 $17.5^{\circ} 2\theta \pm 0.1^{\circ} 2\theta$ のピークは存在しない、または実質的に存在しない、ピーク、

(i i) XRPD 回折図における 11.5 、 12.0 、及び $14.5^{\circ} 2\theta \pm 0.1^{\circ} 2\theta$ のピークであるが、 $17.5^{\circ} 2\theta \pm 0.1^{\circ} 2\theta$ のピークが存在しないか、または実質的に存在せず、 19.7 、 20.4 、 22.2 、 24.3 、または $25.7^{\circ} 2\theta \pm 0.1^{\circ} 2\theta$ の少なくとも 1 つのさらなるピークをさらに特徴とする、ピーク、

(i i i) 図 2 B に実質的に示されるような、XRPD 回折図、または

(i v) 図 3 B に実質的に示されるような、 $145^{\circ}\text{C} \sim 165^{\circ}\text{C}$ の第 1 の開始温度及び $205^{\circ}\text{C} \sim 220^{\circ}\text{C}$ の第 2 の開始温度を有する DSC サーモグラムにおける吸熱事象。

【0080】

いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビンは、結晶性サイロシビン多形体 A ' を含む。結晶性サイロシビン多形体 A ' は、XRPD 回折図における 11.5 、 12.0 、及び $14.5^{\circ} 2\theta \pm 0.1^{\circ} 2\theta$ のピークを示すが、 $17.5^{\circ} 2\theta \pm 0.1^{\circ} 2\theta$ のピークは、存在しないか、または実質的に存在しない。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A ' は、 19.7 、 20.4 、 22.2 、 24.3 、または $25.7^{\circ} 2\theta \pm 0.1^{\circ} 2\theta$ から選択される 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、または 5 つのピークをさらに示す。多形体 A ' について例示的な XRPD 回折図を、図 2 B として提供する。多形体 A ' について $205 \sim 220^{\circ}\text{C}$ の開始温度を有する例示的な DSC サーモグラムを、図 3 B として提供する。

【0081】

いくつかの実施形態では、サイロシビン多形体 A ' は、表 2 に要約される XRPD 回折図を示す。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A ' は、表 B に列挙される少なくとも 3 つ、4 つ、5 つ、6 つ、7 つ、8 つ、9 つ、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、または 25 のピーク、または約 $\pm 0.1^{\circ} 2\theta$ 以内の等価ピークを示し、 $17.5^{\circ} 2\theta \pm 0.1^{\circ} 2\theta$ のピークは、存在しないか、または実質的に存在しない。

10

20

30

40

50

【表 2】

表 2－多形体 A' の XRPD ピーク位置

位置[°2θ]	相対強度[%]
5.5	4.89
10.1	4.09
11.5	22.05
12.0	22.77
14.5	100.00
14.9	11.29
17.5	1.08
18.7	2.44
19.4	23.02
19.6	33.70
20.3	17.01
21.1	12.08
21.6	8.51
22.2	15.54
22.6	8.78
23.1	10.11
24.3	21.83
25.1	4.36
25.8	15.40
26.3	4.28
26.8	2.86
27.8	5.96
28.6	1.91
29.7	10.56
31.1	7.35
32.6	3.72
33.8	1.54

10

20

30

40

【0082】

いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A' は、11.5、12.0、及び 14.5° 2θ ± 0.1° 2θ の XRPD 回折図ピークを示すが、17.5° 2θ ± 0.1° 2θ のピークは、実質的に存在しない。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A' は、19.7、20.4、22.2、24.3、または 25.7° 2θ ± 0.1° 2θ で現れる少なくとも 1 つの追加のピークをさらに示す。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A は、19.7、20.4、22.2、24.3、または 25.7° 2θ ± 0.1° 2θ で現れる少なくとも 2 つの追加のピークを示す。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A' は、多形体 A を示し、10.1° 2θ ±

50

0.1° 2θで現れるピークの存在によって、多形体Aと区別される。さらに別の実施形態では、結晶性サイロシビン多形体A'は、図2Bに示されるXRPD回折図と実質的に同じXRPD回折図を示す。

【0083】

いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体A'は、14.5及び17.5° 2θ±0.1° 2θのXRPD回折図ピークを示し、17.5° 2θのピークの強度は、14.5° 2θのピークの強度の5%未満、4%未満、3%未満、2%未満、または1%未満である。

【0084】

いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体A'は、10.1及び14.5° 2θ±0.1° 2θのXRPD回折図ピークを示し、10.1° 2θのピークの強度は、14.5° 2θのピークの強度の少なくとも1%、少なくとも2%、少なくとも3%、または少なくとも4%である。

【0085】

いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体A'は、145℃～165℃、例えば145℃～160℃、または例えば145℃～155℃の第1の開始温度、及び205℃～220℃、例えば210℃～220℃、例えば210℃～218℃、または例えば210℃～216℃の第2の開始温度を有するDSCサーモグラムにおける吸熱事象を特徴とする。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体A'は、約205℃～約220℃、約210℃～約220℃、約210℃～約218℃、または約210℃～約216℃の開始温度を有するDSCサーモグラムにおける吸熱事象を特徴とする。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体A'は、約145℃～約165℃、約145℃～約160℃、または約145℃～約155℃の開始温度を有するDSCサーモグラムにおける吸熱事象を示す。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体A'は、DSCサーモグラムにおいて、約205℃～約220℃、約210℃～約220℃、約210℃～約218℃、または約210℃～約216℃の開始温度を有する吸熱事象、及び約145℃～約165℃、約145℃～約160℃、または約145℃～約155℃の開始温度を有する吸熱事象を示す。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体A'は、図3B中のDSCサーモグラムと実質的に同じDSCサーモグラムを示す。

【0086】

いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体A'は、0.5w/w%未満、0.4w/w%未満、0.3w/w%未満、0.2w/w%未満、または0.1w/w%未満の水含有量を示す。結晶化合物の水含有量を決定する方法は知られており、例えば、カル・フィッシャー滴定である。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体A'は、周囲温度、例えば25℃から200℃の間のTGAサーモグラムにおいて、0.5w/w%未満、0.4w/w%未満、0.3w/w%未満、0.2w/w%未満、または0.1w/w%未満の減量を示す。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体A'は、乾燥減量試験において、2重量%未満、1重量%未満、または0.5重量%未満減量する。いくつかの実施形態では、乾燥減量試験は、70℃で実施される。

【0087】

いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体A'は、高純度結晶形態の多形体A'である。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビンは、少なくとも90重量%、95重量%、99重量%、または99.5重量%の多形体A'を含む。

【0088】

いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体A'は、白色からオフホワイト色の固体である。

【0089】

いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体A'は、化学的に純粋であり、例えば、サイロシビンは、HPLCによって97%超、98%超、または99%超の化学的純度を有する。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体A'は、1%超または

10

20

30

40

50

0.5%超の単一の不純物、例えば、 ^{31}P NMRによって測定される不純物リン酸またはHPLCによって測定される不純物シロシンを有しない。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体A'は、HPLCによって97面積%超、98面積%超、または99面積%超の化学純度を有する。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体A'は、例えば、HPLCによって測定される、1面積%超、または0.5面積%超の単一の不純物を有しない。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体A'は、HPLCによって測定される、1面積%超または0.5面積%超のレベルのサイロシンを含有しない。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体A'は、 ^{31}P NMRによって測定される、1重量%超または0.5重量%超のレベルのリン酸を含有しない。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体A'は、少なくとも95重量%、少なくとも96重量%、または少なくとも98重量%の化学アッセイを有する。

10

【0090】

いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体A'は、化学的に純粋であり、例えば、サイロシビンは、HPLCによって97%超、98%、または99%の化学純度を有する。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体A'は、1%超、0.5%超、0.4%超、0.3%超、または0.2%超の単一の不純物、例えば、 ^{31}P NMRによって測定される不純物リン酸、またはHPLCによって測定される不純物サイロシンを有しない。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体A'は、HPLCによって97面積%超、98面積%超、または99面積%超の化学純度を有する。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体A'は、HPLCによって測定される、1面積%超、0.5面積%超、0.4%超、0.3%超、または0.2%超の単一の不純物を有しない。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体A'は、HPLCによって測定される、1面積%超、0.5面積%超、0.4%超、0.3%超、または0.2%超のレベルのサイロシンを含有しない。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体A'は、 ^{31}P NMRによって測定される、1重量%超、0.5重量%超、0.4重量%超、0.3重量%、または0.2重量%超のレベルのリン酸を含有しない。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体A'は、少なくとも95重量%、少なくとも96重量%、または少なくとも98重量%の化学アッセイを有する。

20

【0091】

高純度結晶性サイロシビン、多形体A、または多形体A'の例示的なXRPD回折図を、図2A及び2Bに提供する。高純度結晶性サイロシビン、多形体A、または多形体A'の例示的なDSCサーモグラフを、図2A及び2Bに提供する。

30

【0092】

多形体A（その等構造バリエーション多形体A'を含む）（図2A及び2B）は、多形体B（図2C）、水和物A（図2D）、及びエタノール溶媒和物（図2E：溶媒和物A）とは異なり、異なる形態のいくつかの間の関係を図4に示す。

【0093】

いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体Aまたは多形体A'は、白色からオフホワイト色の固体であり、及び／またはHPLCによって97%、98%、または99%超の化学純度を有する。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体Aまたは多形体A'は、1%超、0.5%超、0.4%超、0.3%超、または0.2%超の単一の不純物、例えば、 ^{31}P NMRによって測定される不純物リン酸、またはHPLCによって測定される不純物サイロシンを有しない。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体Aまたは多形体A'は、HPLCによって97面積%超、98面積%超、または99面積%超の化学純度を有する。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体Aまたは多形体A'は、HPLCによって測定される、1面積%超、0.5面積%超、0.4%超、0.3%超、または0.2%超の単一の不純物を有しない。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体Aまたは多形体A'は、HPLCによって測定される、1面積%超、0.5面積%超、0.4%超、0.3%超、または0.2%超のレベルのサイロシンを含有しない。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体Aま

40

50

たは多形体 A' は、 ^{31}P NMR によって測定される、1 重量%超、0.5 重量%超、0.4 重量%超、0.3 重量%、または 0.2 重量%超のレベルのリン酸を含有しない。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 A または多形体 A' は、少なくとも 95 重量%、少なくとも 96 重量%、または少なくとも 98 重量%の化学アッセイを有する。

【0094】

多形体 A または A' の加熱は、多形体 A または多形体 A' の多形体 B への固体固体遷移に対応する約 150 °C の開始温度を有する吸熱事象をもたらす。得られた固体、すなわち、多形体 B の継続的な加熱は、205 ~ 220 °C の開始温度を有する融点に対応する第 2 の吸熱事象をもたらす（図 3 A 及び 3 B を参照されたい）。

10

【0095】

水和物 A

いくつかの実施形態では、本開示は、結晶形態のサイロシビン水和物 A を提供する。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン水和物 A は、XRPD 回折図において、8.9、12.6、及び 13.8 ° 2θ ± 0.1 ° 2θ のピークを示す。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン水和物 A は、6.5、12.2、19.4、20.4、または 20.8 ° 2θ ± 0.1 ° 2θ の少なくとも 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、または 5 つのさらなるピークをさらに示す。例示的な XRPD 回折図を、図 2 D として提供する。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン水和物 A は、90 °C ~ 100 °C の第 1 の開始温度、100 °C ~ 120 °C の第 2 の開始温度、及び 210 °C ~ 220 °C の第 3 の開始温度を有する DSC サーモグラムにおける吸熱事象をさらに示す。例示的な DSC サーモグラムを、図 2 D として提供する。

20

【0096】

いくつかの実施形態では、サイロシビン水和物 A は、表 3 に列挙される少なくとも 3 つ、4 つ、5 つ、6 つ、7 つ、8 つ、9 つ、または 10 のピーク、または約 ± 0.1 ° 2θ 以内の等価ピークを含む XRPD 回折図を示す。

30

40

50

【表 3】

表 3：水和物 A の X R P D ピーク位置

位置[°2θ]	相対強度[%]
5.6	14.40
6.5	18.84
8.9	100.00
12.2	11.51
12.6	18.65
13.8	44.22
16.2	21.22
18.9	6.62
19.4	38.68
20.4	21.32
20.8	19.73
21.5	20.75
22.3	12.80
22.5	19.38
23.1	47.53
23.5	25.79
24.3	5.62
24.8	14.62
25.4	5.27
26.9	6.53
27.9	7.82
28.4	5.78
29.0	5.09
29.7	4.83
32.1	8.27
32.8	4.81
33.4	3.74
34.2	5.96

10

20

30

40

【0097】

いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン水和物 A は、 8.9 、 12.6 、及び $13.8^{\circ} 2\theta \pm 0.1^{\circ} 2\theta$ の X R P D 回折図ピークを示す。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン水和物 A は、 6.5 、 12.2 、 19.4 、 20.4 、または $20.8^{\circ} 2\theta \pm 0.1^{\circ} 2\theta$ で現れる少なくとも 1 つのピークを示す。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン水和物 A は、 6.5 、 12.2 、 19.4 、 20.4 、または $20.8^{\circ} 2\theta \pm 0.1^{\circ} 2\theta$ で現れる少なくとも 2 つのピークを示す。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン水和物 A は、図 2 D に示される X R P D 回折図と実質的に同じ X R P D 回折図を示す。

50

【0098】

ある特定の実施形態では、結晶性サイロシビン水和物Aは、85℃～105℃、例えば90℃～100℃、最も好ましくは約96℃の第1の開始温度、100℃～120℃、例えば105℃～115℃、最も好ましくは約109℃の第2の開始温度、及び205℃～220℃、例えば210℃～220℃、例えば210℃～218℃、または210℃～216℃、または約216℃の第3の開始温度を有するDSCサーモグラムにおける吸熱事象を特徴とする。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン水和物Aは、約205～約220℃、約210～約220℃、約210～約218℃、または約210～約216℃の開始温度を有するDSCサーモグラムにおける吸熱事象を示す。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン水和物Aは、約85℃～約105℃、または約90℃～約100℃の開始温度を有するDSCサーモグラムにおける吸熱事象を示す。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン水和物Aは、DSCサーモグラムにおいて、約205～約220℃、約210～約220℃、約210～約218℃、または約210～約216℃の開始温度を有する吸熱事象、及び約85～約105℃、または約90～約100℃の開始温度を有する吸熱事象を示す。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン水和物Aは、図3DのDSCサーモグラムと実質的に同じDSCサーモグラムを示す。

10

【0099】

いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン水和物Aは、約10～約18%、約12～約16%、または約13%の水含有量を示す。結晶化合物の水含有量を決定する方法は知られており、例えば、カール・フィッシャー滴定である。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン水和物Aは、周囲温度、約25℃から120℃の間のTGAサーモグラムにおいて、約10%～約18%、約12%～約16%、または約13%の減量を示す。

20

【0100】

いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン水和物Aは、化学的に純粋であり、例えば、サイロシビンは、HPLCによって97%、98%、または99%超の化学純度を有する。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン水和物Aは、1%超、0.5%超、0.4%超、0.3%超、または0.2%超の単一の不純物、例えば、³¹P NMRによって測定される不純物リン酸、またはHPLCによって測定される不純物サイロシンを有しない。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン水和物Aは、HPLCにより97面積%超、98面積%超、または99面積%超の化学純度を有する。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン水和物Aは、HPLCによって測定される、1面積%超、0.5面積%超、0.4%超、0.3%超、または0.2%超の単一の不純物を有しない。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン水和物Aは、HPLCによって測定される、1面積%超、0.5面積%超、0.4%超、0.3%超、または0.2%超のレベルのサイロシンを含有しない。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン水和物Aは、³¹P NMRによって測定される、1重量%超、0.5重量%超、0.4重量%超、0.3重量%、または0.2重量%超のレベルのリン酸を含有しない。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン水和物Aは、少なくとも95重量%、少なくとも96重量%、または少なくとも98重量%の化学アッセイを有する。

30

【0101】

いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン水和物Aは、高純度結晶形態の水和物Aである。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビンは、少なくとも90重量%、少なくとも95重量%、少なくとも99重量%、または少なくとも99.5重量%の水和物Aを含む。

40

【0102】

多形体B

いくつかの実施形態では、本開示は、結晶形態のサイロシビン多形体Bを提供する。いくつかの実施形態では、結晶形のサイロシビン多形体Bは、XRPD回折図における11.1、11.8、及び14.3°2θ±0.1°2θのピークを示す。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体Bは、XRPD回折図における14.9、15.4、1

50

9.3、20.0、または $20.6^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ の少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、または5つのピークを示す。結晶性サイロシビン多形体Bの例示的なXRPD回折図を、図2Cとして提供する。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体Bは、約205～約220℃の開始温度を有するDSCサーモグラムにおける単一の吸熱事象を示す。結晶性サイロシビン多形体Bの例示的なDSCサーモグラムを、図3Cとして提供する。

【0103】

いくつかの実施形態では、サイロシビン多形体Bは、表4に列挙される少なくとも3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、または10のピーク、または約 $\pm 0.1^{\circ}2\theta$ 以内の等価ピークを含むXRPD回折図を示す。

10

20

30

40

50

【表 4】

表 4：多形体 B の X R P D ピーク位置

位置[°2θ]	相対強度[%]
5.5	21.33
11.1	36.91
11.8	100.00
12.5	12.73
14.3	70.23
14.9	50.01
15.4	23.67
17.1	51.58
17.4	91.25
18.0	12.61
19.3	39.33
20.0	76.61
20.6	50.26
21.5	20.77
22.3	40.19
23.9	13.32
24.3	16.03
25.3	32.94
28.3	7.60
28.9	17.89
29.3	8.96
31.3	6.57
32.2	6.90
33.8	2.37

10

20

30

40

【0104】

いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 B は、 11.1 、 11.8 、及び $14.3^{\circ} 2\theta \pm 0.1^{\circ} 2\theta$ の X R P D 回折図ピークを示す。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 B は、 14.9 、 15.4 、 19.3 、 20.0 、または $20.6^{\circ} 2\theta \pm 0.1^{\circ} 2\theta$ の少なくとも 1 つのピークを示す。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 B は、 14.9 、 15.4 、 19.3 、 20.0 、または $20.6^{\circ} 2\theta \pm 0.1^{\circ} 2\theta$ で現れる少なくとも 2 つのピークを示す。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体 B は、図 2 C に示される X R P D 回折図と実質的に同じ X R P D 回折図を示す。

50

【0105】

いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体Bは、約205～約220℃、約210～約220℃、約210～約218℃、または約210～約216℃の開始温度を有するDSCサーモグラムにおける単一の吸熱事象を特徴とする。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体Bは、図3C中のDSCサーモグラムと実質的に同じDSCサーモグラムを示す。

【0106】

いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体Bは、0.5w/w%未満、0.4w/w%未満、0.3w/w%未満、0.2w/w%未満、または0.1w/w%未満の水含有量を示す。結晶化合物の水含有量を決定する方法は知られており、例えば、カール・フィッシャー滴定である。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体Bは、周囲温度、例えば25℃から200℃の間のTGAサーモグラムにおいて、0.5w/w%未満、0.4w/w%未満、0.3w/w%未満、0.2w/w%未満、または0.1w/w%未満の減量を示す。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体Bは、乾燥減量試験において、2重量%未満、1重量%未満、または0.5重量%未満減量する。いくつかの実施形態では、乾燥減量試験は、70℃で実施される。

10

【0107】

いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体Bは、高純度結晶形態の多形体Bであり、例えば、サイロシビンは、少なくとも90重量%、少なくとも95重量%、少なくとも99重量%、または少なくとも99.5重量%の多形体Bを含む。

20

【0108】

いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体Bは、化学的に純粋であり、例えば、サイロシビンは、HPLCによって97%、98%、または99%超の化学純度を有する。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体Bは、1%超、0.5%超、0.4%超、0.3%超、または0.2%超の単一の不純物、例えば、³¹P NMRによって測定される不純物リン酸、またはHPLCによって測定される不純物サイロシンを有しない。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体Bは、HPLCによって97面積%超、98面積%超、または99面積%超の化学純度を有する。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体Bは、HPLCによって測定される、1面積%超、0.5面積%超、0.4%超、0.3%超、または0.2%超の単一の不純物を有しない。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体Bは、HPLCによって測定される、1面積%超、0.5面積%超、0.4%超、0.3%超、または0.2%超のレベルのサイロシンを含有しない。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体Bは、³¹P NMRによって測定される、1重量%超、0.5重量%超、0.4重量%超、0.3重量%、または0.2重量%超のレベルのリン酸を含有しない。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビン多形体Bは、少なくとも95重量%、少なくとも96重量%、または少なくとも98重量%の化学アッセイを有する。

30

【0109】

いくつかの実施形態では、多形体AまたはA'の形態の本開示のサイロシビンは、表5に示される一般的な特性を有する。

40

【表 5】

表 5

外観：	白色からオフホワイト色の固体
DSCにおける主な吸熱事象(開始温度)(溶融に対応する)：	210～215℃
吸湿性：	サイロシピンは、高湿度で水に添加するときに水和物Aを形成するが、水和の水分は、乾燥すると急速に失われる。それ故に、無水形態が開発されている。
結晶形態：	無水多形体A及び／またはA'
pKa (計算値)：	1.74、6.71、9.75
溶解性	水中約15mg/ml

10

【0110】

いくつかの実施形態では、サイロシピンは、表6に示され、図5～8のスペクトルに示されるようなスペクトルに適合する。

20

【表 6】

表 6

技術	結論
プロトン (^1H) 及び炭素 (^{13}C) NMR	プロトン(図5)及び炭素スペクトル(図6)の割り当ては、サイロピシンと一致する。
FT-赤外線分光法 (FT-IR)	FT-IRスペクトル(図7)の割り当ては、サイロピシンと一致する。
質量分析 (MS)	質量スペクトル(図8)の割り当ては、サイロピシンと一致する。

30

【0111】

あるいは、独立して、結晶性サイロシピンは、水和物Aまたは多形体Bの形態をとり得る。

【0112】

いくつかの実施形態では、本開示は、医薬に使用するための、多形体Aまたは多形体A'の形態の結晶性サイロシピンを提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、医薬に使用するための結晶性サイロシピン多形体Aを提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、医薬に使用するための結晶性サイロシピン多形体A'を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、医薬に使用するための高純度結晶性サイロシピン多形体Aを提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、医薬に使用するための高純度の結晶性サイロシピン多形体A'を提供する。あるいは、独立して、結晶性サイロシピンは、水和物Aまたは多形体Bの形態をとり得る。

40

【0113】

いくつかの実施形態では、本開示は、治療を必要とする対象の治療に使用するための、多形体Aまたは多形体A'の形態の結晶性サイロシピンを提供する。あるいは、独立して、結晶性サイロシピンは、水和物Aまたは多形体Bの形態をとり得る。

50

【0114】

いくつかの実施形態では、本開示は、治療を必要とする対象の治療に使用するための、結晶性サイロシビン多形体 A または多形体 A' を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、治療を必要とする対象の治療に使用するための、結晶性サイロシビン多形体 A または多形体 A' を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、治療を必要とする対象の治療に使用するための、結晶性サイロシビン多形体 A を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、治療を必要とする対象の治療に使用するための、結晶性サイロシビン多形体 A' を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、治療を必要とする対象の治療に使用するための、高純度結晶性サイロシビン多形体 A を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、治療を必要とする対象の治療に使用するための、高純度結晶性サイロシビン多形体 A' を提供する。

10

【0115】

薬学的組成物及び製剤

いくつかの実施形態では、本開示は、結晶性サイロシビン及び 1 つ以上の薬学的に許容される担体または賦形剤を含む薬学的組成物を提供する。

【0116】

いくつかの実施形態では、本開示は、高純度サイロシビンと、1 つ以上の薬学的に許容される担体または賦形剤と、を含む薬学的製剤を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、結晶性サイロシビン多形体 A と、1 つ以上の薬学的に許容される担体または賦形剤と、を含む薬学的製剤を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、結晶性サイロシビン多形体 A' と、1 つ以上の薬学的に担体または賦形剤と、を含む薬学的製剤を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、高純度結晶性サイロシビン、多形体 A または多形体 A' と、1 つ以上の薬学的に許容される担体または賦形剤と、を含む薬学的製剤を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、高純度結晶性サイロシビン多形体 A と、1 つ以上の薬学的に許容される担体または賦形剤と、を含む薬学的製剤を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、高純度結晶性サイロシビン多形体 A' と、1 つ以上の薬学的に許容される担体または賦形剤と、を含む薬学的製剤を提供する。

20

【0117】

経口製剤のための好ましい薬学的賦形剤としては、希釈剤、例えば、微結晶セルロース、デンプン、マンニトール、無水リン酸水素カルシウム、または二酸化ケイ素、炭酸カルシウム、微結晶セルロース、及びタルクの共混合物；崩壊剤、例えば、デンプングリコール酸ナトリウムまたはクロスカルメロースナトリウム；結合剤、例えば、ポビドン、コポビドン、またはヒドロキシプロピルセルロース；滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウムまたはステアリルフルレート；流動促進剤、例えば、コロイド状二酸化ケイ素；及びフィルムコート、例えば、オパドリー II 白または PVA ベースの褐色オパドリー II が挙げられる。

30

【0118】

いくつかの実施形態では、経口剤形はまた、デンプングリコレート、クロスカルメロースナトリウム、及び／またはそれらの混合物などであるが、これらに限定されない、崩壊剤も含む。いくつかの実施形態では、経口剤形は、3 重量% 以下の崩壊剤、3 重量% 未満の崩壊剤、及び 0.001 重量% 超の崩壊剤、約 2.5 重量% 以下の崩壊剤、2 重量% 以下の崩壊剤、1.5 重量% 以下の崩壊剤、1 重量% 以下の崩壊剤、0.7 重量% 以下の崩壊剤、0.5 重量% 以下の崩壊剤、または 0.3 重量% 以下の崩壊剤を含む。

40

【0119】

いくつかの実施形態では、崩壊剤は、デンプングリコール酸ナトリウムである。いくつかの実施形態では、デンプングリコール酸ナトリウムは、3 重量% 未満で存在する。他の実施形態では、デンプングリコール酸ナトリウムは、約 2 重量% 以下、約 2 重量%、約 1 重量% 以下、約 1 重量%、約 0.7 重量% 以下、約 0.7 重量%、約 0.5 重量% 以下、または約 0.5 重量% で存在する。さらに他の実施形態では、デンプングリコール酸ナトリウムは、約 0.5 重量% ～ 1 重量% で存在する。

50

【0120】

いくつかの実施形態では、経口剤形は、5 mg のサイロシビン、SMCC 50、及び SMCC 90 を含み、SMCC 50 対 SMCC 90 の比は、1 : 6.4 であり、デンプングリコール酸ナトリウムは、約 1 % である。いくつかの実施形態では、経口剤形は、5 mg のサイロシビン、SMCC 50、及び SMCC 90 を含み、SMCC 50 対 SMCC 90 の比は、1 : 6.4 であり、デンプングリコール酸ナトリウムは、約 0.5 % ~ 1.0 % である。いくつかの実施形態では、経口剤形は、5 mg のサイロシビン、SMCC 50、及び SMCC 90 を含み、SMCC 50 対 SMCC 90 の比は、1 : 6.4 であり、デンプングリコール酸ナトリウムは、約 0.5 % である。

【0121】

いくつかの実施形態では、経口剤形は、10 mg のサイロシビン、SMCC 50、及び SMCC 90 を含み、SMCC 50 対 SMCC 90 の比は、1 : 6.4 であり、デンプングリコール酸ナトリウムは、約 1 % である。いくつかの実施形態では、経口剤形は、10 mg のサイロシビン、SMCC 50、及び SMCC 90 を含み、SMCC 50 対 SMCC 90 の比は、1 : 6.4 であり、デンプングリコール酸ナトリウムは、約 0.5 % ~ 1.0 % である。いくつかの実施形態では、経口剤形は、10 mg のサイロシビン、SMCC 50、及び SMCC 90 を含み、SMCC 50 対 SMCC 90 の比は、1 : 6.4 であり、デンプングリコール酸ナトリウムは、約 0.5 % である。

【0122】

いくつかの実施形態では、経口剤形は、25 mg のサイロシビン、SMCC 50、及び SMCC 90 を含み、SMCC 50 対 SMCC 90 の比は、1 : 6.4 であり、デンプングリコール酸ナトリウムは、約 1 % である。いくつかの実施形態では、経口剤形は、25 mg のサイロシビン、SMCC 50、及び SMCC 90 を含み、SMCC 50 対 SMCC 90 の比は、1 : 6.4 であり、デンプングリコール酸ナトリウムは、約 0.5 % ~ 1.0 % である。いくつかの実施形態では、経口剤形は、25 mg のサイロシビン、SMCC 50、及び SMCC 90 を含み、SMCC 50 対 SMCC 90 の比は、1 : 6.4 であり、デンプングリコール酸ナトリウムは、約 0.5 % である。

【0123】

いくつかの実施形態では、医薬に使用するための、多形体 A または多形体 A' の形態での結晶性サイロシビンが提供される。いくつかの実施形態では、医薬に使用するための結晶性サイロシビン多形体 A が提供される。いくつかの実施形態では、医薬に使用するための結晶性サイロシビン多形体 A' が提供される。いくつかの実施形態では、医薬に使用するための高純度結晶性サイロシビン多形体 A が提供される。いくつかの実施形態では、医薬に使用するための高純度結晶性サイロシビン多形体 A' が提供される。

【0124】

あるいは、独立して、結晶性サイロシビンは、水和物 A または多形体 B の形態をとり得る。

【0125】

いくつかの実施形態では、中枢神経障害の治療に使用するための、具体的にではあるが、本質的というわけではなく、多形体 A または多形体 A' の形態である結晶性サイロシビンが提供される。

【0126】

あるいは、独立して、結晶性サイロシビンは、水和物 A または多形体 B の形態をとり得る。

【0127】

いくつかの実施形態では、薬学的製剤は、非経口剤形である。いくつかの実施形態では、薬学的製剤は、経口剤形である。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、錠剤を含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、カプセルを含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、乾燥粉末を含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、溶液を含む。いくつかの実施形態では、2 つ以上の剤形が、実質的に同時に対象に投与される。

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、対象は、1つの錠剤またはカプセルにおいて治療用量全体を投与され得る。いくつかの実施形態では、治療用量は、複数の錠剤またはカプセル間で分割され得る。例えば、25mgの用量について、対象は、25mgのサイロシピンをそれぞれ含む5つの錠剤またはカプセルを投与され得る。あるいは、10mgの用量について、対象に、5mgのサイロシピンをそれぞれ含む2つの錠剤またはカプセルを投与され得る。

【0128】

いくつかの実施形態では、経口剤形は、機能性充填剤を含む。機能性充填剤は、ケイ化微結晶セルロース（SMCC）などであるが、これに限定されない、ケイ化充填剤であり得る。いくつかの実施形態では、経口剤形は、約45～150ミクロンの粒径範囲を有する高い圧縮性グレードのSMCCを含む。異なる粒径範囲を有する2つの機能性充填剤の混合物が、より大きなサイズの粒子を多くした、2つの重量パーセントで使用され得る。

10

【0129】

いくつかの実施形態では、ケイ化微結晶性充填剤は、充填剤の最大30重量%、最大20重量%、最大15重量%またはそれ以下の量で約45～80ミクロンの粒径範囲を有する第1の充填剤と、充填剤の最大70重量%、最大80重量%、最大85重量%、またはそれ以上の量で約90～150ミクロンの粒径範囲を有する第2の充填剤とを含み得る。

【0130】

いくつかの実施形態では、経口剤形は、Prosolv 50などの粒径が約45～80ミクロンのケイ化微結晶セルロース（SMCC 50）、Prosolv 90などの粒径が約90～150ミクロンのケイ化微結晶セルロース（SMCC 90）、またはそれらの混合物を含み得る。他の実施形態では、経口剤形は、SMCC 50及びSMCC 90を含み得る。他の実施形態では、経口剤形は、SMCC 50及びSMCC 90を含み得、SMCC 50対SMCC 90の比は、1：5～1：8重量%である。さらに他の実施形態では、SMCC 50対SMCC 90の比は、1：5～1：7、1：6～1：7、1：6～1：8、または1.7～1.8である。さらに他の実施形態では、SMCC 50対SMCC 90の比は、1：6、1：6.1、1：6.2、1：6.3、1：6.4、1：6.5、1：6.6、1.6.7、1：6.8、1.6.9、または1：7である。製剤は、デンプングリコール酸ナトリウムを含むが、これに限定されない崩壊剤、コロイド状二酸化ケイ素を含むが、これに限定されない流動促進剤、及びフマル酸ステアリルナトリウムを含むが、これに限定されない滑沢剤をさらに含み得るか、または本質的にそれらからなり得る。

20

30

【0131】

いくつかの実施形態では、経口剤形は、3%未満（重量%）、2%未満、または1%以下でデンプングリコール酸ナトリウムなどの崩壊剤を含み得る。

【0132】

いくつかの実施形態では、経口剤形は、5mgのサイロシピン、SMCC 50、及びSMCC 90を含み、SMCC 50対SMCC 90の比は、1：6.4であり、デンプングリコール酸ナトリウムは、約1%である。いくつかの実施形態では、経口剤形は、5mgのサイロシピン、SMCC 50、及びSMCC 90を含み、SMCC 50対SMCC 90の比は、1：6.4であり、デンプングリコール酸ナトリウムは、約0.5%～1.0%である。いくつかの実施形態では、経口剤形は、5mgのサイロシピン、SMCC 50、及びSMCC 90を含み、SMCC 50対SMCC 90の比は、1：6.4であり、デンプングリコール酸ナトリウムは、約0.5%である。

40

【0133】

いくつかの実施形態では、経口剤形は、10mgのサイロシピン、SMCC 50、及びSMCC 90を含み、SMCC 50対SMCC 90の比は、1：6.4であり、デンプングリコール酸ナトリウムは、約1%である。いくつかの実施形態では、経口剤形は、10mgのサイロシピン、SMCC 50、及びSMCC 90を含み、SMCC 50対SMCC 90の比は、1：6.4であり、デンプングリコール酸ナトリウムは、約

50

0.5%～1.0%である。いくつかの実施形態では、経口剤形は、10mgのサイロシビン、SMCC 50、及びSMCC 90を含み、SMCC 50対SMCC 90の比は、1:6.4であり、デンプングリコール酸ナトリウムは、約0.5%である。

【0134】

いくつかの実施形態では、経口剤形は、25mgのサイロシビン、SMCC 50、及びSMCC 90を含み、SMCC 50対SMCC 90の比は、1:6.4であり、デンプングリコール酸ナトリウムは、約1%である。いくつかの実施形態では、経口剤形は、25mgのサイロシビン、SMCC 50、及びSMCC 90を含み、SMCC 50対SMCC 90の比は、1:6.4であり、デンプングリコール酸ナトリウムは、約0.5%～1.0%である。いくつかの実施形態では、経口剤形は、25mgのサイロシビン、SMCC 50、及びSMCC 90を含み、SMCC 50対SMCC 90の比は、1:6.4であり、デンプングリコール酸ナトリウムは、約0.5%である。

10

【0135】

いくつかの実施形態では、経口剤形は、多形体Aの形態の5mgの結晶性サイロシビン、12.5mgのSMCC 50、79.5mgのSMCC 90、1mgのデンプングリコール酸ナトリウム、1mgのコロイド状二酸化ケイ素、及び1mgのフマル酸ステアリルナトリウムを含む。いくつかの実施形態では、錠剤またはカプセルは、多形体Aの形態の5mgの結晶性サイロシビン、12.5mgのSMCC 50、79.5mgのSMCC 90、1mgのデンプングリコール酸ナトリウム、1mgのコロイド状二酸化ケイ素、及び1mgのフマル酸ステアリルナトリウムを含む。

20

【0136】

いくつかの実施形態では、経口剤形は、多形体Aの形態の1mgの結晶性サイロシビン、20.5mgのSMCC 50、75.5mgのSMCC 90、1mgのデンプングリコール酸ナトリウム、1mgのコロイド状二酸化ケイ素、及び1mgのフマル酸ステアリルナトリウムを含む。いくつかの実施形態では、錠剤またはカプセルは、多形体Aの形態の1mgの結晶性サイロシビン、20.5mgのSMCC 50、75.5mgのSMCC 90、1mgのデンプングリコール酸ナトリウム、1mgのコロイド状二酸化ケイ素、及び1mgのフマル酸ステアリルナトリウムを含む。

【0137】

いくつかの実施形態では、錠剤またはカプセルは、1つ以上の賦形剤を含む。非限定的な例示的な賦形剤としては、ケイ化微結晶セルロースを含むが、これに限定されない、微結晶セルロース及びデンプンが挙げられる。

30

【0138】

製剤は、本明細書に開示される多形体だけでなく、任意の形態のサイロシビンを含み得ることに留意すべきである。

【0139】

本明細書で使用される場合、サイロシビンの経口用量は、「非常に低い用量」（約0.045mg/kg以下）、「低い用量」（約0.115～約0.125mg/kg）、「中用量」（約0.115～約0.260mg/kg）、「高用量」（約0.315mg/kg以上）のように分類される。Studerus et al (2011) J Psychopharmacol 25 (11) 1434-1452を参照されたい。

40

【0140】

いくつかの実施形態では、サイロシビンの製剤化用量は、約0.01mg/kg～約1mg/kgを含む。いくつかの実施形態では、ヒト用量（体重60～80kgの成人の場合）は、約0.60mg～約80mgを含む。

【0141】

いくつかの実施形態では、製剤化用量は、約2mg～約50mgの結晶性サイロシビンを含む。いくつかの実施形態では、製剤化用量は、2mg～40mg、2mg～10mg、5mg～30mg、5mg～15mg、または20mg～30mgの結晶性サイロシビンを含む。いくつかの実施形態では、製剤化用量は、約1mg、約5mg、約10mg、ま

50

たは約 25 mg の結晶性サイロシビンを含む。

【0142】

いくつかの実施形態では、製剤化用量は、約 2 mg ～約 50 mg の結晶性サイロシビン多形体 A もしくは多形体 A' またはそれらの混合物を含む。いくつかの実施形態では、製剤化用量は、2 mg ～40 mg、2 mg ～10 mg、5 mg ～30 mg、5 mg ～15 mg、または 20 mg ～30 mg の結晶性サイロシビン多形体 A もしくは多形体 A' またはそれらの混合物を含む。いくつかの実施形態では、製剤化用量は、約 1 mg、約 5 mg、約 10 mg、または約 25 mg の結晶性サイロシビン多形体 A もしくは多形体 A' またはそれらの混合物を含む。いくつかの実施形態では、製剤化用量は、約 5 mg の結晶性サイロシビン多形体 A もしくは多形体 A' またはそれらの混合物を含む。

10

【0143】

いくつかの実施形態では、製剤化用量は、約 2 mg ～約 50 mg の結晶性サイロシビン多形体 A を含む。いくつかの実施形態では、製剤化用量は、2 mg ～40 mg、2 mg ～10 mg、5 mg ～30 mg、5 mg ～15 mg、または 20 mg ～30 mg の結晶性サイロシビン多形体 A を含む。いくつかの実施形態では、製剤化用量は、約 1 mg、約 5 mg、約 10 mg、または約 25 mg の結晶性サイロシビン多形体 A を含む。

【0144】

いくつかの実施形態では、製剤化用量は、約 2 mg ～約 50 mg の結晶性サイロシビン多形体 A' を含む。いくつかの実施形態では、製剤化用量は、2 mg ～40 mg、2 mg ～10 mg、5 mg ～30 mg、5 mg ～15 mg、または 20 mg ～30 mg の結晶性サイロシビン多形体 A' を含む。いくつかの実施形態では、製剤化用量は、約 1 mg、約 5 mg、約 10 mg、または約 25 mg の結晶性サイロシビン多形体 A' を含む。

20

【0145】

いくつかの実施形態では、製剤化用量は、約 2 mg ～約 50 mg の結晶性サイロシビン多形体 B を含む。いくつかの実施形態では、製剤化用量は、2 mg ～40 mg、2 mg ～10 mg、5 mg ～30 mg、5 mg ～15 mg、または 20 mg ～30 mg の結晶性サイロシビン多形体 B を含む。いくつかの実施形態では、製剤化用量は、約 1 mg、約 5 mg、約 10 mg、または約 25 mg の結晶性サイロシビン多形体 B を含む。

【0146】

いくつかの実施形態では、製剤化用量は、約 2 mg ～約 50 mg の結晶性サイロシビン水和物 A を含む。いくつかの実施形態では、製剤化用量は、2 mg ～40 mg、2 mg ～10 mg、5 mg ～30 mg、5 mg ～15 mg、または 20 mg ～30 mg の結晶性サイロシビン水和物 A を含む。いくつかの実施形態では、製剤化用量は、約 1 mg、約 5 mg、約 10 mg、または約 25 mg の結晶性サイロシビン水和物 A を含む。

30

【0147】

投薬量

いくつかの実施形態では、治療有効量のサイロシビンが、対象に投与される。いくつかの実施形態では、対象に投与されるサイロシビンの各用量は、治療有効用量である。

【0148】

いくつかの実施形態では、ある用量のサイロシビンは、約 1 mg ～約 100 mg の範囲内であり得る。例えば、用量は、約 1 mg、約 5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、約 75 mg、約 80 mg、約 85 mg、約 90 mg、約 95 mg、または約 100 mg であってもよい。いくつかの実施形態では、サイロシビンの用量は、約 0.1 mg ～約 100 mg、約 1 mg ～約 50 mg、または約 5 mg ～約 30 mg である。いくつかの実施形態では、サイロシビンの用量は、約 1 mg、約 10 mg、または約 25 mg である。いくつかの実施形態では、サイロシビンの用量は、約 0.001 mg ～約 1 mg の範囲内である。いくつかの実施形態では、サイロシビンの用量は、約 100 mg ～約 250 mg の範囲内である。いくつかの実施形態では、サイロシビンの用量は、約 25 mg である。いくつかの実施形態では、サイロシビンは、

40

50

多形体 A の形態である。

【0149】

いくつかの実施形態では、成人の経口用量は、約 1 mg ～約 40 mg、約 2 mg ～約 30 mg、または約 15 mg ～約 30 mg の結晶性サイロシビン、例えば、約 1 mg、約 5 mg、約 10 mg、または約 25 mg の結晶性サイロシビンを含む。いくつかの実施形態では、成人経口用量は、約 25 mg の結晶性サイロシビンを含む。いくつかの実施形態では、結晶性サイロシビンは、多形体 A の形態である。

【0150】

いくつかの実施形態では、「マイクロ用量」のサイロシビンが、対象に投与される。マイクロ用量は、例えば、約 1.0 mg などの約 0.05 mg ～約 2.5 mg の結晶性サイロシビンを含み得る。マイクロ投薬の場合、レジームは、例えば、毎日の投与、隔日の投与、または毎週の投与の規則的で連続的なレジームを含み得る。そのような投薬は、心理的支援が不在であり得る。

【0151】

いくつかの実施形態では、1 用量のサイロシビンが、対象に投与される。いくつかの実施形態では、複数回用量のサイロシビンが、対象に投与される。例えば、少なくとも 2 つ、少なくとも 3 つ、少なくとも 4 つ、少なくとも 5 つ、少なくとも 6 つ、少なくとも 7 つ、少なくとも 8 つ、少なくとも 9 つ、少なくとも 10、少なくとも 15、少なくとも 20、少なくとも 25、少なくとも 30、または少なくとも 50 の用量のサイロシビンが、対象に投与され得る。いくつかの実施形態では、同じ用量のサイロシビンが、各投与中に対象に投与される。いくつかの実施形態では、異なる用量のサイロシビンが、各投与中に対象に投与される。いくつかの実施形態では、対象に投与されるサイロシビンの用量は、経時的に増加させる。いくつかの実施形態では、対象に投与されるサイロシビンの用量は、経時的に減少する。

【0152】

いくつかの実施形態では、サイロシビンは、治療上有効な間隔で投与される。いくつかの実施形態では、治療上有効な間隔は、約 2 週間、約 3 週間、約 4 週間、約 5 週間、約 6 週間、約 7 週間、約 8 週間、約 9 週間、約 10 週間、約 11 週間、または約 12 週間であり得る。いくつかの実施形態では、治療有効間隔は、約 1 か月、約 3 か月、約 6 か月、または約 12 か月であり得る。いくつかの実施形態では、サイロシビンは、1 日 1 回投与される。いくつかの実施形態では、サイロシビンは、1 週間に少なくとも 1 回、または 1 週間に少なくとも 2 回投与される。いくつかの実施形態では、サイロシビンは、1 か月に少なくとも 1 回、または 1 か月に少なくとも 2 回投与される。いくつかの実施形態では、サイロシビンは、3 か月毎に少なくとも 1 回、6 か月毎に少なくとも 1 回、または 12 か月毎に少なくとも 1 回投与される。

【0153】

いくつかの実施形態では、第 1 の用量及び第 2 の用量のサイロシビンが、対象に投与される。いくつかの実施形態では、第 1 の用量は、約 1 mg であり、第 2 の用量は、約 1 mg である。いくつかの実施形態では、第 1 の用量は、約 10 mg であり、第 2 の用量は、約 10 mg である。いくつかの実施形態では、第 1 の用量は、約 25 mg であり、第 2 の用量は、約 25 mg である。いくつかの実施形態では、第 1 の用量は、約 10 mg であり、第 2 の用量は、約 25 mg である。いくつかの実施形態では、第 1 の用量は、約 25 mg であり、第 2 の用量は、約 10 mg である。いくつかの実施形態では、第 1 の用量は、約 1 mg であり、第 2 の用量は、約 10 mg である。いくつかの実施形態では、第 1 の用量は、約 1 mg であり、第 2 の用量は、約 25 mg である。いくつかの実施形態では、第 1 の用量は、約 10 mg であり、第 2 の用量は、約 1 mg である。いくつかの実施形態では、第 1 の用量は、約 25 mg であり、第 2 の用量は、約 1 mg である。

【0154】

いくつかの実施形態では、第 2 の用量のサイロシビンは、第 1 の用量から約 1 週間後～約 12 週間後に投与される。いくつかの実施形態では、第 2 の用量のサイロシビンは、第 1

の用量から約 1 週間後に投与される。いくつかの実施形態では、第 2 の用量のサイロシピンは、第 1 の用量から約 2 週間後に投与される。いくつかの実施形態では、第 2 の用量のサイロシピンは、第 1 の用量から約 3 週間後に投与される。いくつかの実施形態では、第 2 の用量のサイロシピンは、第 1 の用量から約 4 週間後に投与される。いくつかの実施形態では、第 2 の用量のサイロシピンは、第 1 の用量から約 5 週間後に投与される。いくつかの実施形態では、第 2 の用量のサイロシピンは、第 1 の用量から約 6 週間後に投与される。

【0155】

投与経路

サイロシピンの投与のための例示的なモードとしては、経口、非経口（例えば、静脈内、皮下、皮内、筋肉内〔骨格筋、横隔膜筋、及び／または心筋への投与を含む〕、皮内、胸膜腔内、大脳内、及び関節内）、局所的に（例えば、気道表面を含む、皮膚及び粘膜表面の両方への、及び経皮投与）、吸入（例えば、エアロゾルを介して）、直腸（例えば、座薬を介して）、経粘膜、鼻腔内、頬側（例えば、舌下）、膣内、髄腔内、眼内、経皮、子宮内（または卵内）、リンパ管内、及び直接組織または器官注射（例えば、肝臓、骨格筋、心筋、横隔膜筋、または脳への）が挙げられる。いくつかの実施形態では、サイロシピンが、対象に経口投与される。

【0156】

治療方法

当業者であれば、本明細書に記載の 1 つ以上の適応症の治療のために、サイロシピン、サイロシピンのプロドラッグ、サイロシピンの代謝産物、及び／またはサイロシピンの代謝産物のプロドラッグを投与することを含む治療方法は、本明細書に記載の 1 つ以上の適応症の治療のための薬剤の製造における、サイロシピン、サイロシピンのプロドラッグ、サイロシピンの代謝産物、及び／またはサイロシピンの代謝産物のプロドラッグの使用、ならびに本明細書に記載の 1 つ以上の適応症の治療のための、サイロシピン、サイロシピンのプロドラッグ、サイロシピンの代謝産物、及び／またはサイロシピンの代謝産物のプロドラッグの使用も含むことを理解されたい。

【0157】

いくつかの実施形態では、治療を必要とする対象を治療するための方法は、対象に、治療有効量のサイロシピンを投与することを含む。いくつかの実施形態では、治療を必要とする対象を治療するための方法は、対象に、制御された環境において治療有効量のサイロシピンを投与することを含み、対象は心理的支援を提供される。

【0158】

いくつかの実施形態では、治療を必要とする対象を治療するための方法は、以下のうちの少なくとも 1 つを含む：

（i）対象に、制御された環境において治療有効量のサイロシピンを投与し、対象に心理的支援が提供される、

（ii）対象に、1 つ以上の投与前の心理的支援セッション（複数可）に参加させる、及び／または

（iii）対象に、1 つ以上の投与後の心理的支援セッション（複数可）に参加させる。

【0159】

サイロシピンの投与後、対象は、約 30 分～約 90 分間、薬物の効果を感じない場合がある。いくつかの実施形態では、対象は、約 60 分間、薬物の効果を感じない場合がある。投与後及び効果の発現前のこの期間は、本明細書において、サイロシピンセッションの初期段階と称される。薬物の効果の発現によって特徴付けられる時間は、本明細書において、サイロシピンセッションの早期段階と称される。

【0160】

いくつかの実施形態では、対象は、サイロシピンの投与から約 1.5 時間後～約 3.5 時間後に、サイロシピンの効果のピークを経験する。サイロシピン経験のピークによって特徴付けられる期間は、本明細書において、サイロシピンセッションのピーク段階と称され

10

20

30

40

50

る。

【0161】

いくつかの実施形態では、サイロシビンの効果は、投与から約4時間～約6時間後に実質的に消え去り得る。この期間は、サイロシビンセッションの後期段階と称される。

【0162】

いくつかの実施形態では、非二元的状態（例えば、神秘的経験）、または一体感、無限性、自我消滅、もしくは超越感は、正の臨床転帰と相関する。これらの用語のそれぞれは、自己と他者との間の通常の関係の分解として一般的に定義され得、それによって、対象は、周囲の環境及び／または世界全体に対する一体感及び増加した連帯感を感じ得る。

【0163】

いくつかの実施形態では、回避を示し得る低レベルの感情喚起、関与または知性化の欠如は、いくつかの実施形態では、治療結果の改善がほとんどまたは全くないことと相関し得る。

【0164】

サイロシビンの主観的経験に影響を及ぼし得る要因としては、例えば、(i) 用量、(ii) セッション前の参加者の気持ち、(iii) セッションの設定、(iv) 経験に集中してそれに留まる対象の能力、及び／または(v) サイケデリックスに関する対象のこれまでの経験が挙げられる。これら及び他の要因は、以下で、サイロシビンセッションの治療的利益を最大化する方法と共に、より詳細に説明される。

【0165】

投与前の心理的支援セッション

いくつかの実施形態では、対象は、サイロシビンの投与前の少なくとも1つの心理的支援セッション（「投与前の心理的支援セッション」）に参加する。いくつかの実施形態では、投与前の心理的支援セッションは、サイロシビン投与の約1か月前に行われてもよい。いくつかの実施形態では、投与前の心理的支援セッションは、サイロシビン投与の約2週間前に行われてもよい。いくつかの実施形態では、投与前の心理的支援セッションは、サイロシビン投与の約1週間前に行われてもよい。いくつかの実施形態では、投与前の心理的支援セッションは、サイロシビン投与の約3日前に行われてもよい。いくつかの実施形態では、投与前の心理的支援セッションは、サイロシビン投与の約1日前に行われてもよい。いくつかの実施形態では、投与前の心理的支援セッションは、サイロシビン投与と同じ日に、投与の前に行われてもよい。

【0166】

いくつかの実施形態では、対象は、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、または8つの投与前の心理的支援セッションに参加してもよい。いくつかの実施形態では、対象は、少なくとも2つの投与前の心理的支援セッションに参加してもよい。いくつかの実施形態では、対象は、少なくとも3つの投与前の心理的支援セッションに参加してもよい。いくつかの実施形態では、対象は、投与前の心理的支援セッションに少なくとも週に1回、サイロシビンセッションの前に少なくとも2週間または3週間参加してもよい。いくつかの実施形態では、対象は、サイロシビンセッションの前日に、投与前の心理的支援セッションに追加的に参加してもよい。

【0167】

投与前の心理的支援セッションは、個別のセッションであってよく、対象は、療法士と一対一で会う。いくつかの実施形態では、心理的支援セッションは、グループセッションであってよく、2人以上の対象が、1人の療法士、または2人以上の療法士と会う。いくつかの実施形態では、対象の家族または友人のうちの1人以上が、投与前の心理的支援セッション（複数可）に出席し得る。

【0168】

いくつかの実施形態では、投与前セッションの目的は、(i) 対象と療法士との間の治療的連携を構築すること、(ii) 対象の質問に答え、任意の懸念に対処すること、及び／または(iii) 自己指向型問診及び経験的処理のスキルを示して実際に行うことを含む

10

20

30

40

50

得る。いくつかの実施形態では、投与前心理的支援セッションは、回避及び不安を減少させるための関連する治療技術を実施すること、適切な治療の目的を引き出すこと、信頼関係を構築すること、及び／または治療的連携を構築することによって、考えられるサイロシビン効果の話し合い及び／または投薬セッションのための対象の準備に焦点を合わせる。心理的支援セッションの間、自己指向型問診及び経験的処理のスキルが示され、及び／または実際に行われ得る。

【0169】

いくつかの実施形態では、落ち着きを促進し、及び／または不安を和らげることを目的とした呼吸運動が、示され、及び／または実際に行われ得る。いくつかの実施形態では、呼吸運動は、対象に、全身の呼吸及び／または呼吸に関連する感覚に焦点を合わせるように指示することを含む。例えば、対象は、4カウントで息を吸い、少しの間息を止め、次に8カウントで息を吐き出すように指示され得る。いくつかの実施形態では、療法士及び対象は、サイロシビンセッション中の感情的苦痛の場合に支援する最も有益な方法を話し合ってもよい。いくつかの実施形態では、対象は、サイロシビンの安全性及び作用機序に関する資料へのアクセス（例えば、オンラインアクセス）を与えられる。

10

【0170】

いくつかの実施形態では、投与前の心理的支援セッションは、サイロシビンセッションの治療の目的を構築するのに役立つ。いくつかの実施形態では、対象が、自身の治療の目的を提案する。いくつかの実施形態では、療法士が、治療の目的を対象に提案する。いくつかの実施形態では、対象に、投与前心理的支援セッション中に治療の目的を思い出させる。

20

【0171】

いくつかの実施形態では、療法士は、サイロシビンセッションの前、その間、及び／またはその後に対象をカウンセリングするように訓練される。いくつかの実施形態では、療法士は、メンタルヘルスの訓練を受ける。いくつかの実施形態では、療法士は、臨床心理学者、精神科医、ソーシャルワーカー、医師、または看護師である。いくつかの実施形態では、療法士は、以下の基準を満たす：

- ・カウンセリング及び精神療法のスキルを必要とする分野で、直接的な対象のケアで独立した臨床経験を示す、
- ・停職、職業上の不正行為、もしくは懲戒処分の歴史がない現在の無制限の職業ライセンス及び／または良好な職業的地位、及び／または
- ・新しいアプローチを学び、フィードバックを受けることへの高いレベルの開放性。

30

【0172】

サイロシビンセッション中の心理的支援

治療セッションの間、対象は、1人以上の訓練された療法士の指導を受け得る。サイロシビンセッション中に対象を指導する療法士は、対象の投与前の心理的支援セッション（複数可）と同じ療法士であってもよく、または異なる療法士であってもよい。療法士（複数可）は、必要に応じて、対象に心理的支援を提供することができる。本明細書で使用される場合、「心理的支援」という用語は、対象の安全性を確保し、かつサイロシビンセッションの臨床的有効性を最大化するために、対象のサイロシビンセッション中に療法士がとる任意の措置（複数可）を指す。例えば、心理的支援は、（1）対象の心理的安全性を確保するため、（2）対象の主観的経験が準備で設定された治療的意図の境界内で自然に展開されることを可能にするため、（3）参加者の現在の経験に対する注意及び意識を維持し、それにより、厳しい感情的状態及び個人的記憶の露出及び処理を可能にするため、及び／または（4）厳しい個人的状況、葛藤、及び外傷的経験の解決のための洞察及び解決策を生成するために、療法士によって行われるものであり得る。いくつかの実施形態では、支援は、タッチ療法、言葉の安心、誘導イメージ療法、及び／またはリラクゼーションもしくは呼吸運動の形態であり得る。いくつかの実施形態では、支援は、リマインダー、奨励、または能動的誘導を含み得る。典型的には、対象の固有のプロセスへの最小限の介入及び干渉を可能にするために、1つの手法のみが一度に適用される。

40

50

【0173】

いくつかの実施形態では、サイロシビンセッション中の療法士の主な治療の目的は、（i）極端な不安を最小限に抑えること、及び（ii）自己主導型問診及び経験的処理のスキル及びプロセスを可能にする適切な支援を提供することである。いくつかの実施形態では、療法士は、サイロシビンセッション中に真の存在、忍耐力、好奇心、及び／または開放性を示す。「存在」は、サイロシビンセッションのすべての段階で完全に会うことができ、対象と共におり、常に穏やかさを発揮することを指す。「好奇心」とは、思い込みなしに対象の経験を理解する興味及び意欲を指す。「忍耐力」とは、療法士が、参加者が経験を探求するために必要な時間をかけて、経験を支援または指導するという自然な衝動を制御することなく、参加者を促進することを意味する。「開放性」とは、療法士が認知的及び経験的に開放的な状態を維持する能力であり、対象の心がセッションの展開するコンテンツをどのように独自に演出するかを知る能力を含む。これには、発生する可能性のあるすべての感情及び表情を歓迎することが含まれる。

10

【0174】

いくつかの実施形態では、心理的支援は、好奇心をそそる質問を含み得る。この技法では、対象が異なるレベルの認知及び感情に注意を移し、それを維持するのを助けるために、対象に対する簡潔でありながら詳細な質問が使用される（「それはどのようにあなたを感じさせますか？」）。広範な精神状態にわたり、様々な設定内の適用性のために、好奇心をそそる質問の技法は、典型的には、各対象の経験の質または強度に関係なく、サイロシビンセッション中に安全かつ一貫して使用することができる。

20

【0175】

いくつかの実施形態では、心理的支援のレベルは、対象のサイロシビン経験の様々な段階（例えば、初期段階、早期段階、ピーク段階、及び後期段階）中に変化する。いくつかの実施形態では、心理的支援の種類は、対象のサイロシビン経験の様々な段階（例えば、初期段階、早期段階、ピーク段階、及び後期段階）中に変化する。非二元的、自我消滅または「統合力のある」経験が臨床応答の大きさ及び耐久性と正に相関することが示されているため、いくつかの実施形態では、療法士は、そのような状態に対して特に注意して対処する。

【0176】

いくつかの実施形態では、対象は、対象のサイロシビン経験中に自己感覚の喪失（*compromised sense of self*）を経験し得る。いくつかの実施形態では、この経験は、精神分析の観点から、自我境界の崩壊として解釈され、その結果、自己表現とオブジェクト表現の区別が曖昧になり、一貫性のある全体への自己表現の統合が妨げられる。いくつかの実施形態では、非二元的、自我消滅または「統合力のある」経験は、通常の覚醒意識を定義する自己参照意識の低減があり、「自己」感覚の喪失をもたらす、代わりに、しばしば、感覚的または認知的な理解を超える統合感または「一体感」を特徴とする分割されていない背景意識のみをもたらす、意識の変化した状態を指す。いくつかの実施形態では、非二元的経験は、通常の覚醒意識における主体－客体二分法が、無中心かつ分割されていない統合された背景認識に置き換えられる意識の状態である。いくつかの実施形態では、自我消滅経験は、通常の覚醒意識を定義する自己参照意識の低下があり、「自己」感覚の喪失をもたらす、自発的に生じる意識の状態である。いくつかの実施形態では、統合力のある経験は、感覚または認知的な理解を超える統合感または「一体感」を特徴とする経験である。

30

40

【0177】

サイロシビンセッションの初期及び早期段階では、心理的支援は、重度及び／または長期の不安を低減するために使用され得る。サイロシビン効果の発現前または発現中の不安は、稀ではなく、療法士は、対象が自力で継続するのに十分に快適になるまで、そのような不安期間を通じて対象を認識し、積極的に管理するように特別に訓練され得る。いくつかの実施形態では、療法士は、対象がリラックスして緊急の経験に開放されることを奨励する以外に、知覚障害の解釈を提供すること、または特定の画像または記憶に向かって対象

50

を誘導することなく、対象の不安感を検証する。例えば、いくつかの実施形態では、療法士は、グラウンディング運動を使用して不安を緩和するのに役立ち得る。そのような運動では、対象は、ベッド／ソファ、地面、または他の物体に触れるときに、周囲の音、または皮膚上の感覚に注意を払うように奨励され得る。

【0178】

サイロシビンセッションの初期段階及び早期段階では、療法士は、対象に横になること、リラクゼーション及び呼吸運動を練習すること、及び／または落ち着く音楽を聴くことを奨励し得る。いくつかの実施形態では、療法士は、治療セッションの意図を対象に思い出させ得る。例えば、療法士は、対象に、「気分が良くなった、または回復したときに感じるものは何ですか？」または任意の数の同様の質問を尋ねることができる。このようなリマインダーは、サイロシビン効果の発現前または発現時に、サイロシビンセッション中の主観的経験の暗黙の方向性を提供する。いくつかの実施形態では、療法士は、このセッション中の彼らの主要なタスクが、セッション後に療法士と話し合うことができる新しくかつ興味深い経験を、単純に収集することであることを、対象に思い起こさせることができる。療法士は、参加者に、サイロシビン療法の目的と、経験的処理の役割、すなわち、参加者が発生したものには何にでも開放的であり、かつ好奇心を持つことを可能にすること、ならびに参加者にとって以前は知られていなかった思考及び感情に出会うことの役割と、を思い起こさせることができる。いくつかの実施形態では、療法士は、このプロセスが、サイケデリックな経験を気にせず、それへの意欲的な受動性を本質的に必要とすることを強調する。

10

20

【0179】

急性の行動の開始中に、対象は、視覚、聴覚、または嗅覚モードの知覚的变化、及び一連の異常な身体的感覚を経験し得る。これらの経験は、不安を引き起こし得る。いくつかの実施形態では、療法士は、安心できる「腕組み (arm holding)」を行い得る。ここでは、対象の要請に応じて、療法士が、対象の手首、腕、手、または肩に手を置き、この段階で対象が安心できるようにする。この訓練は、投与前の心理的支援セッションで以前に行われている場合がある。

【0180】

いくつかの実施形態では、療法士は、対象に、Mind fold目隠しシェードなどのアイマスクを着用することを奨励してもよい。いくつかの実施形態では、療法士は、対象に、サイロシビンの効果の発現の前、その間、またはその後にアイマスクを着用することを奨励する。

30

【0181】

いくつかの実施形態では、療法士は、対象にヘッドフォンを装着し、音楽を聴くことを奨励し得る。いくつかの実施形態では、ヘッドフォンは、外部ノイズを低減する（例えば、「ノイズキャンセリング」ヘッドフォン）。いくつかの実施形態では、音楽は、インストルメンタル（例えば、クラシック）音楽などの穏やかな音楽である。いくつかの実施形態では、音楽は、自然音及び／または移動する水の音（例えば、海洋音）を含む。いくつかの実施形態では、音楽は、等時性の音を含む。いくつかの実施形態では、音楽は、沈黙の時間を含む。いくつかの実施形態では、音楽は、感情的に喚起される。いくつかの実施形態では、音楽は、典型的な高用量サイロシビンセッション：初期段階、早期段階、ピーク段階、及び後期段階の薬力学を反映するプレイリストを含む。いくつかの実施形態では、音楽を聴くことは、対象が自身の内部経験に焦点を当てるのに役立つ。

40

【0182】

長期的な不安または苦痛の場合、いくつかの実施形態では、療法士は、経験を解釈もしくは判断することなく、またはアドバイスを与えることなく、そのような経験を通じて参加者を積極的に誘導し得る。参加者が快適になったら、療法士は、再び内観に触れるように促すことができる。

【0183】

サイロシビンセッションのピーク及び後期段階中に、療法士は、対象に、困難なものを含

50

む自分の経験に向き合い、探求することを奨励することができる。療法士は、対象の個人的な課題及び葛藤について異なる視点を開発し、独自の解決策を生み出すために、自己主導型問診及び経験的処理に参加するように導くことができる。このような自己生成された洞察は、感情的な解決のためだけでなく、対象に自信を与える。

【0184】

本明細書で使用される場合、「自己主導型問診」という用語は、内部状態に注意を向けることを指す。対象は、前景及び背景の思考、感情、ならびに身体的感覚を含む、瞬時的現在の経験について好奇心を持つことが奨励されている。準備及び統合の段階中、この問診は、内部状態に注意を向けるのに役立つ具体的かつ詳細な質問をすることを意味し得る。しかしながら、薬物行動の期間中、問診は、単に内面的な経験に対して開放的な態度を意味し得る。

10

【0185】

本明細書で使用される場合、「経験的処理」は、参加者が自己主導的問診(enquiry)を通じて認識される経験に対して完全な注意を維持する能力を指す。これには、違和感が軽減または解決されるまで、不快または困難な思考、感情(feeling)、感覚もしくは感情(emotion)であっても、一緒にいる及び／または移動し、進む、意欲及び能力が含まれる。

【0186】

いくつかの実施形態では、療法士は、トランス診断療法を用いる。いくつかの実施形態では、トランス診断療法は、メソッド・オブ・レベル(MOL)療法である。なおさらなる実施形態では、MOL療法は、自己主導型問診及び経験的処理を含む。典型的には、MOLは、対象が異なるレベルの認知及び感情に注意を移し、それを維持するのを助けるために、簡潔だが詳細で好奇心をそそる質問を使用する(Carey, 2006, Carey, Mansell & Tai, 2015)。MOL内の強調は、症状だけではなく、対象の基礎的苦痛を特定して対処することである。かかるMOL関連方法及び技術には、以下を含むことができる。(1)自己主導型問診—内部状態に注意を向けること。参加者は、前景及び背景の思考、感情、及び身体的感覚を含む、現在の瞬間の経験について好奇心を持つことが奨励されており、準備及び統合の段階では、そのような問診は、内部状態に注意を向けるのに役立つ具体的かつ詳細な質問をすることを意味することができるが、いくつかの実施形態では、薬物作用の期間中、問診は、内面的な経験に対する開放性の態度を指すことができる。(2)経験的処理—経験に持続的に焦点を当て、参加者が自己主導型問診を通じて意識に達する経験に完全な注意を維持する能力を指す。これには、違和感が軽減または解決されるまで、不快または困難な思考、感情(feeling)、感覚もしくは感情(emotion)であっても、一緒にいる及び／または移動し、進む、意欲及び能力が含まれる。

20

30

【0187】

いくつかの実施形態では、心理的支援は、マインドフルネススペース療法またはCBT認知行動療法(CBT)を含む。いくつかの実施形態では、心理学的支持は、知覚制御理論と呼ばれるヒト行動の機能理論によって提供される。

【0188】

時折、対象は、新たな経験を避けたり、自分の心の異常な状態に対する認知制御を取り戻そうとしたりする間、気持ちを紛らわせようとする。そのような気晴らしは、異なる形態をとり得る。例えば、対象は、会話をしたり、自分の経験、展望、または洞察を詳細に説明したりするのは時期尚早かもしれない。これが起こると、療法士は、できるだけ沈黙を保つことを目指し、それによって対象及びその内面的な経験が、サイロシビンセッションの経過を指示することを可能にすることができる。いくつかの実施形態では、療法士は、特に参加者が療法士を会話に参与させる場合に、現在の経験に注目し続けるように対象を奨励するために、プロンプトと対になった能動的な聴取スキルを使用してもよい。別の例では、対象が、トイレに行くか、水を飲むように求める場合がある。そのような要求の突然の緊急性の特徴は、彼らが本当に新たな材料を回避しようとしていることを示唆し得る

40

50

。そのような場合には、療法士は、単に注意を再度向けることによって、対象に経験に留まることを奨励することができる。例えば、療法士は、次のようなことを言うことができる。「この音楽の終わりにトイレ休憩をとみましょう」または「まもなく水をお配りします。アイマスクを元に戻して、数分間リラックスしてみませんか？」対象が困難な経験を避けようとしている場合、その提案に耳を傾けてリラックスする場合がある。

【0189】

いくつかの実施形態では、経験に関与している間の揺れ、ストレッチ、またはダンスなどの自発運動は、その運動が経験から気持ちを紛らわせる方法であると思われない場合を除き、受け入れられ、しばしば奨励される。いくつかの実施形態では、対象が、動き続けることが多い場合、定期的に横たわる位置に戻り、内側に積極的に焦点を合わせるための合図を提供してもよい。

10

【0190】

療法士は、対象の経験の性質または内容について理解する、支持する、または意見を持つ必要はないが、療法士は、それらを検証し、その異常な内容に基づいていかなる経験も否定または病理化することなく、対象自身のそれらに対する見解に対する開放性を伝えることができる。これらの経験は、個人の物語で識別を超えた視点を対象に提供するかもしれない。いくつかの実施形態では、療法士は、対象の経験のうちの1つ以上を検証する。いくつかの実施形態では、経験の検証は、単に経験を開く勇気、及び任意の経験がセッションの意図に役立つ可能性を認めることを意味する。

【0191】

20

いくつかの実施形態では、療法士は、サイロシビンの投与直後、約4～8時間、心理的支援を提供する。いくつかの実施形態では、療法士は、対象を落ち着かせる及び／または対象の注意を集中させるために誘導イメージ療法及び／または呼吸運動を使用する。いくつかの実施形態では、療法士は、対象の手、腕、または肩に触れる。いくつかの実施形態では、療法士は、以下のうちの1つ以上を行うように対象をカウンセリングする：（1）不安の感情を受け入れること、（2）経験を自然に展開させること、（3）経験に対する心理的抵抗を避けること、（4）リラックスすること、及び／または（5）対象自身の精神空間を探索すること。

【0192】

いくつかの実施形態では、療法士は、対象との会話を開始することを回避するが、対象が会話を開始する場合、応答する。典型的には、積極的介入は、治療経験中に最小限にとどめる。いくつかの実施形態では、対象は、自身の心的空間を探索することを奨励され、単純な誘導イメージ療法がリラクゼーションを支援するために使用され得る。「誘導イメージ療法」とは、対象に場面を想像してもらうための演習を指す（例えば、「場面、おそらく風景を思い描き、どこにいるかを教えてください」、「自分にとって安全だと感じる場所を想像してください」）。

30

【0193】

投与後の心理的支援セッション

いくつかの実施形態では、対象は、その治療者との投与後の統合セッションに参加するように奨励され得る。統合は、治療的文脈の中でサイケデリックな経験を処理または具体化することを伴うプロセスである。このプロセスは、最初に、対象がサイロシビンセッションからの任意の経験を言葉で言い、振り返り、療法士と率直に話し合うことから始まる。サイロシビン経験の統合に成功すると、感情的な変化に対応し、経験を新しい洞察、視点、及びその後の対象の生活の質のために使用することができる新しい行動に変換することを含む。新しい視点は、次いで、参加者の現在の知識または価値観に影響を与え、認知、感情、行動、身体的経験に関連する新しい方法につながり得る。

40

【0194】

いくつかの実施形態では、統合セッションを通じて療法士によって使用される目標及び支援方法は、対象によって調査される主観的経験の強度または内容に関係なく、一貫性を維持すべきである。それにもかかわらず、療法士が使用する支援方法は、対象が直面した

50

かもしれないすべての経験に対応するべきである。

【0195】

統合プロセスは、療法士とのセッションに限定されるべきものではなく、クリニックでの来院を超えて展開し続ける可能性が高いプロセスである。療法士は、参加者がプロセスをさらに促進するのに役立つように、自然、運動、または創造的な表現に時間を費やすなどの方法を使用することを奨励し得る。対象は、友人、家族、及び／または支援ネットワークと経験について話し合うことも奨励され得る。統合セッションの役割は、すべての経験を網羅して取り組むことではなく、情報を安全に経験的に処理する能力を構築することによって参加者に力を与えることである。これにより、参加者は、治療来院以外でも、自己主導的な統合を継続することができる。

10

【0196】

いくつかの実施形態では、対象は、サイロシビンの投与後に、少なくとも1つの心理学的支援セッション（「投与後の心理学的支援セッション」）に参加する。いくつかの実施形態では、投与後の心理的支援セッションは、サイロシビンの効果が実質的に消え去った後、サイロシビンセッションと同じ日に行われ得る。いくつかの実施形態では、投与後の心理的支援セッションは、サイロシビンセッションの翌日に行われ得る。いくつかの実施形態では、投与後の心理的支援セッションは、サイロシビンセッションの2日後に行われ得る。いくつかの実施形態では、投与後の心理的支援セッションは、サイロシビンセッションの3日後に行われ得る。いくつかの実施形態では、投与後の心理的支援セッションは、サイロシビンセッションの約1週間後に行われ得る。いくつかの実施形態では、投与後の心理的支援セッションは、サイロシビンセッションの約2週間後に行われ得る。いくつかの実施形態では、投与後の心理的支援セッションは、サイロシビンセッションの約1か月後に行われ得る。いくつかの実施形態では、投与後の心理的支援セッションは、サイロシビンセッションの約3か月後に行われ得る。いくつかの実施形態では、投与後の心理的支援セッションは、サイロシビンセッションの約6か月後に行われ得る。いくつかの実施形態では、投与後の心理的支援セッションは、サイロシビンセッションの約12か月後に行われ得る。

20

【0197】

いくつかの実施形態では、対象は、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、または8つの投与後の心理的支援セッションに参加してもよい。いくつかの実施形態では、対象は、少なくとも2つ、または少なくとも3つの投与後心理的支援セッションに参加してもよい。

30

【0198】

投与後の心理的支援セッションは、個別のセッションであってよく、対象は、療法士と一対一で会う。いくつかの実施形態では、心理的支援セッションは、グループセッションであってよく、2人以上の対象が、1人の療法士、または2人以上の療法士と会う。いくつかの実施形態では、対象の家族または友人のうちの1つ以上が、投与後の心理支援セッション（複数可）に出席し得る。

【0199】

いくつかの実施形態では、投与後の心理的支援セッションは、サイロシビン経験の統合に焦点を合わせ得る。統合には、治療上の文脈においてサイケデリックな経験を処理することが含まれ得る。統合は、経験の心理学的及び体細胞学的処理、ならびに成長、治療、及び／または幸福を目的とする対象の生活に対する洞察の成功した同化を含み得る。統合セッションでは、対象が、サイロシビンセッション中に自分の経験について話し合い、振り返ることが奨励され得る。いくつかの実施形態では、統合は、語の選択、声のトーン、ジェスチャー、及び／または特定の身体活動（ヨガ、運動、ボディワークなど）などの、サイロシビン経験の外部表現を含み得る。いくつかの実施形態では、統合は、例えば、詩、芸術、音楽／歌唱、ダンス、書き込み、または描画を通じて、サイロシビン経験中に得られたあらゆる洞察または経験を創造的に表現することを含む。

40

【0200】

50

いくつかの実施形態では、対象は、対象がサイロシビンセッション中に受けた思考及び感情の両方を熟考すること、ならびにそれらの考え及び感情を、それらの教訓を記憶し、将来に統合し続けるためのツールとして役立ち得る具体的な形態に表現することを奨励され得る。いくつかの実施形態では、対象は、サイロシビンセッションの感情認知的及び物理的経験の範囲を認識及び接続すること、及びそれらを対象の生活状況における現在の経験に関連付けることを奨励され得る。これは、例えば、最初に療法士と、及びおそらく後に家族、友人、及び支援サークルと話し合うことによって達成され得る。統合は、新しい洞察が生成され、統合されるにつれて、感情状態の変化に対応するのに役立つ。前景及び背景の思考と感情の間で振動する注意を通じてさらに探索すると、そのような洞察は、視点または行動の自然かつ努力を要しない変化につながり得る。いくつかの実施形態では、統合プロセスは、療法士との初期の統合会議に限定されず、日常生活における参加者自身の処理及び行動を通じて自発的に展開され続ける。

10

【0201】

低強度経験の場合、統合プロセスは、リラクゼーション及び内省の時間の間に出現した心的内容に焦点を合わせ得る。これには、失望感、怒り、安心感など、目立たない経験があったかもしれないことへの反応も含まれる。

【0202】

遠隔で提供される心理的支援

いくつかの実施形態では、心理的支援は、対象に遠隔的に提供され得る。例えば、心理的支援を提供する療法士は、対象と同じ部屋、同じ建物、または同じ施設にいらなくてもよい。遠隔心理学的支援は、例えば、電話（すなわち、音声通話）、ビデオ通話もしくはビデオ会議、テキスト、または電子メールによって提供され得る。

20

【0203】

いくつかの実施形態では、投与前の療法セッションは、遠隔で行われる。いくつかの実施形態では、投与後の療法セッション（例えば、統合セッション）は、遠隔で行われる。

【0204】

いくつかの実施形態では、心理的支援は、対象のサイロシビンセッション中に遠隔で提供される。例えば、いくつかの実施形態では、対象は、自宅でサイロシビンを服用し、療法士は、対象が薬物を服用した後少なくとも4～8時間、音声通話、ビデオ通話、テキスト、電子メールなどによる心理的支援を提供する。いくつかの実施形態では、対象は、本明細書に記載される投与施設においてサイロシビンを服用し、療法士は、対象への心理的支援を提供し、療法士は、対象が薬物を服用した後少なくとも4～8時間、音声通話、ビデオ通話、テキスト、電子メールなどによる心理的支援を提供する。

30

【0205】

いくつかの実施形態では、遠隔心理的支援は、デジタルまたは電子システムを使用して対象に提供される。いくつかの実施形態では、デジタルまたは電子システムは、以下の特徴のうちの1つ以上を含み得る。

- ・デジタルまたは電子システムは、患者を「バーチャル来院」のために1人以上の療法士または医師と安全に接続する。これらのバーチャル来院は、入門的または日常的であり得る。

40

- ・デジタルまたは電子システムにより、対象が、サイロシビンベースの臨床試験、またはサイロシビンベースの心理的支援セッションの資格、予備資格、または登録することが可能である。

- ・デジタルまたは電子システムは、療法士及び／または医師が対象を管理し、患者と対話するのを助けるように設定されている。例えば、電子システムは、療法士が対象と文書を共有するか、セッションに関するメモを残すか、または将来のセッションをスケジュールに入れることを可能にし得る。

- ・デジタルまたは電子システムは、危機介入に対する警告を提供するように設定されている。例えば、デジタルまたは電子システムは、対象が不安を感じている場合、またはそうでなければ療法士と緊急に話す必要がある場合、対象が療法士に接触することを可能にし

50

得る。

・デジタルまたは電子システムは、対象が療法士及び／または医師を訪問する準備をするのに役立つように設定されている。例えば、デジタルまたは電子システムは、サイロシビン、治療プロトコルなどに関する情報を含み得る。

・デジタルまたは電子システムは、療法士が対象のサイロシビンセッション中に心理的支援を提供することを可能にするように設定されている。例えば、システムは、ビデオ通話またはチャット機能を含み得る。

・デジタルまたは電子システムは、療法士が投与後のセッション（例えば、統合セッション）中に心理的支援を提供することを可能にするように設定されている。

・デジタルまたは電子システムは、治療レジメンまたは目標への対象の順守を追跡するように設定されている。

・デジタルまたは電子システムは、対象における1つ以上の臨床エンドポイントを評価するように設定されている。例えば、システムは、対象が完了するための1つ以上の質問票または課題を含み得る。結果は、対象の医師及び／または療法士に利用可能であり得る。

【0206】

いくつかの実施形態では、デジタルまたは電子システムは、携帯電話またはコンピュータ上で使用するための「アプリ」である。いくつかの実施形態では、デジタルまたは電子システムは、ウェブサイトである。いくつかの実施形態では、デジタルまたは電子システムは、対象と療法士との間のリアルタイムの通信を可能にする「チャット」機能を含む。いくつかの実施形態では、ウェブサイトは、療法士がビデオ通信を使用して対象と通信することを可能にするビデオ通話機能を備える。いくつかの実施形態では、デジタルまたは電子システムは、単一の療法士が、1人以上の対象に同時にまたは同時期に心理的支援を提供することを可能にするように設定されている。

【0207】

いくつかの実施形態では、心理的支援セッションは、事前に録音され（例えば、音声またはビデオ録画）、デジタルまたは電子システムを介して対象の都合で使用するために対象に提供され得る。

【0208】

管理施設、「セットとセッティング」

本明細書で使用される場合、「セットとセッティング」という用語は、対象の見方（「セット」）ならびにユーザがサイロシビンセッションを有する身体的及び社会的な環境（「セッティング」）を指す。いくつかの実施形態では、サイロシビンは、特定のセットとセッティングにおいて投与され得る。いくつかの実施形態では、セットとセッティングは、可能な範囲内で、サイロシビンセッションの治療上の利益を最大化するように制御される。

【0209】

いくつかの実施形態では、サイロシビンは、サイロシビン投与のために具体的に設計された施設においてによって投与される。対象が安全かつ快適であると感じる施設における対象へのサイロシビンの投与は、対象の不安を和らげるのに役立ち得、最大限の臨床的利益を促進し得る。サイロシビンは、例えば、対象の自宅または臨床施設で対象に投与してもよい。

【0210】

いくつかの実施形態では、サイロシビンは、実質的に非臨床的な外観を有する施設（例えば、部屋）において対象に投与される。例えば、サイロシビンは、柔らかい家具（例えば、フラシ天張りのソファ、椅子、もしくは枕）及び／または植物を備える部屋において投与することができる。いくつかの実施形態では、部屋は、落ち着いた色（例えば、灰色、鈍色、または不飽和色）を使用して装飾され得る。いくつかの実施形態では、部屋内の光は、薄暗くされ、及び／または光レベルは、比較的強く保たれるか、または調整される。いくつかの実施形態では、室内照明は、強度及び／または色について調整される。いくつかの実施形態では、仮想現実または拡張現実システム（例えば、ビジュアル／グラフィカ

10

20

30

40

50

ル及び聴覚出力を有するコンピュータ)が、使用される。いくつかの実施形態では、部屋は、音響システム、例えば、高解像度の音響システムを備える。いくつかの実施形態では、音響システムは、同時の周囲及びイヤホンの聴取を可能にすることができる。いくつかの実施形態では、対象は、有意義な写真または物体を投与室に持ち込み得る。

【0211】

いくつかの実施形態では、部屋は、ソファを備える。いくつかの実施形態では、部屋は、ベッドを備える。いくつかの実施形態では、部屋は、2、3、4、5、6、7、8、9、または10のソファまたはベッドなどの1つを超えるソファまたはベッドを備える。いくつかの実施形態では、対象は、サイロシビンの投与の直後に、約4〜8時間、またはそのかなりの割合でソファまたはベッドに座るか、またはそれに横たわる。いくつかの実施形態では、対象は、サイロシビンの投与直後に、約4〜8時間、またはそのかなりの割合で音楽を聴く。いくつかの実施形態では、対象は、サイロシビンの投与の直後に、約4〜8時間、またはそのかなりの割合でアイマスクを着用する。いくつかの実施形態では、対象は、加重ブランケットが提供される。

10

【0212】

いくつかの実施形態では、各対象は、サイロシビンセッション中に1人の療法士の指導を受ける。いくつかの実施形態では、各対象は、2人の療法士、3人の療法士、4人の療法士、または5人の療法士などの、サイロシビンセッション中に1人を超える療法士の指導を受ける。いくつかの実施形態では、1人の療法士は、複数の対象を有し、各対象は、サイロシビンセッションに参加している。例えば、1人の療法士が、2人、3人、4人、5人、6人、7人、8人、9人、または10人の対象を指導することができる。

20

【0213】

本開示の実施形態は、様々な経頭蓋磁気刺激(TMS)方法及びプロトコル、例えば、1つ以上の投薬(複数可)の前または後、バイオフィードバック装置などを含む、投薬/投与を伴う追加のツール及び/または技術(複数可)の使用を含む。

【0214】

いくつかの実施形態は、デジタルヘルスプロダクトまたはデジタルソリューションと共に使用することができる。本開示の教示は、かかるデジタルヘルスプロダクト及び/または関連するデジタルバイオマーカーを、前治療、治療中、及び/または治療後の患者のモニタリング及び管理のための診断及び/または予後評価ツールとして利用することを含む。デジタルバイオマーカーは、非限定的な例として、電話/電子メール/テキストの数及び/または時間、テキスト通信における単語の長さ、使用されるジェスチャー(タップ、スワイプ、またはその他)、ジャイロスコープから派生した情報、例えば、電話の向き、電話の加速度、キーストロークパターン、GPSからの位置から派生した情報、顔の表情及び/またはマイクロ表現、音声もしくはボーカルマーカー、自然言語処理、ソーシャルメディア使用、睡眠パターン、使用もしくは使用されていない特定の単語もしくは絵文字、及び/または同様のものを含み得る。例えば、一実施形態では、デジタルヘルスプロダクトは、コンプライアンスの追跡として、投薬量及び/または投薬頻度、再投薬の必要性の指標、再投薬量、警報または警告を決定するために利用され得る。

30

【0215】

いくつかの実施形態では、治療方法は、対象または患者に対してクリアランス時間を提供することを含むことができ、そのような1つ以上の薬剤は、対象/患者の系に存在しないか、またはそれから実質的に除去される。例えば、治療方法は、投与時に、対象が、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、選択的ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、三環式抗うつ剤、モノアミン酸化酵素阻害剤及び/または抗精神病薬などの他のセロトニン剤を服用していないように構成することができる。いくつかの実施形態では、治療方法は、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、選択的ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、三環式抗うつ剤、及び/またはモノアミン酸化酵素阻害剤を含むがこれらに限定されない1つ以上の薬剤と同時に治療することを含む。いくつかの実施形態では、本方法は、対象または患者が、例えば、サイロシビンを受容する前、その直前、及び/または同時の期間中、ベンゾジ

40

50

アゼピン類、カンナビジオール（CBD）及び／または他のカンナビノイド類（例えば、THC（テトラヒドロカンナビノール）、THCA（テトラヒドロカンナビノール酸）、CBD（カンナビジオール）、CBDA（カンナビジオール酸）、CBN（カンナビノール）、CBG（カンナビゲロール）、CBC（カンナビクロメン）、CBL（カンナビシクロル）、CBV（カンナビバリン）、THCV（テトラヒドロカンナビバリン）、CBDV（カンナビジバリン）、CBCV（カンナビクロメバリン）、CBGV（カンナビゲロバリン）、CBGM（カンナビゲロールモノメチルエーテル）、CBE（カンナビエルソイン）、CBT（カンナビシトラン）、及び／または同様のもの）マグネシウム、レボメフォルリク酸を含むがこれらに限定されない、併用化合物または薬物を服用するような治療を含む。

10

【0216】

いくつかの実施形態では、本方法は、対象が1つ以上の薬物を服用していない、特に、開示されるサイロシビン化合物の投与の少なくとも2日間、少なくとも3日間、少なくとも4日間、少なくとも5日間、少なくとも6日間、少なくとも1週間、少なくとも2週間、3週間、または4週間前に1つ以上のセロトニン作動性薬物を服用していないような治療を含む。

【0217】

いくつかの実施形態では、方法及び／または治療は、比較的大きな単回用量または複数回用量（数日～数週間間隔で与えられる）の投与前及び／または投与後の準知覚投薬（例えば、3mg未満、2.5mg、2mg、1.5mg、1mg、0.9mg、0.8mg、0.7mg、0.6mg、0.5mg、0.4mg、0.3mg、0.2mg、または0.1mgの用量）を含むことができ、比較的大きな単回用量または複数回用量は、5mg以上、10mg以上、15mg以上、20mg以上、25mg以上、30mg以上、35mg以上、40mg以上、45mg以上、50mg以上のうちの1つ以上である。

20

【0218】

本開示の実施形態は、例えば、サイロシビンによる治療前、治療中及び／または治療後に患者管理のための診断及び／または予後ツールとしてのデジタルバイオマーカーを利用する方法を含み、デジタルバイオマーカーは、実行機能、認知制御、作業記憶、処理速度、及び／または感情価に関連する1つ以上のバイオマーカーである。

【0219】

いくつかの実施形態では、デジタルバイオマーカーは、スワイプ、タップ、及び他のタッチスクリーン活動などのスマートフォン使用におけるパターンから特定され、非限定的な例として、以下のうちの1つ以上に開示されるものを含め、認知及び気分などの主体状態の測定値を提供するように科学的に検証され得、これらの各々は、あらゆる目的のために参照により本明細書に明示的に組み込まれる：US2017/0086727、US2017/0258382、US2017/0258383、US2017/0287348、US10/148534、US97/37759、及び／またはUS10/231651。

30

【0220】

治療前、治療中、及び／または治療後の患者管理のための診断及び／または予後ツールとして機能し得るバイオマーカーは、以下、電話／電子メール／テキストの数及び／または時間、テキスト通信における単語の長さ、使用されたジェスチャー（タップ、スワイプ、またはその他）、ジャイロスコープから得られた情報、例えば、電話の向き、電話の加速度、キーストロークパターン、GPSからの位置から得られた情報、顔の表情及び／またはマイクロ表現、音声もしくはボーカルマーカー、自然言語処理、ソーシャルメディア使用、睡眠パターン、使用もしくは使用されていない特定の単語もしくは絵文字、及び／または同様のもののうちの1つ以上を使用して識別され得る。いくつかの実施形態では、健康コンポーネント及び／または接続された生体モニター及び／またはスマートデバイス／ウェアラブルは、診断及び／または予後出力において使用される情報を収集するために利用され得る。例えば、いくつかの実施形態では、心拍数モニターまたは同様のデバイスは

40

50

、対象のデータを収集することができ、心拍数変動（例えば、US10058253に開示され、この全体が参照により本明細書に組み込まれる）が、対象の現在の感情状態、感情状態の相対的な変化などに関連する測定基準を評価／決定するために使用することができ、これは、新しいまたは後続の治療計画を決定する、治療計画を調整するなどに使用することができる。

【0221】

本開示のさらなる態様に従い、中枢神経系障害の治療前、治療中、及び／または治療後の対象を評価して、サイロシビン治療またはさらなるサイロシビン治療を提供するかどうかを判定する方法であって、実行機能、認知制御、作業記憶、処理速度、及び感情価に関連する1つ以上のバイオマーカーをモニタリングすることと、転帰に基づいて治療を決定することと、を含む、方法が提供される。この方法は、初めてまたはその後サイロシビンを投与するステップをさらに含むことができる。

10

【0222】

いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、スワイプ、タップ、及び他のタッチスクリーン活動などのスマートフォン使用におけるパターンから特定され、認知及び気分の測定値を提供するように科学的に検証される。例えば、いくつかの例では、パターンは、以下、電話／電子メール／テキストの数及び／または時間、テキスト通信における単語の長さ、使用されたジェスチャー（タップ、スワイプ、またはその他）、ジャイロスコープから得られた情報、例えば、電話の向き、電話の加速度、キーストロークパターン、GPSからの位置から得られた情報、顔の表情及び／またはマイクロ表現、音声もしくはボーカルマーカ、自然言語処理、ソーシャルメディア使用、睡眠パターン、使用もしくは使用されていない特定の単語もしくは絵文字、及び／または同様のもののうちの1つ以上を使用して識別され得る。

20

【0223】

実施形態は、中枢神経系障害の治療前、治療中、及び／または治療後の対象を評価して、サイロシビン治療またはさらなるサイロシビン治療を提供するかどうかを判定する方法であって、実行機能、認知制御、作業記憶、処理速度、及び感情価に関連する1つ以上のバイオマーカーをモニタリングすることと、転帰に基づいて治療を決定することと、を含む、この方法は、サイロシビンを初めてまたはその後投与することをさらに含む得る。

【0224】

いくつかの実施形態では、本開示は、2人以上の対象を治療することを提供し、この方法は、各対象に、治療有効用量のサイロシビンを同時にまたは実質的に同じ時間に投与する（例えば、互いに数分以内、互いに5、10、15、20、25、または30分以内に投与する）ことを含み、各対象は、治療を受けている他の対象も認識している。いくつかの実施形態では、対象は、同じ部屋にいる。いくつかの実施形態では、対象は、異なる部屋にいる。

30

【0225】

いくつかの実施形態では、本開示は、対象を治療する方法であって、対象に、治療有効用量のサイロシビンを投与することと、仮想現実／没入型仮想現実感デジタルツールを提供することと、を含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、部屋内の光は、薄暗くされ、及び／または光レベルは、比較的強く保たれるか、または調整される。いくつかの実施形態では、暗くされた眼鏡またはアイシェードが、提供される。いくつかの実施形態では、室内照明は、強度及び／または色について調整される。いくつかの実施形態では、仮想現実または拡張現実システム（例えば、ビジュアル／グラフィカル及び聴覚出力を有するコンピュータ）が、使用される。

40

【0226】

対象

いくつかの実施形態では、対象は、男性である。いくつかの実施形態では、対象は、女性である。いくつかの実施形態では、女性対象は、妊娠中または産後である。いくつかの実施形態では、対象は、抗うつ剤または抗てんかん薬などの医薬品の使用を減少または排除

50

することを試みている。いくつかの実施形態では、対象は、妊娠する前、手術もしくは他の医療処置を受ける前、または異なる医薬品の使用を開始する前に、医薬品の使用を減少または排除しようとしている。

【0227】

対象は、老年対象、小児対象、10代の対象、若年成人の対象、または中年の対象であり得る。いくつかの実施形態では、対象は、約18歳未満である。いくつかの実施形態では、対象は、少なくとも約18歳である。いくつかの実施形態では、対象は、約5～10歳、約10～15歳、約15～20歳、約20～25歳、約25～30歳、約30～35歳、約35～40歳、約40～45歳、約45～50歳、約50～55歳、約55～60歳、約60～65歳、約65～70歳、約70～75歳、約75～80歳、約85～90歳、約90～95歳、または約95～100歳である。

10

【0228】

対象は、慢性疾患または末期疾患を有し得る。いくつかの実施形態では、対象は、生活を変える病気または状態（手足の喪失または失明の発症など）を有し得る。

【0229】

対象は、疾患、障害、または状態と最近診断されている場合がある。例えば、対象は、1か月以内、3か月以内、6か月以内、または1年以内に診断され得る。いくつかの実施形態では、対象は、少なくとも6か月、少なくとも1年、少なくとも3年、少なくとも5年、または少なくとも10年などの長期間、疾患、障害、または状態を有して生活している場合がある。

20

【0230】

いくつかの実施形態では、対象は、ステージ4または末期がん患者などのがん患者であり得る。いくつかの実施形態では、対象は、1年未満、6か月未満、または3か月未満などの限られた生存時間を有すると判定されている場合がある。

【0231】

対象は、サイケデリック薬をこれまでに服用したことがあるか、またはサイケデリック薬物をこれまでに服用したことがなくてもよい。例えば、対象は、サイロシビン、サイロシビンキノコ（「マジックキノコ」）、LSD（リゼルグ酸ジエチルアミドまたは酸）、メスカリン、またはDMT（N，N-ジメチルトリプタミン）をこれまでに服用したことがあっても、服用したことがなくてもよい。

30

【0232】

いくつかの実施形態では、対象は、1つ以上のセロトニン作動性抗うつ剤（例えば、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI））をこれまでに服用したことがあってもよい。いくつかの実施形態では、対象は、セロトニン作動性抗うつ剤をこれまでに服用したことがない。いくつかの実施形態では、対象は、サイロシビンを受ける前に、少なくとも2週間、少なくとも4週間、または少なくとも6週間、いかなるセロトニン作動性抗うつ剤も服用していない。

【0233】

いくつかの実施形態では、対象は、電気けいれん療法（ECT）をこれまでに受けたことがあってもよい。いくつかの実施形態では、対象は、サイロシビンを受ける前に、少なくとも2週間、少なくとも4週間、または少なくとも6週間、いかなるECTも受けたことがない。

40

【0234】

対象は、対象が特定の医学的療法（SSRIまたはECTなど）を受けることを妨げる医学的状态を有し得る。いくつかの実施形態では、対象は、特定の医学的療法（SSRIまたはECTなど）に対する有害反応をこれまでに有したことがあってもよい。いくつかの実施形態では、事前の医学的療法（SSRIまたはECTなど）は、対象における疾患、障害、または状態の治療に有効ではなかった。

【0235】

治療される疾患、障害、及び／または状態

50

治療を必要とする対象を治療する方法であって、対象に、治療有効用量の治療有効量のサイロシビン、サイロシビンのプロドラッグ、サイロシビンの活性代謝産物、またはサイロシビンの活性代謝産物のプロドラッグを投与することを含む、方法が本明細書に提供される。

【0236】

不安障害

いくつかの実施形態では、不安障害の治療を必要とする対象における1つ以上の不安障害を治療するための方法であって、対象に、有効量のサイロシビンまたはその活性代謝産物を投与することを含む、方法が、本明細書に開示される。いくつかの実施形態では、活性代謝産物は、サイロシビンである。

10

【0237】

本明細書で使用される場合、「不安障害」という用語は、事象及び／または状況の期待から生じる不安 (a p p r e h e n s i o n)、不確かさ、及び／または恐怖の状態を指す。不安障害は、生理的及び心理的兆候または症状を引き起こす。生理的症状の非限定的な例としては、筋肉の緊張、心臓動悸、発汗、めまい、息切れ、頻脈、振戦、疲労、心配、苛立ち、及び睡眠障害が挙げられる。心理的症状の非限定的な例としては、死への恐怖、恥または屈辱への恐怖、発生する事象への恐れなどが挙げられる。不安障害はまた、対象の認知、情報処理、ストレスレベル、及び免疫応答を損なう。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、慢性不安障害を治療する。本明細書で使用される場合、「慢性」不安障害は、再発性である。

20

【0238】

不安障害は、ヨーロッパで毎年6,000万人以上が罹患している、精神障害の最も一般的なクラスであると考えられている。一方、疫学的調査によると、集団の3分の1が一生涯の間に不安障害に罹患すると推定されている。

【0239】

不安障害の非限定的な例としては、急性ストレス障害、医学的状态による不安、全般性不安障害、パニック障害、パニック発作、恐怖症、心的外傷後ストレス障害、強迫性障害、分離不安障害、社会的不安障害、物質誘発性不安障害、または選択的無言症が挙げられる。

【0240】

いくつかの実施形態では、治療を必要とする対象は、疾患の結果を経験した後に、不安障害を発症する。疾患の結果としては、当該疾患を有する個人の診断、当該疾患を有する個人の親族の診断、当該疾患による社会からの孤立、当該疾患からの隔離、または当該疾患の結果としての対人距離が挙げられる。いくつかの実施形態では、個人は、疾患の拡散を防止するために隔離される。いくつかの実施形態では、疾患は、C O V I D - 1 9、S A R S、またはM E R Sである。いくつかの実施形態では、対象は、失業後、住宅の喪失後、または雇用を見つけることができない恐怖の後に、不安障害を発症する。

30

【0241】

いくつかの実施形態では、不安障害は、精神疾患の分類と診断のマニュアル第5版の基準及び分類に基づく医学的診断を含む。一実施形態では、不安障害は、独立した医学的評価に基づく医学的診断を含む。

40

【0242】

いくつかの実施形態では、全般性不安障害の治療を必要とする対象における全般性不安障害を治療するための方法であって、対象に、有効量のサイロシビンまたはその活性代謝産物を投与することを含む、方法が、本明細書に開示される。全般性不安障害は、過剰な不安及び心配、疲労、情動不安、筋肉痛または痛みの増加、集中力の障害、興奮性、及び／または睡眠の困難を特徴とする。いくつかの実施形態では、全般性不安障害を有する対象は、関連するパニック発作を有しない。

【0243】

いくつかの実施形態では、社会不安障害の治療を必要とする対象における社会不安障害を

50

治療するための方法であって、対象に、有効量のサイロシピンまたはその活性代謝産物を投与することを含む、方法が、本明細書に開示される。本明細書で使用される場合、「社会不安障害」は、個人が他者による可能性のある精査にさらされる1つ以上の社会的状況に関する顕著な恐怖または不安である。社会的不安を誘発する状況の非限定的な例には、社会的相互作用（例えば、会話をする、慣れない人と会う）、観察される（例えば、食べるまたは飲む）、及び他者の前でパフォーマンス（例えば、スピーチを行う）が含まれる。いくつかの実施形態では、社会不安障害は、人前で話す、または演技することに限定される。いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療は、社会不安障害の症状を低減するまたは改善する。いくつかの実施形態では、社会不安障害の症状における低減／改善は、本明細書に記載される評価のうちのいずれか1つを使用して測定され得る。いくつかの実施形態では、治療後、症状は、治療前と比較して、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または約100%減少する。

10

【0244】

いくつかの実施形態では、パニック障害の治療を必要とする対象におけるパニック障害を治療するための方法であって、対象に、有効量のサイロシピンまたはその活性代謝産物を投与することを含む、方法が、本明細書に開示される。パニック障害を有する対象は、パニック発作を経験し、これは、本当の危険がないときに突然の恐怖感である。パニック発作を経験する対象は、制御を失っているように感じ得る。いくつかの実施形態では、パニック障害を有する対象は、高速心拍、胸部または胃痛、呼吸困難、脱力感またはめまい、発汗、熱感または冷感、チクチクまたはしびれた手を含むが、これらに限定されない身体症状を有する。いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療は、当該治療前と比較して、パニック発作の発生率を低減する。いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療は、1か月あたりパニック発作の数を約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または約100%減少する。

20

【0245】

いくつかの実施形態では、恐怖症の治療を必要とする対象における恐怖症を治療するための方法であって、対象に、有効量のサイロシピンまたはその活性代謝産物を投与することを含む、方法が、本明細書に開示される。恐怖症は、害を及ぼす可能性が低いものに対する非合理的な恐怖である。恐怖症は、不安、恐怖、及びパニックを引き起こす。いくつかの実施形態では、恐怖症は、広場恐怖症、高所恐怖症、空気恐怖症、クモ恐怖症、雷恐怖症、孤独恐怖症、閉所恐怖症、ホモフォビア、恐水病、ヘビ恐怖症、動物恐怖症、ニワトリ恐怖症、名称恐怖症、髭恐怖症、雲恐怖症、及び冷凍恐怖症である。いくつかの実施形態では、対象は、広場恐怖症を有する。いくつかの実施形態では、この恐怖症は、特定恐怖症である。いくつかの実施形態では、特定恐怖症は、動物恐怖症、自然環境恐怖症、血液注射傷害恐怖症、または状況恐怖症である。いくつかの実施形態では、本開示による治療後、恐怖症の1つ以上の症状が、低減する。

30

40

【0246】

いくつかの実施形態では、心的外傷後ストレス障害（PTSD）の治療を必要とする対象における心的外傷後ストレス障害を治療するための方法であって、対象に、有効量のサイロシピンまたはその活性代謝産物を投与することを含む、方法が、本明細書に開示される。本明細書で使用される場合、「心的外傷後ストレス障害」という用語は、外傷事象を経験及び／または目撃した後に発症した状態、または外傷事象が愛する人に起こったことを学習した状態を指す。外傷事象の非限定的な例には、戦争、レイプまたは性暴力、身体的攻撃、疾患、強盗、幼少期の身体的もしくは性暴力、誘拐もしくは人質に取られる、テロ攻撃、拷問、自然災害、及び／または重度の事故への曝露が含まれる。いくつかの実施形態では、心的外傷後ストレス障害は、COVID-19などであるが、これに限定されな

50

い、感染症によるパンデミックに関連する外傷によって引き起こされる。例えば、精神的
外傷は、C O V I D - 1 9、強制隔離、社会からの孤立、個人の健康への損害、または感
染症の結果としての家族の健康への損害などのパンデミックによって引き起こされ得る。
いくつかの実施形態では、精神的な外傷は、失業から生じる。いくつかの実施形態では、精
神的な外傷は、住宅の喪失から生じる。いくつかの実施形態では、精神的な外傷は、雇用を見
つけることができない恐怖から生じる。

【0247】

場合によっては、人は、外傷性事象を経験してから1週間以内に心的外傷性ストレス障害
の症状を示す。場合によっては、人は、外傷性事象を経験してから1か月以内に心的外傷
性ストレス障害の症状を示す。場合によっては、人は、外傷性事象を経験してから1年以
内に心的外傷性ストレス障害の症状を示す。場合によっては、人は、外傷性事象の経験か
ら1年以上後に心的外傷性ストレス障害の症状を示す。場合によっては、心的外傷後スト
レス障害は、事象の侵入的苦痛を伴う回想、フラッシュバック、及び／または悪夢を通じ
て心的外傷性事象を再経験する人を含む。場合によっては、心的外傷後ストレス障害の症状
は、感情的なしびれ、ならびに心的外傷を思い出させる場所、人、及び活動の回避を含む
。場合によっては、心的外傷後ストレス障害の症状は、睡眠及び集中が困難である、不安
を感じる、ならびに刺激されやすく、怒りを感じやすいなどの増加した覚醒を含む。

10

【0248】

いくつかの実施形態では、道徳的傷害の治療を必要とする対象における道徳的傷害を治療
するための方法であって、対象に、有効量のサイロシビンまたはその活性代謝産物を投与
することを含む、方法が、本明細書に開示される。道徳的傷害は、P T S Dを有する個人
／集団、またはP T S Dを発症するリスクがある個人／集団（例えば、退役軍人または医
師）で発生し得る。個人が独自の道徳的境界を越える（*t r a n g e s s*）場合、しばし
ば、いちかばちかの状況で、上級当局によって圧力が加えられた場合に、道徳的傷害が、
生じ得る。

20

【0249】

いくつかの実施形態では、急性ストレス障害の治療を必要とする対象における急性スト
レス障害を治療するための方法であって、対象に、有効量のサイロシビンまたはその活性代
謝産物を投与することを含む、方法が、本明細書に開示される。対象が、約3日～約1か
月間存在したP T S D症状を呈する場合、対象は、急性ストレス障害を有すると判定され
得る。

30

【0250】

いくつかの実施形態では、適応障害の治療を必要とする対象における適応障害を治療す
るための方法であって、対象に、有効量のサイロシビンまたはその活性代謝産物を投与す
ることを含む、方法が、本明細書に開示される。対象が経験する外傷性事象及び／または対
象の症状がP T S Dの診断に必要な基準を満たさない場合、対象は、適応障害を有すると
判定され得る。

【0251】

いくつかの実施形態では、強迫性及び関連障害の治療を必要とする対象における強迫性及
び関連障害を治療するための方法であって、対象に、有効量のサイロシビンまたはその活
性代謝産物を投与することを含む、方法が、本明細書に開示される。いくつかの実施形態
では、強迫性及び関連障害は、強迫性障害、身体醜形障害、ホーディング障害、スキんピ
ッキング障害、抜毛癖、擦りむき、物質誘発性強迫性及び関連障害、もしくは別の医学的
状態に起因する強迫性障害、またはこれらの組み合わせである。

40

【0252】

いくつかの実施形態では、強迫性障害（O C D）の治療を必要とする対象における強迫性
障害（O C D）を治療するための方法であって、対象に、有効量のサイロシビンまたはそ
の活性代謝産物を投与することを含む、方法が、本明細書に開示される。成人のおよそ2
～4％が、O C DのD S M基準を満たしている。性差に関する混合する所見があるが、小
児期の男性、ならびに青年期及び成人期の女性において、O C Dがより一般的であると思

50

われる。OCDと診断された人のうちの最大15%は、自殺未遂の経歴を有する。妊婦及び産後の女性は、一般的な集団よりも高いOCDの有病率を示すことが見出されている。カナダでは15歳以上の人のOCDの有病率は、100人に1人と推定されており、この診断は、小児の有害な経験及び低所得の可能性に関連していた。OCD患者の死亡率は、身体性併存疾患を調整した後でさえ有意に高い。OCD患者においては、生活の質が著しく低い。

【0253】

OCDは、不安（強迫観念）に関連する衝動または衝動、及び執着（衝動強迫）に応答して存在する繰り返し行動または精神的行為の存在を伴う。

【0254】

強迫観念及び衝動強迫が、日常生活に著しく影響を及ぼす場合、対象は、強迫性障害と診断される。いくつかの実施形態では、OCDを有する対象は、強迫観念及び衝動強迫が過剰または不合理であることを自覚していない。本明細書で使用される場合、「強迫観念」は、苦痛を引き起こす侵入的、反復的、及び／または持続的な思考、衝動、及び／または心像である。いくつかの実施形態では、強迫観念は、抑制または無視することができない。いくつかの実施形態では、OCDを有する対象は、これらの思考が実際の脅威ではなく、対象の心によって生成されることに気付いていない。

【0255】

本明細書で使用される場合、「衝動強迫」は、何か悪いことが起こることを防止するために実行されなければならない過剰かつ反復的な儀礼的行動である。いくつかの実施形態では、強迫観念は、強迫的思考によって引き起こされる不安を減少させるために、対象によって実行される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法に従って治療されるOCDを有する対象は、1つ以上の衝動強迫の実行は、1日あたり少なくとも約15分～約20時間、例えば、1日あたり約15分、1日あたり約30分、1日あたり約45分、1日あたり約1時間、1日あたり約1.5時間、1日あたり約2時間、1日あたり約2.5時間、1日あたり約3時間、1日あたり約3.5時間、1日あたり約4時間、1日あたり約4.5時間、1日あたり約5時間、1日あたり約5.5時間、1日あたり約6.0時間、1日あたり約6.5時間、1日あたり約7時間、1日あたり約7.5時間、1日あたり約8時間、1日あたり約8.5時間、1日あたり約9時間、1日あたり約9.5時間、1日あたり約10時間、1日あたり約10.5時間、1日あたり約11時間、1日あたり約11.5時間、1日あたり約12時間、1日あたり約12.5時間、1日あたり約13時間、約13.5時間、約14時間、約14.5時間、約15時間、1日あたり約15.5時間、1日あたり約16時間、1日あたり約16.5時間、1日あたり約17時間、1日あたり約17.5時間、1日あたり約18時間、1日あたり約18.5時間、1日あたり約19時間、1日あたり約19.5時間、または1日あたり約20時間要する。いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、対象が衝動強迫の実行に費やす時間の長さが、当該治療前と比較して、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、または少なくとも約100%減少する。

【0256】

いくつかの実施形態では、物質誘発性強迫性及び関連障害は、抜毛癖である。抜毛癖は、頭皮、眉毛、または体の他の部分から髪を引き抜く反復的で抵抗のない衝動を伴う障害である。いくつかの実施形態では、抜毛癖を有する対象は、再発性毛髪引っ張りを減少または停止させることを繰り返し試みる。いくつかの実施形態では、抜毛癖を有する対象は、剥げた部分を引き起こし得る抜け毛を有する。いくつかの実施形態では、抜毛癖を有する対象は、引っ張られた毛髪またはその部分を摂取する。いくつかの実施形態では、引っ張られた毛髪またはその部分を摂取する抜毛癖を有する対象は、腸または胃内で毛髪胃石ま

10

20

30

40

50

たは毛玉を発生させる。いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、対象の抜毛癖は、当該治療前と比較して改善する。

【0257】

いくつかの実施形態では、不安障害を有する対象は、1つ以上の併存疾患を有する。併存疾患の非限定的な例としては、内分泌疾患及び／または代謝疾患、胃腸疾患、心血管疾患、精神疾患、または神経疾患が挙げられる。いくつかの実施形態では、併存疾患は、不安障害、うつ病性障害、精神病性障害、発達障害、摂食障害、注意欠陥多動性障害（ADHD）、COVID-19、COVID-19に関連する障害、注意欠陥障害（ADD）、自閉症スペクトラム障害（ASD）、チック障害、双極性障害、行為障害、精神遅滞、またはこれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、併存疾患は、気分障害、大うつ病性障害、双極性障害、統合失調症、摂食障害、注意欠陥／多動性障害、てんかん、心血管疾患、片頭痛、過敏性腸症候群、認知症、アルツハイマー病、パーキンソン病、またはこれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、併存疾患は、うつ病、全般性不安、広場恐怖症、またはパニック障害である。いくつかの実施形態では、併存疾患は、大うつである。いくつかの実施形態では、併存疾患は、摂食障害である。いくつかの実施形態では、併存疾患は、ADHDである。いくつかの実施形態では、併存疾患は、ASDである。いくつかの実施形態では、併存疾患は、COVID-19、COVID-19に関連する障害、またはその両方である。いくつかの実施形態では、併存疾患は、COVID-19である。いくつかの実施形態では、併存疾患は、COVID-19に関連する障害である。COVID-19に関連する障害の非限定的な例として、心的外傷後ストレス障害、不安障害、急性ストレス障害、調整障害、またはパニック障害が挙げられる。いくつかの実施形態では、併存疾患は、大うつ病性障害、双極性障害、過敏性腸疾患、または過敏性腸症候群である。

10

20

【0258】

いくつかの実施形態では、サイロシビンの投与後、不安障害を治療するための他の治療は、対象に施されない。

【0259】

いくつかの実施形態では、不安障害を有する対象は、少なくとも1つの追加の療法剤及び／または治療剤が投与される。いくつかの実施形態では、追加の療法剤及び／または治療剤の投与が、サイロシビンの投与前である。いくつかの実施形態では、追加の療法剤及び／または治療剤の投与が、サイロシビンの投与後である。いくつかの実施形態では、追加の療法剤及び／または治療剤の投与が、サイロシビンの投与と同時である。

30

【0260】

いくつかの実施形態では、追加の療法剤は、抗うつ剤、抗けいれん薬、ジメシル酸リスデキサメフェタミン、抗精神病薬、不安薬、抗炎症薬、ベンゾジアゼピン、鎮痛薬、心血管薬、またはこれらの組み合わせである。

【0261】

いくつかの実施形態では、追加の療法剤は、ベンゾジアゼピンである。いくつかの実施形態では、ベンゾジアゼピンは、ジアゼパムまたはアルプラゾラムである。

【0262】

いくつかの実施形態では、追加の療法剤は、N-メチル-D-アスパルテート（NMDA）受容体アンタゴニストである。いくつかの実施形態では、NMDA受容体アンタゴニストは、ケタミンである。

40

【0263】

いくつかの実施形態では、さらなる療法は、抗うつ剤である。いくつかの実施形態では、抗うつ剤は、例えば、神経伝達物質受容体における他の分子の反応性に影響を与える相互作用を介して、神経伝達物質受容体に間接的に影響を与える。いくつかの実施形態では、抗うつ剤は、アゴニストである。一実施形態では、抗うつ剤は、アンタゴニストである。いくつかの実施形態では、抗うつ剤は、1種を超える神経伝達物質受容体に（直接的または間接的のいずれかで）作用する。いくつかの実施形態では、抗うつ剤は、ブプロピオン

50

、シタロプラム、デュロキセチン、エスシタロプラム、フルオキセチン、フルボキサミン、ミルナシプラム、ミルタザピン、パロキセチン、レボキセチン、セルトラリン、及びベンラファキシンから選択される。

【0264】

いくつかの実施形態では、抗うつ剤は、三環式抗うつ剤（「TCA」）、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（「SSRI」）、セロトニン及びノルアドレナリン再取り込み阻害剤（「SNRI」）、ドーパミン再取り込み阻害剤（「DRI」）、ノルアドレナリン再取り込みモノアミン酸化酵素阻害剤（「MAOI」）であり、阻害剤（「NRI」）、ドーパミン、セロトニン及びノルアドレナリン再取り込み阻害剤（「DSNRI」）、モノアミン酸化酵素A型（RI MA）の可逆的阻害剤、またはこれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、抗うつ剤は、TCAである。いくつかの実施形態では、TCAは、イミプラミンまたはクロミプラミンである。いくつかの実施形態では、抗うつ剤は、SR Iである。いくつかの実施形態では、SSRIは、エスシタロプラム、パロキセチン、セルトラリン、フルボキサミン、フルオキセチン、またはこれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、SNRIは、ベンラファキシンである。いくつかの実施形態では、さらなる療法剤は、プレガバリンである。

10

【0265】

いくつかの実施形態では、さらなる治療剤は、抗けいれん剤である。いくつかの実施形態では、抗けいれん剤は、ガバペンチン、カルバマゼピン、エトスクシミド、ラモトリギン、フェルバメート、トピラメート、ゾニサミド、チアガビン、オクスカルバゼピン、レベチラセタム、ジバルプロエックスナトリウム、フェニトイン、ホスフェニトインである。いくつかの実施形態では、抗けいれん剤は、トピラメートである。

20

【0266】

いくつかの実施形態では、さらなる治療剤は、抗精神病薬である。いくつかの実施形態では、抗精神病薬は、フェノチアジン、ブトリオフエノン、チオキサnten、クロザピン、リスペリドン、オランザピン、またはセルチンドール、クエチアピン、アリピプラゾール、ゾテピン、ペロスピロン、ニューロキニン-3アンタゴニスト、例えば、オサントラント及びタルネタント、リモナバント、またはこれらの組み合わせである。

【0267】

いくつかの実施形態では、さらなる治療剤は、抗炎症薬である。いくつかの実施形態では、抗炎症薬は、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、ステロイド、アセトアミノフェン（COX-3阻害剤）、5-リボキシゲナーゼ阻害剤、ロイコトリエン受容体アンタゴニスト、ロイコトリエンA4ヒドロラーゼ阻害剤、アンジオテンシン変換酵素アンタゴニスト、ベータ遮断剤、抗ヒスタミン剤、ヒスタミン2受容体アンタゴニスト、ホスホジエステラーゼ-4アンタゴニスト、サイトカインアンタゴニスト、CD44アンタゴニスト、抗腫瘍剤、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素A阻害剤（スタチン）、エストロゲン、アンドロゲン、抗血小板剤、抗うつ剤、ヘリコバクターピロリ阻害剤、プロトンポンプ阻害剤、チアゾリジンジオン、二重作用化合物、またはこれらの組み合わせである。

30

【0268】

いくつかの実施形態では、さらなる治療剤は、抗不安剤（anti-anxiolytic）である。一実施形態では、抗不安薬は、アルプラゾラム、アルファ遮断剤、抗ヒスタミン剤、バルビツレート、ベータ遮断剤、プロマゼパム、カルバメート、クロルジアゼポキシド、クロナゼパム、クロラゼパート、ジアゼパム、フルラゼパム、ロラゼパム、オピオイド、オキサゼパム、テマゼパム、またはトリアゾラムから選択される。

40

【0269】

いくつかの実施形態では、不安障害を有する対象に、少なくとも1つの療法が投与される。療法の非限定的な例としては、経頭蓋磁気刺激、認知行動療法、人間関係療法、弁証法的行動療法、マインドフルネス技術、またはアクセプタンス、コミットメントセラピー、またはこれらの組み合わせが挙げられる。

50

【0270】

いくつかの実施形態では、不安障害の少なくとも1つの兆候または症状は、サイロシビンまたはその活性代謝産物の投与後に改善される。いくつかの実施形態では、不安障害の兆候または症状は、日記評価、臨床医もしくは介護士による評価、または臨床スケールに従って測定される。いくつかの実施形態では、サイロシビン治療は、以下、状態特性不安インベントリ (STAI)、Beck不安インベントリ (BAI)、病院不安及びうつ病スケール (HADS)、全般的な不安障害質問票-IV (GADQ-IV)、ハミルトン不安評価スケール (HARS)、Leibowitz社会不安スケール (LSAS)、全般的な不安重症度及び障害スケール (OASIS)、病院不安及びうつ病スケール (HADS)、患者健康質問票4 (PHQ-4)、社会的恐怖症インベントリ (SPIN)、簡易外傷質問票 (BTQ)、戦闘曝露スケール (CES)、戦闘関連PTSD (M-PTSD) のミシシッピスケール、心的外傷後不適応的信念スケール (PMBS)、知覚的脅威スケール (DRRI-2セクション: G)、PTSD症候群スケール-D SM-5のための面接 (PSS-I-5)、PTSDのための構造化面接 (SI-PTSD)、Davidson外傷スケール (DTS)、事象尺度の影響-改訂 (IES-R)、心的外傷後診断スケール (PDS-5)、潜在的ストレス事象面接 (PSEI)、ストレスのある生活事象スクリーニング質問票 (SLESQ)、Spielbergerの特質及び不安スケール、全般的な不安障害7項目スケール、精神医学試験所抜毛癖スケール (PITS)、MGH抜毛癖スケール (MGH-HPSS)、NIMH抜毛癖重症度スケール (NIMH-TSS)、NIMH抜毛癖障害スケール (NIMH-TIS)、臨床的グローバル印象 (CGI)、簡単な社会恐怖症スケール (BSPS)、パニック発作質問票 (PAQ)、パニック障害重症度スケール、フロリダ州の強迫性インベントリ (FOCI)、Leyton強迫性インベントリ調査用紙、Vancouver強迫性インベントリ (VOCI)、衝動強迫、強迫観念、及び病的な衝動的行動のスケジュール (SCOPI)、Paduaインベントリ-改訂 (PI-R)、生活の質 (QoL)、臨床的グローバル改善 (CGI) スケール、Yale-Brown強迫性スケール (Y-BOCS)、Yale-Brown強迫性スケール第2版 (Y-BOCS-II)、次元Yale-Brown強迫性スケール (DY-BOCS)、国立精神衛生試験所世界強迫性スケール (NIMH-GOCS)、Yale-Brown強迫性スケール自己報告書 (Y-BOCS-SR)、強迫性インベントリ-改訂 (OCIR)、及び次元強迫性スケール (DOCS)、またはこれらの組み合わせ、のうちの1つ以上の立証された改善をもたらす。

10

20

30

【0271】

いくつかの実施形態では、サイロシビンで治療した後、OCDの兆候または症状は、以下のスケール: フロリダ州の強迫性インベントリ (FOCI)、Leyton強迫性インベントリ調査用紙、Vancouver強迫性インベントリ (VOCI)、衝動強迫、強迫観念、及び病的な衝動的行動のスケジュール (SCOPI)、Paduaインベントリ-改訂 (PI-R)、生活の質 (QoL)、臨床的グローバル改善 (CGI) スケール、Yale-Brown強迫性スケール (Y-BOCS)、Yale-Brown強迫性スケール第2版 (Y-BOCS-II)、次元Yale-Brown強迫性スケール (DY-BOCS)、国立精神衛生試験所世界強迫性スケール (NIMH-GOCS)、Yale-Brown強迫性スケール自己報告書 (Y-BOCS-SR)、強迫性インベントリ-改訂 (OCIR)、及び次元強迫性スケール (DOCS)、のうちの1つで実証されるように改善される。

40

【0272】

いくつかの実施形態では、サイロシビンで治療した後、抜毛癖の兆候または症状は、以下のスケール、すなわち精神医学試験所抜毛癖スケール (PITS)、マサチューセッツ総合病院 (MGH) ヘアプルリングスケール (MGH-HPSS)、国立精神衛生試験所 (NIMH) 抜毛癖重症度スケール (NIMH-TSS)、NIMH抜毛癖障害スケール (NIMH-TIS)、のうちの1つで実証されるように改善される。

【0273】

50

いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療は、本明細書に記載の日記評価、臨床医もしくは介護士による評価、または臨床スケールのうちのいずれか1つに従って、治療前と比較して、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または約100%の不安障害の改善をもたらす。

【0274】

いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療は、本明細書に記載の日記評価、臨床医もしくは介護士による評価、または臨床スケールのうちのいずれか1つに従って、治療前と比較して、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または約100%の強迫性及び関連障害の改善をもたらす。

10

【0275】

いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療は、本明細書に記載の日記評価、臨床医もしくは介護士による評価、または臨床スケールのうちのいずれか1つに従って、治療前と比較して、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または約100%の心的外傷後ストレス障害の改善をもたらす。

【0276】

20

いくつかの実施形態では、サイロシビンまたはその活性代謝産物の投与後、対象は、改善された認知、情報処理、ストレスレベル、免疫系、またはこれらの組み合わせを有する。

【0277】

いくつかの実施形態では、サイロシビンまたはその活性代謝産物の投与後、不安障害の少なくとも1つの症状が、少なくとも約5分～少なくとも約1年間緩和され、例えば、不安障害の少なくとも1つの症状が、少なくとも約5分間、少なくとも約15分間、少なくとも約30分間、少なくとも約45分間、少なくとも約1時間、少なくとも約2時間、少なくとも約3時間、少なくとも約4時間、少なくとも約5時間、少なくとも約6時間、少なくとも約7時間、少なくとも約8時間、少なくとも約9時間、少なくとも約10時間、少なくとも約11時間、少なくとも約12時間、少なくとも約13時間、少なくとも約14時間、少なくとも約15時間、少なくとも約16時間、少なくとも約17時間、少なくとも約18時間、少なくとも約19時間、少なくとも約20時間、少なくとも約21時間、少なくとも約22時間、少なくとも約23時間、少なくとも約24時間、少なくとも約2日間、少なくとも約3日間、少なくとも約4日間、少なくとも約5日間、少なくとも約6日間、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、少なくとも約4週間、少なくとも約5週間、少なくとも約6週間、少なくとも約7週間、少なくとも約8週間、少なくとも約9週間、少なくとも約10週間、少なくとも約11週間、少なくとも約12週間、少なくとも約13週間、少なくとも約14週間、少なくとも約2か月間、少なくとも約3か月間、少なくとも約4か月間、少なくとも約5か月間、少なくとも約6か月間、少なくとも約7か月間、少なくとも約8か月間、少なくとも約9か月間、少なくとも約10か月間、少なくとも約11か月間、少なくとも約12か月間、またはそれ以上緩和される。いくつかの実施形態では、不安障害の少なくとも1つの症状が、サイロシビンの投与後、少なくとも1か月間緩和される。いくつかの実施形態では、不安障害の少なくとも1つの症状が、サイロシビンの投与後、少なくとも3か月間緩和される。いくつかの実施形態では、不安障害の少なくとも1つの症状が、サイロシビンの投与後、少なくとも1年間緩和される。

30

40

【0278】

いくつかの実施形態では、サイロシビンまたはその活性代謝産物の投与後、不安障害の少なくとも1つの症状が、約5分～約1週間以内に、例えば、約5分以内、約15分以内、約30分以内、約45分以内、約1時間以内、約2時間以内、少なくとも3時間以内、約

50

4 時間以内、約 5 時間以内、約 6 時間以内、約 7 時間以内、約 8 時間以内、約 9 時間以内、約 10 時間以内、約 11 時間以内、約 12 時間以内、約 13 時間以内、約 14 時間以内、約 15 時間以内、約 16 時間以内、約 17 時間以内、約 18 時間以内、約 19 時間以内、約 20 時間以内、約 21 時間以内、約 22 時間以内、約 23 時間以内、約 24 時間以内、約 1 日以内、約 2 日以内、約 3 日以内、約 4 日以内、約 5 日以内、約 6 日以内、または約 7 日以内に緩和される。いくつかの実施形態では、不安の少なくとも 1 つの症状が、サイロシピンの投与から 24 時間以内に緩和される。いくつかの実施形態では、不安の少なくとも 1 つの症状が、サイロシピンの投与から 1 週間以内に緩和される。

【0279】

摂食障害

いくつかの実施形態では、摂食障害の治療を必要とする対象における 1 つ以上の摂食障害を治療するための方法であって、対象に、有効量のサイロシピンまたはその活性代謝産物を投与することを含む、方法が、本明細書に開示される。いくつかの実施形態では、活性代謝産物は、サイロシピンである。

【0280】

本明細書で使用される場合、「摂食障害」という用語は、異常なまたは神経症的な摂食習慣を特徴とする一連の精神的障害のうちのいずれかを指す。いくつかの実施形態では、摂食障害は、異食症、神経性拒食症、神経性過食症、反すう性障害、回避性／制限性食物摂取障害、過食症障害、またはこれらの組み合わせである。

【0281】

いくつかの実施形態では、本発明で開示する方法は、慢性摂食障害を治療する。本明細書で使用される場合、「慢性」摂食障害は、再発性である。

【0282】

いくつかの実施形態では、摂食障害は、精神疾患の分類と診断のマニュアル第 5 版の基準及び分類に基づく医学的診断を含む。一実施形態では、摂食障害は、独立した医学的評価に基づく医学的診断を含む。

【0283】

いくつかの実施形態では、異食症の治療を必要とする対象における異食症を治療するための方法であって、対象に、有効量のサイロシピンまたはその活性代謝産物を投与することを含む、方法が、本明細書に開示される。異食症は、主に栄養のない物質に対する食欲を特徴とする障害である。異食症障害を有する個人は、非栄養物を強制的に摂取する。物質には、氷、毛髪、タバコの灰、接着剤、紙、乾燥壁、塗料、鋭利物、金属、石、土、ガラス、糞便、チョーク、塵埃、または埃が含まれ得る。いくつかの実施形態では、異食症を有する個人はまた、知的障害、統合失調症、または OCD も有する。いくつかの実施形態では、異食症を有する個人は、栄養欠乏を有する。いくつかの実施形態では、栄養欠乏は、低レベルの亜鉛または鉄である。

【0284】

いくつかの実施形態では、異食症を有する対象は、少なくとも 1 か月間、例えば、1 か月間、2 か月間、3 か月間、4 か月間、5 か月間、6 か月間、7 か月間、8 か月間、9 か月間、10 か月間、11 か月間、12 か月間、1 年間、2 年間、3 年間、4 年間、5 年間、6 年間、7 年間、8 年間、9 年間、10 年間、またはそれ以上の間、障害を経験している。

【0285】

いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、異食症を有する個人は、少なくとも 1 日間、少なくとも 2 日間、少なくとも 3 日間、少なくとも 4 日間、少なくとも 5 日間、少なくとも 6 日間、少なくとも 7 日間、少なくとも 2 週間、少なくとも 3 週間、少なくとも 4 週間、少なくとも 5 週間、少なくとも 1 か月間、少なくとも 2 か月間、少なくとも 3 か月間、少なくとも 4 か月間、少なくとも 5 か月間、少なくとも 6 か月間、少なくとも 7 か月間、少なくとも 8 か月間、少なくとも 9 か月間、少なくとも 10 か月間、少なくとも 11 か月間、少なくとも 12 か月間、少なくとも 1 年間、少なくとも 2 年間、またはそ

10

20

30

40

50

れ以上の間、非栄養物の摂取を止める。いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、異食症を有する個人は、約 1 時間、約 2 時間、約 3 時間、約 4 時間、約 5 時間、約 6 時間、約 7 時間、約 8 時間、約 9 時間、約 10 時間、約 11 時間、約 12 時間、約 13 時間、約 14 時間、約 15 時間、約 16 時間、約 17 時間、約 18 時間、約 19 時間、約 20 時間、約 21 時間、約 22 時間、約 23 時間、約 24 時間、約 1 日間、約 2 日間、約 3 日間、約 4 日間、約 5 日間、約 6 日間、または約 7 日間以内に非栄養物の摂取を止める。

【0286】

いくつかの実施形態では、神経性拒食症（AN）の治療を必要とする対象における神経性拒食症（AN）を治療するための方法であって、対象に、有効量のサイロシピンまたはその活性代謝産物を投与することを含む、方法が、本明細書に開示される。AN は、体重増加への強烈な恐怖、異常に低い体重、及び体重の歪んだ知覚を特徴とする障害である。AN を有する個人は、しばしば、摂取する食事の量を厳しく制限する。個人は、食後に嘔吐するか、または下剤、食事補助剤、利尿剤、もしくは浣腸剤を誤用することによって、カロリーの摂取を制御する場合がある。それらの個人はまた、過度の運動をすることによって体重を減らそうと試み得る。いくつかの実施形態では、AN を有する対象は、極端な体重減少または予想される発達上の体重増加を行わないこと、痩せた外観、異常な血球数、疲労、不眠症、めまいもしくは失神、指の青白い変色、崩壊もしくは抜け落ちる薄い髪の毛、体を覆う柔らかい産毛、無月経、便秘及び腹痛、乾燥もしくは黄色味のある皮膚、寒冷不耐（intolerance of cold）、不規則な心拍リズム、低血圧、脱水症、腕または脚の腫脹、または誘発性嘔吐からの指関節上での浸食された歯及びカルスを含むが、これらに限定されない、兆候及び症状を有する。

【0287】

いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、AN の 1 つ以上の症状は、少なくとも 1 日間、少なくとも 2 日間、少なくとも 3 日間、少なくとも 4 日間、少なくとも 5 日間、少なくとも 6 日間、少なくとも 7 日間、少なくとも 2 週間、少なくとも 3 週間、少なくとも 4 週間、少なくとも 5 週間、少なくとも 1 か月間、少なくとも 2 か月間、少なくとも 3 か月間、少なくとも 4 か月間、少なくとも 5 か月間、少なくとも 6 か月間、少なくとも 7 か月間、少なくとも 8 か月間、少なくとも 9 か月間、少なくとも 10 か月間、少なくとも 11 か月間、少なくとも 12 か月間、少なくとも 1 年間、少なくとも 2 年間、またはそれ以上の間、改善する。

【0288】

いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、AN の 1 つ以上の症状は、約 1 時間、約 2 時間、約 3 時間、約 4 時間、約 5 時間、約 6 時間、約 7 時間、約 8 時間、約 9 時間、約 10 時間、約 11 時間、約 12 時間、約 13 時間、約 14 時間、約 15 時間、約 16 時間、約 17 時間、約 18 時間、約 19 時間、約 20 時間、約 21 時間、約 22 時間、約 23 時間、約 24 時間、約 1 日間、約 2 日間、約 3 日間、約 4 日間、約 5 日間、約 6 日間、または約 7 日間以内に改善する。

【0289】

いくつかの実施形態では、神経性過食症（BN）の治療を必要とする対象における神経性過食症（BN）を治療するための方法であって、対象に、有効量のサイロシピンまたはその活性代謝産物を投与することを含む、方法が、本明細書に開示される。BN は、身体イメージの歪み及び極端な過食の結果に続いて、うつ病及び自己誘発性嘔吐、瀉下、緩下剤、利尿剤、または空腹時の使用が続く体重減少を強迫的に望むことを特徴とする障害である。いくつかの実施形態では過食症及び不適切な代償的行為は両方とも、3 か月間、平均して週に少なくとも 1 回生じる。BN の兆候及び症状には、体重減少、ダイエット、及び食物の管理が主要な懸念事項になっていることを示す行動及び態度；短期間に大量の食物の消失、または大量の食物の摂取を示す多くの空の包装及び容器を含む過食症の証拠；食後にトイレに頻繁に行く、嘔吐の兆候及び／または匂い、緩下薬もしくは利尿薬の包装またはパッケージの存在を含む瀉下行動の証拠；他人の周りでの摂食に対して居心地が悪い

ように見える；食の儀式化（例えば、特定の食品または食品群〔例えば、調味料〕のみを食べる、過度の咀嚼、食物が触れることを許さない）を発現する；食事を抜く、または通常の食事では少量の食物を取る；食後に姿を消し、しばしばトイレに行く；全食物群を抜くこと（砂糖抜き、炭水化物抜き、乳製品抜き、ベジタリアニズム／ヴィーガニズム）を含む食物または一時的なダイエットの任意の新しい実践；人前で食べることもまた他人と食べることにへの恐れ；食物を盗む、または奇妙な場所に貯蔵する；過剰な量の水またはノンカロリー飲料を飲む；過剰な量のマウスウォッシュ、ミント、及びガムを使用する；ダブダブの洋服で体を隠す；カロリーを「燃やす」必要性のために過剰で硬直的な運動レジメンを維持する（天候、疲労、病気、または怪我にかかわらない）；頬または顎の領域の異常な腫れを示す；自己誘発の嘔吐のため手の甲及び関節に皮膚硬結を有する；歯が変色し、染色している；ピンジパーズセッションのための時間を作るためのライフスタイルスケジュールまたは儀式を作りだす；通常の友人及び活動から撤退する；体液貯留から膨らんでいるように見える；頻繁にダイエットをする；体重及び体型に極端な不安を示す；外観の欠陥を認識するために鏡を頻繁に確認する；過食症の秘密の繰り返しエピソードを持っている（ほとんどの個人が同様の状況下で食べ得る量よりもはるかに多い食物を離れた時間で食べる）；食べるのを停止する能力の制御の欠如を感じる；ピンジ後のパーズ（例えば、自己誘発の嘔吐、緩下剤、痩せ薬、及び／または利尿薬の乱用、過度の運動、断食）；極度の気分変動；自傷行為（自殺の意図なしのカッティング（cutting）及び他の形態）、物質乱用、衝動性、糖尿病患者の減量（diabulimia）、体重の上下両方の目立つ変動；体重は、典型的には、標準体重の範囲内である；体重超過であり得る；胃けいれん、他の非特異的な胃腸症状（便秘、酸の逆流など）；集中することの難しさ；異常な検査所見（貧血、低甲状腺及びホルモンレベル、低カリウム、低血球数、遅い心拍数）；めまい；失神（fainting）／失神（syncope）；四六時中冷えを感じる；睡眠障害；指の関節の上部にわたる切り傷及び皮膚硬結（嘔吐を誘発する結果）；エナメル質の浸食、虫歯、及び歯の感受性などの歯の問題；乾燥した皮膚；乾燥した脆い爪；唾液腺の周囲の腫れ；体の細い毛；頭の毛の薄毛、乾燥した脆弱毛（産毛）；嘔吐による虫歯、または歯の変色；筋力低下；黄色い皮膚（大量のニンジンを食べる状況で）；冷たい、斑点のある手足または足の腫れ；月経不順－生理が欠落している、またはホルモン避妊薬を服用している間に生理があるだけ（これは「真の」生理とはみなされない）；創傷の治癒不良；または免疫機能の障害、が含まれるが、これらに限定されない。

10

20

30

【0290】

いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、BNの1つ以上の症状は、少なくとも1日間、少なくとも2日間、少なくとも3日間、少なくとも4日間、少なくとも5日間、少なくとも6日間、少なくとも7日間、少なくとも2週間、少なくとも3週間、少なくとも4週間、少なくとも5週間、少なくとも1か月間、少なくとも2か月間、少なくとも3か月間、少なくとも4か月間、少なくとも5か月間、少なくとも6か月間、少なくとも7か月間、少なくとも8か月間、少なくとも9か月間、少なくとも10か月間、少なくとも11か月間、少なくとも12か月間、少なくとも1年間、少なくとも2年間、またはそれ以上の間、改善する。

【0291】

いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、BNの1つ以上の症状は、約1時間、約2時間、約3時間、約4時間、約5時間、約6時間、約7時間、約8時間、約9時間、約10時間、約11時間、約12時間、約13時間、約14時間、約15時間、約16時間、約17時間、約18時間、約19時間、約20時間、約21時間、約22時間、約23時間、約24時間、約1日間、約2日間、約3日間、約4日間、約5日間、約6日間、または約7日間以内に改善する。

40

【0292】

いくつかの実施形態では、過食症障害（BED）の治療を必要とする対象における過食症障害（BED）を治療するための方法であって、対象に、有効量のサイロシピンまたはその活性代謝産物を投与することを含む、方法が、本明細書に開示される。過食症障害（B

50

ED) は、最も一般的な摂食障害であり、短期間にわたって大量の食物を制御不能に摂取することを特徴とし、精神的苦痛を引き起こす。診断条件を満たすためには、これらのエピソードは、再発し、3 か月間、平均して週に少なくとも1 回発生し、以下のうち3 つを伴わねばならない：通常よりも速く食物を摂取する；不快に満腹になるまで食物を摂取する；空腹でないときに大量の食物を摂取する；恥ずかしいために食物を単独で摂取する；大量の食物を摂取した後に嫌悪感、抑うつ感、または罪悪感を感じる。神経性過食症に関連する補償行動は関与してはならず、神経性過食症または神経性拒食症のエピソード中にbinging (binging) を起こしてはならない。

【0293】

多くの要因が、BEDの原因に関連づけられている。高レベルの抑うつ症状、体の不満、家族の団結の低さ、及び自尊心の低さは、過食症行動の重要な予測因子である。

10

【0294】

BEDの世界的な有病率は、0.9%と推定されている。有病率は、男性(0.4%)よりも女性(1.4%)の方が高い。米国のBEDを有する成人22,397人のオンライン調査では、3.2%のみがヘルスケア提供者からの支援を受けていると報告されていることが見出された。

【0295】

WHOのメンタルヘルス調査では、BEDの生涯罹患率は、1.4%であり、発症年齢の平均年齢は、10代後半から20代前半であった。摂食障害の有病率、または将来のBED発症の危険因子の関連性に民族的差異は、認められていない。BEDは、体重制御治療を求める人の20~50%が過食症エピソードを報告しているため、肥満の集団ではより一般的である。しかしながら、この集団のうちの1~2%のみが、BEDの完全なDSM基準を満たしている。

20

【0296】

いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療は、BEDの1つ以上の症状を改善する。BEDの症状には、特定の時間内に異常に大量の食物を食べること、食事行動が制御不能であると感じること、満腹または空腹ではないときに食べること、bingeエピソード中に急速に食べること、不快に満腹になるまで食べること、単独でまたは隠して食べること、食事について落ち込む、嫌悪感、恥ずかしさ、罪悪感、または動揺を感じることを、あるいはおそらく体重減少なしで頻繁にダイエットをすることが含まれる。

30

【0297】

いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、BEDの1つ以上の症状は、少なくとも1日間、少なくとも2日間、少なくとも3日間、少なくとも4日間、少なくとも5日間、少なくとも6日間、少なくとも7日間、少なくとも2週間、少なくとも3週間、少なくとも4週間、少なくとも5週間、少なくとも1か月間、少なくとも2か月間、少なくとも3か月間、少なくとも4か月間、少なくとも5か月間、少なくとも6か月間、少なくとも7か月間、少なくとも8か月間、少なくとも9か月間、少なくとも10か月間、少なくとも11か月間、少なくとも12か月間、少なくとも1年間、少なくとも2年間、またはそれ以上の間、改善する。

【0298】

いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、BEDの1つ以上の症状は、約1時間、約2時間、約3時間、約4時間、約5時間、約6時間、約7時間、約8時間、約9時間、約10時間、約11時間、約12時間、約13時間、約14時間、約15時間、約16時間、約17時間、約18時間、約19時間、約20時間、約21時間、約22時間、約23時間、約24時間、約1日間、約2日間、約3日間、約4日間、約5日間、約6日間、または約7日間以内に改善する。

40

【0299】

いくつかの実施形態では、反すう性障害の治療を必要とする対象における反すう性障害を治療するための方法であって、対象に、有効量のサイロシピンまたはその活性代謝産物を投与することを含む、方法が、本明細書に開示される。反すう性障害は、個人が飲み込ん

50

だ食物を吐き出す摂食障害である。いくつかの実施形態では、反すう性障害を有する対象は、吐いた食物を再び飲み込む。いくつかの実施形態では、反すう性障害を有する対象は、吐いた食物を吐き出す。いくつかの実施形態では、反すう性障害を有する対象は、吐いた食物を咀嚼する。いくつかの実施形態では、反すう性障害を有する対象は、吐いた食物を噛み砕き、飲み込む。いくつかの実施形態では、反すう性障害は、不健全な体重減少、栄養不良、歯牙侵食、口臭、恥ずかしさ、及び／または社会からの孤立を引き起こし得る。

【0300】

いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、反すう頻度は、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または約100%減少する。いくつかの実施形態では、反すう性障害の兆候及び症状は、少なくとも1日間、少なくとも2日間、少なくとも3日間、少なくとも4日間、少なくとも5日間、少なくとも6日間、少なくとも7日間、少なくとも2週間、少なくとも3週間、少なくとも4週間、少なくとも5週間、少なくとも1か月間、少なくとも2か月間、少なくとも3か月間、少なくとも4か月間、少なくとも5か月間、少なくとも6か月間、少なくとも7か月間、少なくとも8か月間、少なくとも9か月間、少なくとも10か月間、少なくとも11か月間、少なくとも12か月間、少なくとも1年間、少なくとも2年間、またはそれ以上の間、改善する。

10

【0301】

いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、反すう性障害の兆候及び症状は、約1時間、約2時間、約3時間、約4時間、約5時間、約6時間、約7時間、約8時間、約9時間、約10時間、約11時間、約12時間、約13時間、約14時間、約15時間、約16時間、約17時間、約18時間、約19時間、約20時間、約21時間、約22時間、約23時間、約24時間、約1日間、約2日間、約3日間、約4日間、約5日間、約6日間、または約7日間以内に改善する。

20

【0302】

いくつかの実施形態では、回避性／制限性食物摂食障害（ARFID）の治療を必要とする対象における回避性／制限性食物摂食障害（ARFID）を治療するための方法であって、対象に、有効量のサイロシビンまたはその活性代謝産物を投与することを含む、方法が、本明細書に開示される。ARFIDは、食事または食物への明らかな関心の欠如、食物の感覚的特徴に基づく回避、及び食事の嫌悪的な結果の懸念のうちの1つ以上を特徴とする、摂食または給餌障害である）。ARFIDは、適切な栄養及び／またはエネルギー需要を満たすことができない、栄養不足、経腸栄養もしくは経口栄養サプリメントへの依存、または心理社会的機能への顕著な干渉として現れる。いくつかの実施形態では、ARFIDを有する対象は、ASD、ADHD、または知的障害を有する。

30

【0303】

いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、ARFIDの1つ以上の兆候、症状、または結果が、改善される。いくつかの実施形態では、改善は、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または約100%である。

40

【0304】

いくつかの実施形態では、摂食障害を有する対象は、1つ以上の併存疾患を有する。併存疾患の非限定的な例としては、内分泌疾患及び／または代謝疾患、胃腸疾患、心血管疾患、精神疾患、または神経疾患が挙げられる。いくつかの実施形態では、併存疾患は、不安障害、うつ病性障害、精神病性障害、発達障害、摂食障害、注意欠陥多動性障害（ADHD）、注意欠陥障害（ADD）、自閉症スペクトラム障害（ASD）、チック障害、双極性障害、行為障害、精神遅滞、またはこれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、併存疾患は、気分障害、大うつ病性障害、双極性障害、統合失調症、摂食障害、注意

50

欠陥／多動性障害、てんかん、心血管疾患、片頭痛、過敏性腸症候群、認知症、アルツハイマー病、パーキンソン病、またはこれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、併存疾患は、うつ病、全般性不安、広場恐怖症、またはパニック障害である。いくつかの実施形態では、併存疾患は、不安障害、気分障害、衝動制御障害、物質使用障害、または任意の障害である。いくつかの実施形態では、併存疾患は、高血圧症、脂質異常症、睡眠障害／障害、疼痛、機能性胃腸症状／障害、月経異常、妊娠合併症、頭蓋内圧高進、多嚢胞性卵巣症候群、またはこれらの組み合わせである。表 7 は、他のコア障害との摂食障害の生涯併存を示す。

【表 7】

表 7

10

米国成人の摂食障害と他のコア障害の生涯併存疾患 全国併存症調査からのデータ複製(NCS-R)			
	神経性拒食症(%)	神経性過食症(%)	過食症障害(%)
任意の不安障害	47.9	80.6	65.1
任意の気分障害	42.1	70.7	46.4
任意の衝動制御障害	30.8	63.8	43.3
任意の物質使用障害	27.0	36.8	23.3
任意の障害	56.2	94.5	78.9

20

【0305】

いくつかの実施形態では、併存疾患は、別の摂食障害である。いくつかの実施形態では、治療を必要とする対象が、少なくとも 2 つの摂食障害を有する。いくつかの実施形態では、治療を必要とする対象が、少なくとも 3 つの摂食障害を有する。いくつかの実施形態では、治療を必要とする対象が、少なくとも 4 つの摂食障害を有する。

【0306】

いくつかの実施形態では、併存疾患は、統合失調症、統合失調感情障害、双極性障害、大うつ病性障害、不安障害、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、注意欠陥多動性障害、自閉症、アルコール使用障害、薬物使用障害、または自殺未遂から選択される精神障害である。

30

【0307】

いくつかの実施形態では、併存疾患は、大うつである。いくつかの実施形態では、併存疾患は、摂食障害である。いくつかの実施形態では、併存疾患は、肥満、肥満に関連する 1 つ以上の状態、またはその両方である。いくつかの実施形態では、肥満に関連する 1 つ以上の状態は、代謝症候群、糖尿病、高血圧、脂質異常症、睡眠障害もしくは障害、または疼痛のうちの 1 つ以上である。いくつかの実施形態では、併存疾患は、ADHD である。いくつかの実施形態では、併存疾患は、ASD である。いくつかの実施形態では、併存疾患は、大うつ病性障害、双極性障害、過敏性腸疾患、または過敏性腸症候群である。いくつかの実施形態では、1 つ以上の併存疾患は、生殖機能障害、多嚢胞性卵巣症候群、または月経異常である。いくつかの実施形態では、併存疾患は、統合失調症、統合失調感情障害、双極性障害、大うつ病性障害、不安障害、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、注意欠陥多動性障害、自閉症、アルコール使用障害、薬物使用障害、または自殺未遂から選択される精神障害である。

40

【0308】

いくつかの実施形態では、サイロシピンの投与後、摂食障害を治療するための他の治療は、対象に施されない。

【0309】

50

いくつかの実施形態では、不安障害を有する対象に、少なくとも1つの追加の療法剤及び／または治療剤が投与される。いくつかの実施形態では、追加の療法剤及び／または治療剤の投与が、サイロシビンの投与前である。いくつかの実施形態では、追加の療法剤及び／または治療剤の投与が、サイロシビンの投与後である。いくつかの実施形態では、追加の療法剤及び／または治療剤の投与が、サイロシビンの投与と同時である。

【0310】

いくつかの実施形態では、追加の療法剤は、抗うつ剤、抗けいれん薬、ジメシル酸リスデキサメフェタミン、抗精神病薬、不安薬、抗炎症薬、ベンゾジアゼピン類、鎮痛薬、心血管薬、オピオイドアンタゴニスト、またはこれらの組み合わせである。

【0311】

いくつかの実施形態では、追加の療法剤は、ベンゾジアゼピン類である。いくつかの実施形態では、ベンゾジアゼピン類は、ジアゼパムまたはアルプラゾラムである。

【0312】

いくつかの実施形態では、追加の療法剤は、N-メチル-D-アスパルテート（NMDA）受容体アンタゴニストである。いくつかの実施形態では、NMDA受容体アンタゴニストは、ケタミンである。

【0313】

いくつかの実施形態では、さらなる療法は、抗うつ剤である。いくつかの実施形態では、抗うつ剤は、例えば、神経伝達物質受容体における他の分子の反応性に影響を与える相互作用を介して、神経伝達物質受容体に間接的に影響を与える。いくつかの実施形態では、抗うつ剤は、アゴニストである。一実施形態では、抗うつ剤は、アンタゴニストである。いくつかの実施形態では、抗うつ剤は、1種を超える神経伝達物質受容体に（直接的または間接的のいずれかで）作用する。いくつかの実施形態では、抗うつ剤は、ブプロピオン、シタロプラム、デュロキセチン、エスシタロプラム、フルオキセチン、フルボキサミン、ミルナシブラン、ミルタザピン、パロキセチン、レボキセチン、セルトラリン、及びベンラファキシンから選択される。

【0314】

いくつかの実施形態では、抗うつ剤は、三環式抗うつ剤（「TCA」）、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（「SSRI」）、セロトニン及びノルアドレナリン再取り込み阻害剤（「SNRI」）、ドーパミン再取り込み阻害剤（「DRI」）、ノルアドレナリン再取り込みモノアミン酸化酵素阻害剤（「MAOI」）であり、阻害剤（「NRU」）、ドーパミン、セロトニン及びノルアドレナリン再取り込み阻害剤（「DSNRI」）、モノアミン酸化酵素A型（RIMA）の可逆的阻害剤、またはこれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、抗うつ剤は、TCAである。いくつかの実施形態では、TCAは、イミプラミンまたはクロミプラミンである。いくつかの実施形態では、抗うつ剤は、SSRIである。いくつかの実施形態では、SSRIは、エスシタロプラム、パロキセチン、セルトラリン、フルボキサミン、フルオキセチン、またはこれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、SNRIは、ベンラファキシンである。いくつかの実施形態では、さらなる療法剤は、プレガバリンである。

【0315】

いくつかの実施形態では、さらなる療法剤は、抗けいれん剤である。いくつかの実施形態では、抗けいれん剤は、ガバペンチン、カルバマゼピン、エトスクシミド、ラモトリギン、フェルバメート、トピラメート、ゾニサミド、チアガビン、オクスカルバゼピン、レベチラセタム、ジバルプロエックスナトリウム、フェニトイン、ホスフェニトインである。いくつかの実施形態では、抗けいれん剤は、トピラメートである。

【0316】

いくつかの実施形態では、さらなる療法剤は、抗精神病薬である。いくつかの実施形態では、抗精神病薬は、フェノチアジン、ブトリオフエノン、チオキサnten、クロザピン、リスペリドン、オランザピン、またはセルチンドール、クエチアピン、アリピプラゾール、ゾテピン、ペロスピロン、ニューロキニン-3アンタゴニスト、例えば、オサント

10

20

30

40

50

及びタルネタント、リモナバント、またはこれらの組み合わせである。

【0317】

いくつかの実施形態では、さらなる療法剤は、抗炎症薬である。いくつかの実施形態では、抗炎症薬は、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、ステロイド、アセトアミノフェン（シクロオキシゲナーゼ-3（COX-3）阻害剤）、5-リポキシゲナーゼ阻害剤、ロイコトリエン受容体アンタゴニスト、ロイコトリエンA4ヒドロラーゼ阻害剤、アンジオテンシン変換酵素アンタゴニスト、ベータ遮断剤、抗ヒスタミン剤、ヒスタミン2受容体アンタゴニスト、ホスホジエステラーゼ-4アンタゴニスト、サイトカインアンタゴニスト、CD44アンタゴニスト、抗腫瘍剤、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素A阻害剤（スタチン）、エストロゲン、アンドロゲン、抗血小板剤、抗うつ剤、ヘリコバクターピロリ阻害剤、プロトンポンプ阻害剤、チアゾリジンジオン、二重作用化合物、またはこれらの組み合わせである。

10

【0318】

いくつかの実施形態では、さらなる療法剤は、抗不安薬である。一実施形態では、抗不安薬は、アルプラゾラム、アルファ遮断剤、抗ヒスタミン剤、バルビツレート、ベータ遮断剤、プロマゼパム、カルバメート、クロルジアゼポキシド、クロナゼパム、クロラゼパート、ジアゼパム、フルラゼパム、ロラゼパム、オピオイド、オキサゼパム、テマゼパム、またはトリアゾラムから選択される。

【0319】

いくつかの実施形態では、追加の療法剤は、オピオイドアンタゴニストである。オピオイドアンタゴニストの非限定的な例としては、ナロキソン、ナルトレキソン、ナルメフェン、ナロルフィン、ナルルフィンジニコチン酸塩、レバルファン、サミドルファン、ナロジン、アルビモパン、メチルナルトレキソン、ナロキセゴール、6β-ナルトレキソール、アキセロプラン、ベベノプラン、メチルサミドルファン、ナルデメジン、ブプレノルフィン、デコジン、ブトルファノール、レボルファノール、ナルブフィン、ペンタゾシン、及びフェナゾシンが挙げられる。

20

【0320】

いくつかの実施形態では、追加の療法剤は、心血管薬物である。心血管薬物の非限定的な例としては、ジゴキシンまたは（3β，5β，12β）-3-[(O-2，6-ジデオキシ-β-D-リボ-ヘキソピラノシル)-(1，4)-O-2，6-ジデオキシ-β-D-リボ-ヘキソピラノシル)-(1，4)-O-2，6-ジデオキシ-β-D-リボ-ヘキソピラノシル)オキシ]12，14-ジヒドロキシ-カード-20(22)-エノリド、リシノプリル、カプトプリル、ラミプリル、トランドラプリル、ベナゼプリル、シラザプリル、エナラプリル、モエキシプリル、ペリンドプリル、キナプリル、フルドロコルチゾン、エナラプリレート、キナプリル、ペリンドプリル、アピキサバン、ダビガトラン、エドキサバン、ヘパリン、リバロキサバン、ワルファリン、アスピリン、クロピドグレル、ジピリダモール、プラスグレル、チカグレロル、アジルサルタン、カンデサルタン、エプロサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、オルメサルタン、テルミサルタン、バルサルタンサクビトリル、アセプトロール、アテノロール、ベタキソロール、ビソプロロール、メトプロロール、ナドロール、プロプラノロール、ソタロール、アムロジピン、ジルチアゼム、フェロジピン、ニフェジピン、ニモジピン、ニソルジピン（nisolidipine）、ベラパミル、スタチン、ニコチン酸、利尿薬、血管拡張剤、及びこれらの組み合わせが挙げられる。

30

40

【0321】

いくつかの実施形態では、摂食障害を有する対象に、少なくとも1つの療法が施される。療法の非限定的な例としては、経頭蓋磁気刺激、認知行動療法、対人心理療法、弁証法的行動療法、減量療法、マインドフルネス技術、アクセプタンスアンドコミットメント療法、及びこれらの組み合わせが挙げられる。

【0322】

いくつかの実施形態では、摂食障害の少なくとも1つの兆候または症状は、サイロシビン

50

またはその活性代謝産物の投与後に改善される。いくつかの実施形態では、不安障害の兆候または症状は、日記評価、臨床医もしくは介護士による評価、または臨床スケールに従って測定される。臨床スケール、日記評価、臨床医もしくは介護士による評価の非限定的な例としては、ミニ国際神経精神医学的インタビュー（MINI）、境界性人格障害のためのMcLeanスクリーニング装置（MSI-BPD）、摂食障害検査（EDE）、摂食障害質問票（EDE-Q）、摂食障害検査質問票ショートフォーム（EDE-QS）、物理的外観状態及び特性不安スケール-状態及び特性バージョン（PASTAS）、Spielberger状態-特性不安インベントリ（STAI）、摂食障害準備定規（ED-RR）、視覚的アナログ評価スケール（VAS）、Montgomery-Asbergうつ病評価スケール（MADRS）、Yale-Brown Cornell摂食障害スケール（YBC-EDS）、Yale-Brown Cornell摂食障害スケール自己報告書（YBC-EDS-SRQ）、身体イメージ状態スケール（BISS）、臨床的障害評価（CIA）質問票、摂食障害インベントリ（EDI）（例えば、バージョン3：EDI-3）、5次元の変化した意識状態質問票（5D-ASC）、コロンビア自殺重症度評価スケール（C-SSRS）、ライフチェンジインベントリ（LCI）、及びこれらの組み合わせが挙げられる。

10

【0323】

いくつかの実施形態では、ミニ国際神経精神医学的インタビュー（MINI）（例えば、バージョン7.0.2）は、精神障害の診断及び統計マニュアル（DSM-5）及び国際疾病分類10における精神障害のための診断面接手段である。

20

【0324】

いくつかの実施形態では、境界性人格障害のためのMcLeanスクリーニング装置（MSI-BPD）が、境界性人格障害（BPD）を診断するために利用される。MSI-BPDは、DSM-5 BPD基準に基づく10項目を含み、最初の8項目は、BPD診断のためのDSM-5の最初の8つの基準を表し、最後の2つの質問は、BPDのための妄想及び解離の基準を評価する。MSI-BPDのスコアは、0～10の範囲であり、各項目は、存在する場合は「1」、存在しない場合は「0」と評価される。7以上のスコアは、対象がBPDの基準を満たす可能性を示す。いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、対象のMSI-BPDスコアは、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または約100%減少する。

30

【0325】

いくつかの実施形態では、摂食障害検査（EDE）、摂食障害質問票（EDE-Q）、または摂食障害検査質問票ショートフォーム（EDE-QS）のうちの1つ以上が、摂食障害の範囲及び重症度を評価するために利用される。EDEは、構造化された臨床面接（治療責任医師による評価）であるが、EDE-Q及びEDE-QSは、自己報告質問票である。EDEは、摂食障害の特徴的な精神病理の重症度を測定するために使用される標準化された面接である。いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、対象のEDEスコアは、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または約100%減少する。

40

【0326】

EDE-Qは、28日間にわたる対象の摂食障害の重症度を評価する自己報告式の面接である。いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、対象のEDE-Qスコアは、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または約100%減少する。

【0327】

EDE-QSは、7日間にわたる対象の摂食障害症状の重症度を評価する、摂食障害の重

50

症度の自己報告式の面接である。E D E - Q S は、過食症（標識された客観的過食エピソード（O B E）及び異なる形態の不適切な体重補償行動（例えば、瀉下方法）を含む、異なる形態の問題のある過食行動の頻度を評価する。いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、対象のE D E - Q S スコアは、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または約100%減少する。

【0328】

いくつかの実施形態では、物理的外観状態及び特性不安スケール-状態及び特性バージョン（P A S T A S）は、摂食障害の治療のためのサイロシビンの安全性及び有効性を評価するために利用される。P A S T A S は、身体的外観に関する不安を評価する自己報告式16項目の尺度である。対象は、自分の体の部位に不安を経験する頻度を、0～4のL i k e r tスケールで評価する。0のスコアは、「まったくない」であり、4のスコアは、「ほぼ常に」である。いくつかの実施形態では、P A S T A S が、摂食障害に関連する不安を評価するために使用される。いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、対象のP A S T A S スコアは、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または約100%減少する。

10

【0329】

いくつかの実施形態では、S p i e l b e r g e r 状態-特性不安インベントリ（S T A I）は、摂食障害の治療のためのサイロシビンの安全性及び有効性を評価するために利用される。S T A I は、「状態」及び「特性」不安を測定するための別個の自己報告スケールを含む、広く使用されている手段である。「状態」不安は、ストレス刺激に起因する一過性不安であり、「特性」不安は、ストレスの多い状況に不安に反応する対象の素因である。S T A I は、自己報告され、意味的ガイドで約10分かかる4ポイントのL i k e r tスケールでスコア付けされた40項目が含まれている。S T A I には、状態不安に関連する20の質問及び特性不安に関連する20の質問が含まれている。各セクションは、20～80の間でスコア化される。

20

【0330】

いくつかの実施形態では、摂食障害準備性尺度（E D - R R）が、摂食障害の治療のためのサイロシビンの安全性及び有効性を評価するために利用される。E D - R R は、摂食障害行動の9つの次元（制限、評価に対する体重の形状、過食症、嘔吐、下剤の使用、空腹時、利尿薬の使用、体重増加恐怖症、運動）において変わる準備ができていないかを調べる、自己報告された2部構成の18項目の質問票である。E D - R R の第1部は、1～10のL i k e r tスケールでの対象の主観的な、変わることに対する準備である。E D - R R の第2部は、変わる動機が他者のためか、それとも自分自身のためなのかを測定する。E D - R R の第2部は、0%～100%のスケールでスコア化され、0%に近いスコアは、変わる動機が他者のためであることを示し、100%に近いスコアは、変わる動機が自分自身のためであることを示す。変わることに対するより高い準備性は、経時的な摂食障害症状の減少との相関関係を示す。いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、対象の変わることへの準備性が、当該治療前と比較して、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約100%、約110%、約120%、約130%、約140%、約150%、約160%、約170%、約180%、約190%、約200%、約210%、約220%、約230%、約240%、約250%、約260%、約270%、約280%、約290%、約300%、またはそれ以上改善する。いくつかの実施形態では、対象のE D - R R スコアは、本開示の方法による治療後、約1ポイント、約2ポイント、約3ポイント、約4ポイント、約5ポイント、約6ポイント、約7ポイント、約8ポイント、約9ポイント、または約1

30

40

50

0ポイント増加する。

【0331】

いくつかの実施形態では、視覚的アナログ評価スケール（V A S）が、摂食障害の治療のためのサイロシビンの安全性及び有効性を評価するために利用される。V A Sは、空腹、満腹感、及び食欲の自己報告される評価である。対象は、100mmの連続体に沿って、アンカーに関連する経験の度合いをマークする。いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、対象のV A Sスコアが、当該治療前と比較して、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約100%、約110%、約120%、約130%、約140%、約150%、約160%、約170%、約180%、約190%、約200%、約210%、約220%、約230%、約240%、約250%、約260%、約270%、約280%、約290%、約300%、またはそれ以上改善する。

10

【0332】

いくつかの実施形態では、Montgomery-Asbergうつ病評価スケール（M A D R S）が、摂食障害の治療のためのサイロシビンの安全性及び有効性を評価するために利用される。M A D R Sは、10項目を含むうつ病重症度を測定する、臨床医が評価するスケールであり、各々は、0（正常）から6（重症）までのスコアで、合計可能なスコアは60である。スコアが高いほどうつ病の重症度が高くなることを示す。いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、対象のM A D R Sスコアは、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または約100%減少する。

20

【0333】

いくつかの実施形態では、Yale-Brown Cornell摂食障害スケール（Y B C - E D S）及び／またはYale-Brown Cornell摂食障害スケール自己報告書（Y B C - E D S - S R Q）は、摂食障害を有する対象に存在していることが観察される症状の重症度及びタイプを評価するために利用される。Y B C - E D Sは、医師による施された面接であり、Y B C - E D S - S R Qは、自己報告式の質問票である。Y B C - E D S - S R Qは、対象の摂食障害の現在の重症度及び対象の摂食障害の最悪の重症度を評価する。

30

【0334】

いくつかの実施形態では、身体イメージ状態スケール（B I S S）が、摂食障害の治療のためのサイロシビンの安全性及び有効性を評価するために利用される。B I S Sは、対象の情動／評価的身体イメージ状態を測定する6項目の自己報告スケールである。B I S Sは、様々な仮説上の状況に応じる、身体イメージの一時的な情動経験を調査するために使用される。6つの項目は、1）身体的外見に対する不満、2）体の大きさ及び形状に対する不満、3）体重に対する不満、4）身体的な魅力がないと感じる、5）普段の感じ方に対する自分の外見に対する現在の感じ、6）普通の人を見た目に対する自分の外見の評価である。各項目は、9ポイントの双極のL i k e r t様スケールで評価される。スケールは、自然な文脈において、ならびに一連の肯定的または否定的な仮説上の状況において行うことができる。より高いB I S Sスコアは、より良好な身体イメージを示す。いくつかの実施形態では、対象が本開示の方法により治療された後、対象のB I S Sスコアは、約5%～約300%、例えば、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約100%、約110%、約120%、約130%、約140%、約145%、約150%、約160%、約170%、約180%、約190%、約200%、約210%、約220%、約230%、約240%、約250%、約260%、約270%、約280%、約290%、または約300%増加する。

40

50

【0335】

いくつかの実施形態では、対象の体格指数が、摂食障害の治療のためのサイロシビンの安全性及び有効性を判定するために評価される。

【0336】

いくつかの実施形態では、臨床的障害評価（CIA）質問票が、摂食障害の治療のためのサイロシビンの安全性及び有効性を評価するために利用される。CIAは、過去28日間に摂食障害によって引き起こされた社会的及び心理的障害のレベルの自己報告式の16項目のスケールである。サブスケールは、気分、自己認識、認知機能、対人機能、及び仕事の好みである。項目は、4ポイントのLikertスケールでランク付けされる。いくつかの実施形態では、16以上のスコアは、対象が摂食障害を有することを示唆する。いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、対象のCIAスコアは、治療前と比較して、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または約100%減少する。

10

【0337】

いくつかの実施形態では、摂食障害インベントリ（EDI）、例えばバージョン3（EDI-3）が、摂食障害の治療のためのサイロシビンの安全性及び有効性を評価するために利用される。EDI-3は、0～4のLikertスケールでランク付けされる自己報告式の質問票である。EDI-3には、12のサブスケールが含まれており、そのうちの3つは、摂食障害（薄さ、過食症、身体不満の駆動）に特有のものであり、そのうちの9つは、一般的な心理的特性（低い自尊心、個人的疎外、対人的セキュリティ、対人的疎外感（interpersonal alienation）、インターセプト欠損、感情の調節障害、完璧主義、無関心、及び成熟の恐怖）を測定する。いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、対象のEDI-3複合は、治療前と比較して、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または約100%減少する。

20

【0338】

いくつかの実施形態では、5次元の変化した意識状態質問票（5D-ASC）が、摂食障害の治療のためのサイロシビンの安全性及び有効性を評価するために利用される。5D-ASCは、5つの主要な次元及びそれぞれの亜次元を使用して、急性薬物効果を測定し、環境及び思考障害に関連する自己の気分、知覚、及び経験の変化を評価する。その5次元には、大洋無限性、不安な自我消滅、視覚的再構造化、聴覚の変化、及び警戒の低減が含まれる。

30

【0339】

いくつかの実施形態では、コロンビア自殺重症度評価スケール（C-SSRS）が、摂食障害の治療のためのサイロシビンの安全性及び有効性を評価するために利用される。C-SSRSは、試験エントリ基準として自殺の可能性または傾向を評価するために使用され、全試験を通じてモニタリングされる。いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、対象のC-SSRSスコアが、治療前と比較して、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または約100%減少する。

40

【0340】

いくつかの実施形態では、定性的面接が、摂食障害の治療のためのサイロシビンの安全性及び有効性を評価するために利用される。

【0341】

いくつかの実施形態では、心電図（ECG）が、摂食障害の治療のためのサイロシビンの安全性及び有効性を評価するために利用される。いくつかの実施形態では、ECGは、標準的な12誘導ECGである。

50

【0342】

いくつかの実施形態では、バイタルサインが、摂食障害の治療のためのサイロシビンの安全性及び有効性を評価するために利用される。バイタルサインの非限定的な例には、体重、血圧、呼吸数、体温、及び脈拍数が含まれる。

【0343】

いくつかの実施形態では、臨床検査が、摂食障害の治療のためのサイロシビンの安全性及び／または有効性を評価するために利用される。いくつかの実施形態では、臨床検査は、肝機能検査を含む。いくつかの実施形態では、臨床検査は、血液試料及び／または尿試料を用いる。いくつかの実施形態では、血液が、ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、平均赤血球ヘモグロビン、平均赤血球体積、平均赤血球ヘモグロビン濃度、白血球数（示差あり）、及び血小板のレベルについて試験される。いくつかの実施形態では、血液は、アルブミン、アルカリホスファターゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アミラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、重炭酸塩、ビリルビン（直接的、間接的、及び総）、カルシウム、塩化物、クレアチンキナーゼ、クレアチニン、ガンマーグルタミルトランスフェラーゼ、グルコース、乳酸脱水素酵素、リパーゼ、マグネシウム、リン酸塩、カリウム、タンパク質総量、ナトリウム、尿素（血液尿素窒素）、及び尿酸のレベルについて試験される。いくつかの実施形態では、尿試料は、妊娠、違法薬物、血液、グルコース、ケトン、タンパク質、pH、比重、亜硝酸塩、白血球、ビリルビン、及びウロビリノーゲンについて試験される。

【0344】

いくつかの実施形態では、有害事象（AE）が、摂食障害の治療のためのサイロシビンの安全性及び有効性を判定するために測定される。いくつかの実施形態では、有害事象は、軽度、中等度、または重度として分類される。軽度AEは、対象の正常な機能レベルを著しく妨げるものではない。中等度AEは、いくつかの機能障害を引き起こすが、対象の健康にとっては危険ではない。重度AEは、著しい機能障害または機能不全を生じさせ、対象の健康に確実な危険をもたらす。有害事象の非限定的な例には、多幸気分、多幸気分、解離性障害、幻覚、精神病性障害、認知障害、注意障害、気分の変容、精神運動技能障害、不適切な情動、過剰摂取、意図的な製品誤用が含まれる。重篤な有害事象には、死亡、生命を脅かす有害事象、入院患者の入院または現在の入院の延長、永続的または顕著な身体障害／無能力、サイロシビンを受けた対象の子孫における先天異常／出生異常が含まれる。事象は、対象が、事象が発生した時点で直ちに死亡のリスクがあった場合には生命を脅かすものである。すなわち、もっと重篤な形態で発生した場合に死を引き起こし得る反応は含まれない。例えば、薬剤性肝炎は致命的であり得るにもかかわらず、肝不全の証拠なしに解消された薬剤性肝炎は、生命を脅かすものとは見なされない。死をもたらしたり、生命を脅かしたり、入院を必要としない場合がある重大な医学的事象は、適切な医学的判断を基にして、対象を危険にさらす可能性があり、この定義に記載されている転帰のうちの1つを防ぐために医学的または外科的介入が必要な場合がある場合、重篤な有害事象とみなされ得る。そのような事象には、緊急治療室もしくは自宅での集中治療を要するアレルギー性気管支けいれん、入院対象の入院治療には至らない血液疾患もしくはけいれん、及び薬物依存症もしくは薬物乱用の発生が含まれるが、これらに限定されない。

【0345】

いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療は、本明細書に記載の日記評価、臨床医もしくは介護士による評価、または臨床スケールのうちのいずれか1つに従って、治療前と比較して、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または約100%の摂食障害の改善をもたらす。

【0346】

いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、治療を必要とする対象は、当該治療前と比較して、減少した摂食障害試験ショートフォーム（EDE-QS）スコアを有する。いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、治療を必要とする対象は、当

該治療前と比較して、減少した物理的外観状態及び特性不安スケール（PASTAS）スコアを有する。いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、治療を必要とする対象は、摂食障害準備定規（ED-RR）によって評価されるように、当該治療前と比較して、変化に対してより高い意欲を有する。いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、治療を必要とする対象は、当該治療前と比較して、減少したMontgomery-Asbergうつ病評価スケール（MADRS）スコアを有する。いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、治療を必要とする対象は、当該治療前と比較して、増加した身体イメージ状態スケール（BISS）を有する。

【0347】

いくつかの実施形態では、サイロシビンまたはその活性代謝産物の投与後、摂食障害を有する対象は、改善された認知、情報処理、ストレスレベル、免疫系、またはこれらの組み合わせを有する。

【0348】

いくつかの実施形態では、サイロシビンまたはその活性代謝産物の投与後、摂食障害またはその少なくとも1つの症状が、少なくとも約5分～少なくとも約1年間緩和され、例えば、不安障害の少なくとも1つの症状が、少なくとも約5分間、少なくとも約15分間、少なくとも約30分間、少なくとも約45分間、少なくとも約1時間、少なくとも約2時間、少なくとも約3時間、少なくとも約4時間、少なくとも約5時間、少なくとも約6時間、少なくとも約7時間、少なくとも約8時間、少なくとも約9時間、少なくとも約10時間、少なくとも約11時間、少なくとも約12時間、少なくとも約13時間、少なくとも約14時間、少なくとも約15時間、少なくとも約16時間、少なくとも約17時間、少なくとも約18時間、少なくとも約19時間、少なくとも約20時間、少なくとも約21時間、少なくとも約22時間、少なくとも約23時間、少なくとも約24時間、少なくとも約2日間、少なくとも約3日間、少なくとも約4日間、少なくとも約5日間、少なくとも約6日間、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、少なくとも約4週間、少なくとも約5週間、少なくとも約6週間、少なくとも約7週間、少なくとも約8週間、少なくとも約9週間、少なくとも約10週間、少なくとも約11週間、少なくとも約12週間、少なくとも約13週間、少なくとも約14週間、少なくとも約2か月間、少なくとも約3か月間、少なくとも約4か月間、少なくとも約5か月間、少なくとも約6か月間、少なくとも約7か月間、少なくとも約8か月間、少なくとも約9か月間、少なくとも約10か月間、少なくとも約11か月間、少なくとも約12か月間、またはそれ以上緩和される。いくつかの実施形態では、摂食障害またはその少なくとも1つの症状は、サイロシビンの投与後、少なくとも1か月間緩和される。いくつかの実施形態では、摂食障害またはその少なくとも1つの症状は、サイロシビンの投与後、少なくとも3か月間緩和される。いくつかの実施形態では、摂食障害またはその少なくとも1つの症状は、サイロシビンの投与後、少なくとも1年間緩和される。

【0349】

いくつかの実施形態では、サイロシビンまたはその活性代謝産物の投与後、摂食障害またはその少なくとも1つの症状が、約5分～約1週間以内に、例えば、約5分以内、約15分以内、約30分以内、約45分以内、約1時間以内、約2時間以内、少なくとも3時間以内、約4時間以内、約5時間以内、約6時間以内、約7時間以内、約8時間以内、約9時間以内、約10時間以内、約11時間以内、約12時間以内、約13時間以内、約14時間以内、約15時間以内、約16時間以内、約17時間以内、約18時間以内、約19時間以内、約20時間以内、約21時間以内、約22時間以内、約23時間以内、約24時間以内、約1日以内、約2日以内、約3日以内、約4日以内、約5日以内、約6日以内、または約7日以内に緩和される。いくつかの実施形態では、摂食障害またはその少なくとも1つの症状が、サイロシビンの投与から24時間以内に緩和される。いくつかの実施形態では、摂食障害またはその少なくとも1つの症状が、サイロシビンの投与から1週間以内に緩和される。

【0350】

頭痛障害

いくつかの実施形態では、頭痛障害の治療を必要とする対象における1つ以上の頭痛障害を治療するための方法であって、対象に、有効量のサイロシビンまたはその活性代謝産物を投与することを含む、方法が、本明細書に開示される。いくつかの実施形態では、活性代謝産物は、サイロシビンである。

【0351】

本明細書で使用される場合、「頭痛障害」という用語は、再発性頭痛を特徴とする障害を指す。頭痛障害は、神経系の最も一般的な障害のうちの1つである。頭痛障害には、片頭痛、緊張型頭痛、群発性頭痛、及び慢性日常頭痛症候群が含まれる。

【0352】

いくつかの実施形態では、群発性頭痛の治療を必要とする対象における群発性頭痛を治療するための方法であって、対象に、有効量のサイロシビンまたはその活性代謝産物を投与することを含む、方法が、本明細書に開示される。いくつかの実施形態では、群発性頭痛の少なくとも1つの兆候または症状が、サイロシビンまたはその代謝産物の投与後に改善される。いくつかの実施形態では、群発性頭痛の兆候または症状は、日記評価、臨床医による身体的または心理的評価、撮像検査、または神経学的検査に従って測定される。

【0353】

群発性頭痛は、原発性頭痛障害であり、三叉神経性自律神経性頭痛に属する。群発性頭痛の定義は、少なくとも1つの自律神経症状が頭痛と同側にある片側性頭痛である。発作は、主に三叉神経の第1の分裂、すなわち顔面に感覚及び運動神経支配を提供することを主な機能とする第5の脳神経における重度の片側性疼痛を特徴とする。発作は、顕著な片側性頭蓋自律神経症状とも関連し、対象は、しばしば、発作中に動揺及び情動不安を経験する。

【0354】

いくつかの実施形態では、群発性頭痛を有する対象は、15～180分間持続し、1日に最大8回発生する群発性頭痛発作を有する。群発性頭痛は、通常、毎日ほぼ同じ時刻に発生し、夜間に発生することが多い。いくつかの実施形態では、群発性頭痛は、反復発作的である。反復発作性群発性頭痛（ECH）は、85～90%の対象が経験し、対象が数週間から数か月の間毎日発作を経験し、その後数か月から数年の間寛解したときに発現する。対象は、1年に1～2回の症状が出現することが多く、これらは、春または秋に出現することが多い。いくつかの実施形態では、群発性頭痛は、慢性群発性頭痛（CCH）である。CCHを有する個人は、1年を超えて続く寛解のない発作、または1か月未満しか持続しない寛解を経験する。CCHは、群発性頭痛を経験する対象の15～20%が経験する。

【0355】

人口の約0.1%が、群発性頭痛に悩まされている。この障害は、歴史的に、ECHとCCHとで異なる、高い男女比を有する男性優位性を有すると考えられてきた。この比率は、発症年齢が20～49歳の対象で最も高く、ECHでは7.2:1、CCHでは11.0:1である。この比率は、発症年齢が50歳以降では最も低く、ECHでは2.3:1、CCHでは0.6:1である。これらの比率は、1963年～1997年にかけて検査された554人の群発性頭痛患者の観察によって決定された。著者らは、これらの比率は、性ホルモン調節及び環境要因に関連し得ることを示唆した。最近の試験では、男性優位の低下が報告されており、比率は2:1である。

【0356】

いくつかの実施形態では、群発性頭痛を有する対象はまた、吐き気及び／または嘔吐も経験する。いくつかの実施形態では、群発性頭痛を有する対象は、片側性疼痛、過度の涙、顔面紅潮、眼瞼下垂、瞳孔縮小、眼の赤み、片方または両方の眼の下または周りの腫脹、光への感受性、吐き気、動揺、及び情動不安である。

【0357】

いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、群発性頭痛の頻度が、当該治療前

10

20

30

40

50

と比較して、約 5 %、約 10 %、約 15 %、約 20 %、約 25 %、約 30 %、約 35 %、約 40 %、約 45 %、約 50 %、約 55 %、約 60 %、約 65 %、約 70 %、約 75 %、約 80 %、約 85 %、約 90 %、約 95 %、または約 100 % 減少する。

【0358】

いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、群発性頭痛の長さが、当該治療前と比較して、約 5 %、約 10 %、約 15 %、約 20 %、約 25 %、約 30 %、約 35 %、約 40 %、約 45 %、約 50 %、約 55 %、約 60 %、約 65 %、約 70 %、約 75 %、約 80 %、約 85 %、約 90 %、約 95 %、または約 100 % 減少する。

【0359】

いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、群発性頭痛の兆候または症状は、当該治療前と比較して低減する。いくつかの実施形態では、片頭痛の兆候または症状は、日記評価、臨床医による身体的または心理的評価、画像検査、脳波検査、血液検査、神経学的検査、またはこれらの組み合わせに従って測定される。いくつかの実施形態では、血液検査は、血液化学及び／またはビタミンを評価する。

【0360】

いくつかの実施形態では、片頭痛の治療を必要とする対象における片頭痛を治療するための方法であって、対象に、有効量のサイロシビンまたはその活性代謝産物を投与することを含む、方法が、本明細書に開示される。片頭痛は、頭部の半分または両側に影響を及ぼし、本質的に脈動し、2～72 時間続く中等度～重度の頭痛である。片頭痛の症状には、頭痛、吐き気、光に対する感受性、音に対する感受性、嗅覚に対する感受性、めまい（*dizziness*）、発話困難、めまい（*vertigo*）、嘔吐、発作、乱視、疲労、または食欲不振が含まれる。いくつかの対象はまた、頭痛の数時間または数日前に生じる前発症状期、及び／または頭痛の解消後の後発症状期を経験する。前発症状及び後発症状には、多動性、活動低下、うつ病、特定の食物に対する渴望、反復的なあくび、疲労及び頸部硬直、及び／または疼痛が含まれる。

【0361】

いくつかの実施形態では、片頭痛は、前兆を伴わない片頭痛、前兆を伴う片頭痛、慢性片頭痛、腹性片頭痛、脳底片頭痛、月経性片頭痛、眼筋麻痺性片頭痛、眼性片頭痛（*ocular migraine*）、眼性片頭痛（*ophthalmic migraine*）、または片麻痺性片頭痛である。いくつかの実施形態では、片頭痛は、前兆を伴わない片頭痛である。前兆を伴わない片頭痛は、頭痛を伴わない片頭痛を伴う。いくつかの実施形態では、片頭痛は、前兆を伴う片頭痛である。前兆を伴う片頭痛は、通常、頭痛の前に、または時にそれに伴う一過性の局所神経学的症状を主に特徴とする。一般的ではないが、前兆は、頭痛を伴わずに、または非片頭痛を伴って生じ得る。いくつかの実施形態では、片頭痛は、片麻痺性片頭痛である。片麻痺性片頭痛は、前兆とそれに伴う運動麻痺を伴う片頭痛である。いくつかの実施形態では、片麻痺性片頭痛は、家族性片麻痺性片頭痛または散発性片麻痺性片頭痛である。いくつかの実施形態では、片頭痛は、脳底動脈片頭痛である。脳底動脈片頭痛を有する対象は、片頭痛と、発話困難、世界の回転、耳鳴り、または運動麻痺を含まない多くの他の脳幹関連の症状を伴う前兆と、を有する。いくつかの実施形態では、片頭痛は、月経性片頭痛である。生理直前及び生理中に、月経性片頭痛が発生する。いくつかの実施形態では、対象は、腹性片頭痛を有する。腹性片頭痛は、子供が経験することが多い。腹性片頭痛は、頭痛ではなく、代わりに胃痛である。いくつかの実施形態では、腹性片頭痛を有する対象は、片頭痛を発症する。いくつかの実施形態では、対象は、「眼性片頭痛（*ocular migraine*）」と呼ばれる眼性片頭痛（*ophthalmic migraine*）を有する。眼性片頭痛を有する対象は、片頭痛を伴うか、またはその後の短時間、片目の視力または失明を経験する。いくつかの実施形態では、対象は、眼筋麻痺性片頭痛を有する。眼筋麻痺性片頭痛は、1 つ以上の眼脳神経の不全麻痺に関連する片頭痛の再発性発作である。

【0362】

いくつかの実施形態では、治療を必要とする対象は、慢性片頭痛を経験する。本明細書で

定義されるように、慢性偏頭痛を有する対象は、月に15日を超える頭痛を有する。いくつかの実施形態では、治療を必要とする対象は、反復性片頭痛を経験する。本明細書で定義されるように、慢性片頭痛を有する対象は、月に15日未満の頭痛を有する。

【0363】

いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、片頭痛の頻度が、当該治療前と比較して、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または約100%減少する。

【0364】

いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、片頭痛の長さが、当該治療前と比較して、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または約100%減少する。

10

【0365】

いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、片頭痛の兆候または症状が、当該治療前と比較して低減する。いくつかの実施形態では、片頭痛の兆候または症状は、日記評価、臨床医による身体的または心理的評価、撮像検査、または神経学的検査に従って測定される。

【0366】

いくつかの実施形態では、慢性日常頭痛症候群（CDHS）の治療を必要とする対象における慢性日常頭痛症候群を治療するための方法であって、対象に、有効量のサイロシビンまたはその活性代謝産物を投与することを含む、方法が、本明細書に開示される。CDHSを有する対象は、1か月に15日以上4時間を超える頭痛を有する。対象の中には、これらの頭痛が6か月以上経験するものもある。CDHSは、一般集団の4%が罹患する。慢性片頭痛、慢性緊張型頭痛、新たな毎日の持続性頭痛、及び薬の過剰使用の頭痛は、慢性日常性頭痛の大部分を占める。

20

【0367】

いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、治療を必要とする対象が経験する慢性日常性頭痛は、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または約100%減少する。

30

【0368】

いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、1か月あたりに治療を必要とする対象が経験する慢性日常性頭痛の数は、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または約100%減少する。

【0369】

いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、1か月あたりに治療を必要とする対象が経験する慢性日常性頭痛の数は、1か月あたり約1回の頭痛、1か月あたり約2回の頭痛、1か月あたり約3回の頭痛、1か月あたり約4回の頭痛、1か月あたり約5回の頭痛、1か月あたり約6回の頭痛、1か月あたり約7回の頭痛、1か月あたり約8回の頭痛、1か月あたり約9回の頭痛、1か月あたり約10回の頭痛、1か月あたり約11回の頭痛、1か月あたり約12回の頭痛、1か月あたり約13回の頭痛、1か月あたり約14回の頭痛、1か月あたり約15回の頭痛、またはそれ以上減少する。

40

【0370】

いくつかの実施形態では、頭痛を有する対象は、1つ以上の併存疾患を有する。併存疾患の非限定的な例としては、内分泌疾患及び／または代謝疾患、胃腸疾患、心血管疾患、精神疾患、または神経疾患が挙げられる。いくつかの実施形態では、併存疾患は、不安障害、うつ病性障害、精神病性障害、発達障害、摂食障害、注意欠陥多動性障害（ADHD）

50

、注意欠陥障害（ＡＤＤ）、自閉症スペクトラム障害（ＡＳＤ）、チック障害、双極性障害、行為障害、精神遅滞、またはこれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、併存疾患は、気分障害、大うつ病性障害、双極性障害、統合失調症、摂食障害、注意欠陥／多動性障害、てんかん、心血管疾患、片頭痛、過敏性腸症候群、認知症、アルツハイマー病、パーキンソン病、またはこれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、併存疾患は、うつ病、全般性不安、広場恐怖症、またはパニック障害である。いくつかの実施形態では、併存疾患は、大うつである。いくつかの実施形態では、併存疾患は、摂食障害である。いくつかの実施形態では、併存疾患は、ＡＤＨＤである。いくつかの実施形態では、併存疾患は、ＡＳＤである。いくつかの実施形態では、併存疾患は、大うつ病性障害、双極性障害、過敏性腸疾患、または過敏性腸症候群である。

10

【０３７１】

いくつかの実施形態では、併存疾患は、睡眠時無呼吸、うつ病、不安、攻撃的行動、自殺念慮、または双極性障害である。いくつかの実施形態では、併存疾患は、喫煙、睡眠時無呼吸、うつ病、不安、攻撃的行動、自殺念慮、または双極性障害である。いくつかの実施形態では、併存疾患は、脳卒中、血管脳病変、冠動脈性心疾患、卵円孔開存、高血圧、うつ病、不安、双極性障害、パニック障害、自殺、レストレスレッグス症候群、てんかん、炎症性腸疾患、または喘息である。

【０３７２】

いくつかの実施形態では、治療を必要とする対象は、男性である。いくつかの実施形態では、治療を必要とする対象は、女性である。いくつかの実施形態では、治療を必要とする対象は、妊婦である。いくつかの実施形態では、治療を必要とする対象は、分娩後女性である。いくつかの実施形態では、治療を必要とする対象は、サイロシビン未投与である。いくつかの実施形態では、治療を必要とする対象は、これまでにサイロシビンを経験している。

20

【０３７３】

いくつかの実施形態では、サイロシビンの投与後、頭痛障害を治療するための他の治療は、対象に施されない。

【０３７４】

いくつかの実施形態では、頭痛障害を有する対象は、少なくとも１つの追加の療法剤及び／または治療剤が投与される。いくつかの実施形態では、追加の療法剤及び／または治療剤の投与が、サイロシビンの投与前である。いくつかの実施形態では、追加の療法剤及び／または治療剤の投与が、サイロシビンの投与後である。いくつかの実施形態では、追加の療法剤及び／または治療剤の投与が、サイロシビンの投与と同時である。

30

【０３７５】

いくつかの実施形態では、追加の療法剤は、酸素療法、トリプタン、エルゴタミン、リドカイン、ソマトスタチン及びソマトスタチン類似体、コルチコステロイド、メチセルギド、ベラパミル、リチウム、トピラメート、バルプロ酸、ボツリヌス毒素、クロミフェン、リゼルグ酸ジエチルアミド、プレドニゾロン、ジヒドロエルゴタミン、ベータ遮断剤、ビタミン、抗うつ剤、抗けいれん薬、ジメシル酸リスデキサメフェタミン、抗精神病薬、不安薬、抗炎症薬、ベンゾジアゼピン、鎮痛薬、心血管薬、またはこれらの組み合わせである。

40

【０３７６】

いくつかの実施形態では、さらなる療法は、抗うつ剤である。いくつかの実施形態では、抗うつ剤は、アミトリプチリンである。いくつかの実施形態では、抗うつ剤は、例えば、神経伝達物質受容体における他の分子の反応性に影響を与える相互作用を介して、神経伝達物質受容体に間接的に影響を与える。いくつかの実施形態では、抗うつ剤は、アゴニストである。一実施形態では、抗うつ剤は、アンタゴニストである。いくつかの実施形態では、抗うつ剤は、１種を超える神経伝達物質受容体に（直接的または間接的のいずれかで）作用する。いくつかの実施形態では、抗うつ剤は、ブプロピオン、シタロプラム、デュロキセチン、エスシタロプラム、フルオキセチン、フルボキサミン、ミルナシプラン、ミ

50

ルタザピン、パロキセチン、レボキセチン、セルトラリン、及びベンラファキシンから選択される。

【0377】

いくつかの実施形態では、抗うつ剤は、三環式抗うつ剤（「TCA」）、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（「SSRI」）、セロトニン及びノルアドレナリン再取り込み阻害剤（「SNRI」）、ドーパミン再取り込み阻害剤（「DRI」）、ノルアドレナリン再取り込みモノアミン酸化酵素阻害剤（「MAOI」）であり、阻害剤（「NRU」）、ドーパミン、セロトニン及びノルアドレナリン再取り込み阻害剤（「DSNRI」）、モノアミン酸化酵素A型（RIMA）の可逆的阻害剤、またはこれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、抗うつ剤は、TCAである。いくつかの実施形態では、TCAは、イミプラミンまたはクロミプラミンである。いくつかの実施形態では、抗うつ剤は、SSRIである。いくつかの実施形態では、SSRIは、エスシタロプラム、パロキセチン、セルトラリン、フルボキサミン、フルオキセチン、またはこれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、SNRIは、ベンラファキシンである。いくつかの実施形態では、さらなる療法剤は、プレガバリンである。

10

【0378】

いくつかの実施形態では、抗うつ剤は、アミトリプチリンである。

【0379】

いくつかの実施形態では、さらなる治療剤は、抗けいれん剤である。いくつかの実施形態では、抗けいれん剤は、ガバペンチン、カルバマゼピン、エトスクシミド、ラモトリギン、フェルバメート、トピラメート、ゾニサミド、チアガビン、オクスカルバゼピン、レベチラセタム、ジバルプロエックスナトリウム、フェニトイン、ホスフェニトインである。いくつかの実施形態では、抗けいれん剤は、トピラメートである。

20

【0380】

いくつかの実施形態では、さらなる治療剤は、ベータ遮断剤である。ベータ遮断剤の非限定的な例としては、アセブトロール、アテノロール、ベタキソロール、ビソプロロール、カルテオロール、カルベジロール、ラベタロール、メトプロロール、ナドロール、ネビボロール、ペンブトロール、ピンドロール、プロプラノロール、ソタロール、またはチモロールが挙げられる。いくつかの実施形態では、ベータ遮断剤は、プロプラノロールである。

30

【0381】

いくつかの実施形態では、さらなる治療剤は、非ステロイド性抗炎症薬、アセトアミノフェン、カフェイン、トリプタン、ジヒドロエルゴタミン、オピオイド、抗吐き気薬、血圧降下薬、抗うつ剤、抗発作薬、ボトックス注射、カルシトニン遺伝子関連ペプチドを対象とするモノクローナル抗体、鍼灸、ブラックルーム、食事の変更、熱／冷療法、マグネシウム摂取、マッサージ、リボフラビン／B2摂取、経頭蓋磁気刺激、またはこれらの任意の組み合わせである。

【0382】

いくつかの実施形態では、頭痛障害の少なくとも1つの兆候または症状は、サイロシビンまたはその代謝産物の投与後に改善される。いくつかの実施形態では、頭痛障害の兆候または症状は、日記評価、臨床医もしくは介護士による評価、または臨床スケールに従って測定される。いくつかの実施形態では、サイロシビン治療は、以下のうちの1つ以上において実証される改善を引き起こす：視覚的アナログスケール、数値評価スケール、ショートフォーム健康調査、気分状態のプロファイル、ピッツバーグ睡眠品質指数、大うつ病インベントリ、知覚ストレススケール、5レベルのEuroQoL-5D、頭痛衝撃試験、ID-片頭痛、3項目スクリーナー、ミネソタ多相人格インベントリ、病院不安及びうつ病スケール（HADS）、50ベックうつ病インベントリ（BDI元のBDI51及び第2版の両方、BDI-II52）、9項目患者健康質問票（PHQ-9）、片頭痛障害評価質問票（MIDAS）、片頭痛特異的な生活の質問票バージョン2.1（MSQ v2.1）、ヨーロッパ生活の質5次元（EQ-5D）、ショートフォーム36（SF-3

40

50

6)、またはこれらの組み合わせ。

【0383】

いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療は、本明細書に記載の日記評価、臨床医もしくは介護士による評価、または臨床スケールのうちのいずれか1つに従って、治療前と比較して、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または約100%の頭痛障害の改善をもたらす。

【0384】

いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療は、本明細書に記載の日記評価、臨床医もしくは介護士による評価、または臨床スケールのうちのいずれか1つに従って、治療前と比較して、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または約100%の片頭痛の改善をもたらす。いくつかの実施形態では、評価は、視覚的前兆評価スケールまたはID片頭痛質問票である。

【0385】

いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療は、本明細書に記載の日記評価、臨床医もしくは介護士による評価、または臨床スケールのうちのいずれか1つに従って、治療前と比較して、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または約100%の群発性片頭痛の改善をもたらす。いくつかの実施形態では、評価は、視覚的アナログスケール、数値評価スケール、ショートフォーム健康調査、気分状態のプロファイル、ピッツバーグ睡眠品質指数、大うつ病インベントリ、知覚ストレススケール、5レベルのEuroQoL-5D、頭痛衝撃試験、またはこれらの組み合わせである。

【0386】

いくつかの実施形態では、サイロシビンまたはその活性代謝産物の投与後、頭痛障害の少なくとも1つの症状が、少なくとも約5分～少なくとも約1年間緩和され、例えば、不安の少なくとも1つの症状が、少なくとも約5分間、少なくとも約15分間、少なくとも約30分間、少なくとも約45分間、少なくとも約1時間、少なくとも約2時間、少なくとも約3時間、少なくとも約4時間、少なくとも約5時間、少なくとも約6時間、少なくとも約7時間、少なくとも約8時間、少なくとも約9時間、少なくとも約10時間、少なくとも約11時間、少なくとも約12時間、少なくとも約13時間、少なくとも約14時間、少なくとも約15時間、少なくとも約16時間、少なくとも約17時間、少なくとも約18時間、少なくとも約19時間、少なくとも約20時間、少なくとも約21時間、少なくとも約22時間、少なくとも約23時間、少なくとも約24時間、少なくとも約2日間、少なくとも約3日間、少なくとも約4日間、少なくとも約5日間、少なくとも約6日間、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、少なくとも約4週間、少なくとも約5週間、少なくとも約6週間、少なくとも約7週間、少なくとも約8週間、少なくとも約9週間、少なくとも約10週間、少なくとも約11週間、少なくとも約12週間、少なくとも約13週間、少なくとも約14週間、少なくとも約2か月間、少なくとも約3か月間、少なくとも約4か月間、少なくとも約5か月間、少なくとも約6か月間、少なくとも約7か月間、少なくとも約8か月間、少なくとも約9か月間、少なくとも約10か月間、少なくとも約11か月間、少なくとも約12か月間、またはそれ以上緩和される。いくつかの実施形態では、頭痛障害の少なくとも1つの症状は、サイロシビンの投与後、少なくとも1か月間緩和される。いくつかの実施形態では、頭痛障害の少なくとも1つの症状は、サイロシビンの投与後、少なくとも3か月間緩和される。いくつかの実施形態では、頭痛障害の少なくとも1つの症状は、サイロシビンの投与後、少なくとも1年間緩和される。

【0387】

いくつかの実施形態では、サイロシビンの投与は、頭痛障害の発生を少なくとも約1週間

10

20

30

40

50

以上、例えば、約1週間、約2週間、約3週間、約4週間、約5週間、約1か月、約6週間、約2か月、約3か月、約4か月、約5か月、約6か月、約7か月、約8か月、約9か月、約10か月、約11か月、約1年、またはそれ以上防止する。いくつかの実施形態では、サイロシビンの投与は、頭痛障害の発生を少なくとも約1か月間防止する。いくつかの実施形態では、サイロシビンの投与は、頭痛障害の発生を少なくとも約3か月間防止する。いくつかの実施形態では、サイロシビンの投与は、頭痛障害の発生を少なくとも約6か月間防止する。いくつかの実施形態では、サイロシビンの投与は、頭痛障害の発生を少なくとも約12か月間防止する。

【0388】

いくつかの実施形態では、サイロシビンまたはその活性代謝産物の投与後、頭痛障害の少なくとも1つの症状が、約5分～約1週間以内に、例えば、約5分以内、約15分以内、約30分以内、約45分以内、約1時間以内、約2時間以内、少なくとも3時間以内、約4時間以内、約5時間以内、約6時間以内、約7時間以内、約8時間以内、約9時間以内、約10時間以内、約11時間以内、約12時間以内、約13時間以内、約14時間以内、約15時間以内、約16時間以内、約17時間以内、約18時間以内、約19時間以内、約20時間以内、約21時間以内、約22時間以内、約23時間以内、約24時間以内、約1日以内、約2日以内、約3日以内、約4日以内、約5日以内、約6日以内、または約7日以内に緩和される。いくつかの実施形態では、頭痛障害の少なくとも1つの症状は、サイロシビンの投与から15分以内に緩和または改善される。いくつかの実施形態では、頭痛障害の少なくとも1つの症状は、サイロシビンの投与から30分以内に緩和または改善される。いくつかの実施形態では、頭痛障害の少なくとも1つの症状は、サイロシビンの投与から1時間以内に緩和または改善される。いくつかの実施形態では、頭痛障害の少なくとも1つの症状は、サイロシビンの投与から3時間以内に緩和または改善される。いくつかの実施形態では、頭痛障害の少なくとも1つの症状は、サイロシビンの投与から6時間以内に緩和または改善される。

【0389】

前治療及び併用療法

いくつかの実施形態では、治療を必要とする対象にサイロシビンを投与することを含む治療方法は、サイロシビンの投与前に、対象をマグネシウムで前治療することをさらに含む。場合によっては、マグネシウムは、サイロシビンの投与前、少なくとも1日、少なくとも2日、少なくとも3日、少なくとも4日、少なくとも5日、少なくとも6日、少なくとも1週間、少なくとも2週間、少なくとも3週間、少なくとも4週間、少なくとも5週間、または少なくとも6週間、毎日投与される。いくつかの実施形態では、1日あたり約10mg～約500mgのマグネシウムが、対象に投与される。いくつかの実施形態では、1日あたり約30mg、約75mg、約80mg、約130mg、約240mg、約310mg、約320mg、約360mg、約410mg、約400mg、または約420mgが、対象に投与される。いくつかの実施形態では、マグネシウムは、サイロシビンと同じ日に対象に投与される。いくつかの実施形態では、マグネシウムは、サイロシビンの投与の直前、同時に、または直後に対象に投与される。いくつかの実施形態では、マグネシウムサプリメントは、対象のマグネシウムの血中濃度が約1.5～約2.5mEq/Lであるまで対象に投与される。いくつかの実施形態では、対象のマグネシウムの血中濃度が約1.5～約2.5mEq/L未満である場合、サイロシビンは、対象に投与されない。

【0390】

いくつかの実施形態では、治療を必要とする対象にサイロシビンを投与することを含む治療方法は、サイロシビンの投与前に、対象をナイアシンで前治療することをさらに含む。場合によっては、ナイアシンは、サイロシビンの投与前、少なくとも1日、少なくとも2日、少なくとも3日、少なくとも4日、少なくとも5日、少なくとも6日、少なくとも1週間、少なくとも2週間、少なくとも3週間、少なくとも4週間、少なくとも5週間、または少なくとも6週間、毎日投与される。いくつかの実施形態では、1日あたり約1mg～約5,000mg、例えば、約1mg～約50mg、約10mg～約100mg、約1

00mg～約200mg、約1mg～約200mg、約100mg～約200mg、約10mg～約50mg、約10mg～約35mg、約100mg～約500mg、または約1,000mg～約3,000mgのナイアシンが、対象に投与される。いくつかの実施形態では、1日あたり約10mg、約14mg、約15mg、約16mg、約20mg、約30mg、約35mg、約50mg、約60mg、約75mg、約100mg、約200mg、約250mg、約300mg、約350mg、約400mg、約450mg、約500mg、約550mg、約600mg、約650mg、約700mg、約750mg、約800mg、約850mg、約900mg、約950mg、約1000mg、約1500mg、約2000mg、約2500mg、または約3000mgのナイアシンが、対象に投与される（同時に、過剰のナイアシンからのいかなる毒性曝露を回避する）。いくつかの実施形態では、ナイアシンは、成分／要素として、例えば、乱用のリスクを低減する及び／または有効性を改善するために含まれる。いくつかの実施形態では、ナイアシンは、サイロシビンと同じ日に対象に投与される。いくつかの実施形態では、ナイアシンは、サイロシビンの投与の直前、同時に、または直後に対象に投与される。

10

【0391】

いくつかの実施形態では、サイロシビンは、1つ以上の追加の療法剤と組み合わせて対象に投与される。いくつかの実施形態では、サイロシビンは、SSRI、三環式抗うつ剤（TCA）、モノアミンオキシダーゼ阻害剤（MAOI）、またはセロトニンノルエピネフリン再取り込み阻害剤（SNRI）などの1つ以上の抗うつ剤または抗不安薬と組み合わせて対象に投与される。

20

【0392】

いくつかの実施形態では、本開示は、サイロシビンによる治療を受ける対象における不安を低減する方法を提供し、本方法は、対象に、i) サイロシビンまたはその前駆体もしくは誘導体、及びii) 1つ以上のベンゾジアゼピン類を投与することを含む。

【0393】

いくつかの実施形態では、1つ以上のベンゾジアゼピン類が、対象に、サイロシビンまたはその前駆体もしくは誘導体と同時に、またはそれとほぼ同時に投与される。いくつかの実施形態では、1つ以上のベンゾジアゼピン類が、サイロシビンまたはその前駆体もしくは誘導体の投与前に、例えば、対象に、サイロシビンまたはその前駆体もしくは誘導体の投与の約10分、約15分、約20分、約30分、約45分、約60分、約75分、約90分、約105分、約120分、約150分、または約180分前に投与される。いくつかの実施形態では、1つ以上のベンゾジアゼピン類が、サイロシビンまたはその前駆体もしくは誘導体の投与後に、例えば、対象に、サイロシビンまたはその前駆体もしくは誘導体の投与から約10分、約15分、約20分、約30分、約45分、約60分、約75分、約90分、約105分、約120分、約150分、または約180分後に投与される。

30

【0394】

いくつかの実施形態では、1つ以上のベンゾジアゼピン類が、典型的な用量の約10%、20%、25%、30%、40%、50%、または75%などの不安を治療するために典型的に使用される用量よりも低い用量で投与される。いくつかの実施形態では、1つ以上のベンゾジアゼピン類が、不安を治療するために典型的に使用される用量とほぼ等しい用量で投与される。いくつかの実施形態では、1つ以上のベンゾジアゼピン類が、典型的な用量の約125%、150%、175%、200%、250%、または300%などの不安を治療するために典型的に使用される用量よりも高い用量で投与される。いくつかの実施形態では、1つ以上のベンゾジアゼピン類が、対象に経口投与される。

40

【0395】

いくつかの実施形態では、ベンゾジアゼピン類は、アジナゾラム、アルプラゾラム、ベンタゼパム、ブレタゼニル、プロマゼパム、プロチゾラム、カマゼパム、クロルジアゼポキシド、シナゼパム、シノラゼパム、クロバザム、クロナゼパム、クロナゾラム、クロラゼパート、クロチアゼパム、クロキサゾラム、デロラゼパム、デスクロロエチゾラム、ジアゼパム、ジクラゼパム、エスタゾラム、カルフルゼプ酸エチル、ロフラゼプ酸エチル、エ

50

チゾラム、フルアルブラゾラム、フルブロマゼパム、フルブロマゾラム、フルクロチゾラム、フルニトラゼパム、フルニトラゾラム、フルラゼパム、フルタゾラム、フルトプラゼパム、ハラゼパム、ケタゾラム、ロブラゾラム、ロラゼパム、ロルメタゼパム、メクロナゼパム、メダゼパム、メチゾラム、メキサゾラム、ミダゾラム、ニフォキシパム、ニメタゼパム、ニテマゼパム、ニトラゼパム、ニトラゾラム、ノルジアゼパム、ノルフルラゼパム、オキサゼパム、フェナゼパム、ピナゼパム、プラゼパム、プレマゼパム (premazepam)、ピラゾラム、クアゼパム、リルマザフォン、テマゼパム、テトラゼパム、またはトリアゾラムから選択される。

【0396】

ある特定の実施形態では、患者は、本明細書に記載のサイロシビンまたはその前駆体もしくはは誘導体を、1つ以上の5-HT_{2A}特異的アンタゴニスト及び／または逆アゴニストと共に投与される。いくつかの実施形態では、対象は、サイロシビンまたはその前駆体もしくはは誘導体、ならびに1つ以上の5-HT_{2A}特異的アンタゴニスト及び／または逆アゴニストを同時に投与される。他の実施形態では、対象は、サイロシビン投与前、約10分、約15分、約20分、約30分、約45分、約60分、約75分、約90分、約105分、約120分、約150分、または約180分などであるが、これらに限定されない、サイロシビン投与前に、1つ以上の5-HT_{2A}特異的アンタゴニスト及び／または逆アゴニストを投与される。いくつかの実施形態では、対象は、サイロシビン投与後、約10分、約15分、約20分、約30分、約45分、約60分、約75分、約90分、約105分、約120分、約150分、または約180分などであるが、これらに限定されない、サイロシビン投与後に、1つ以上の5-HT_{2A}特異的アンタゴニスト及び／または逆アゴニストを投与される。

【0397】

ある特定の実施形態では、1つ以上の5-HT_{2A}特異的アンタゴニスト及び／または逆アゴニストは、典型的に使用される用量よりも低い用量、例えば、典型的な用量の約10%、約20%、約25%、約30%、約40%、約50%、または約75%で投与される。他の実施形態では、1つ以上の5-HT_{2A}特異的アンタゴニスト及び／または逆アゴニストは、典型的に使用される用量と同等である用量で投与される。さらに他の実施形態では、1つ以上の5-HT_{2A}特異的アンタゴニスト及び／または逆アゴニストは、典型的に使用される用量よりも高い用量、例えば、典型的な用量の約125%、約150%、約175%、約200%、約250%、または約300%で投与される。

【0398】

適切な5-HT_{2A}アンタゴニストには、トラゾドン、ミルタザピン、メーターゴリン、ケタンセリン、リタンセリン、ネファゾドン、クロザピン、オランザピン、ケチアピン、リスパリドン、アセナピン、MDL-100907、シプロヘプタジン、ピゾチフェン、LY-367,265、2-アルキル-4-アリアル-テトラヒドロ-ピリミド-アゼピン、9-アミノメチル-9,10-ジヒドロアントラセン (AMDA)、ハロペリドール、クロルプロマジン、ヒドロキシジン (アタラックス)、5-MeO-NBpBrT、ナイアブラジン、アルタンセリン、アリピプラゾール、エトペリドン、セトペロン、クロルプロチキセン、シナセリン、アダタンセリン、メディフォックスアミン、ラウウォルシン、フェノキシベンザミン、プルバンセリン、デラムシ克蘭、ネロタンセリン、ルバゾドン、メピプラゾール、キシラミジン、R-(+)-アルファ-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェネチル)]-4-ピペリジンメタノール (MDL 100907)、ミアンセリン、AT 1015、DV 7028、エプリバンセリン、4F4PP、ファナセリン、アルファ-フェニル-1-(2-フェニルエチル)-4-ピペリジンメタノール (MDL 11,939)、メルペロン、メスレルギン、パリペリドン、1-[2-(3,4-ジヒドロ-1H-2-ベンゾピラン-1-イル)エチル]-4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン二塩酸塩 (PNU 96415E)、(2R,4R)-5-[2-[2-[2-(3-メトキシフェニル)エチル]フェノキシ]エチル]-1-メチル-3-ピロリジノール (R-96544)、サルボグレラート、スピペロン、ジ

ブラシドン、ゾテピン、及び 7-[[4-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-1-
-ピペラジニル]カルボニル]-1H-インドール-3-カルボニトリル (EMD 281
014) が含まれるが、これらに限定されない。

【0399】

好適な 5-HT_{2A} 逆アゴニストには、AC-90179、ネロタンセリン (APD-1
25)、エプリバンセリン、ピマバンセリン (ACP-103)、及びボリナセリンが含
まれるが、これらに限定されない。

【0400】

ある特定の実施形態では、5-HT_{2A} アンタゴニストは、表 8 の化合物から選択される
：

10

20

30

40

50

【表 8 - 1】

表 8 : 5-HT_{2A}アンタゴニスト

アセプロマジン	イミプラミン
アゴメラチン	リスリド
アミトリプチリン	ロキサピン
アモキサピン	ルラシドン
アンペロジド	メソリダジン
APD791	メトトリメプラジン
アリピプラゾール	メチルセルギド
アリピプラゾールラウロキシ シル	ミアンセリン
ブロナンセリン	ミルタザピン
ブレクスピプラゾール	ネファゾドン
ブトリプチリン	ノルトリプチリン
カプトディウム	オランザピン
カリブラジン	バリペリドン
クロルプロマジン	ビマバンセリン
クロルプロチキセン	ビゾチフェン
シニタプリド	プロマジン
シタロプラム	プロピオマジン
クロミプラミン	PRX-08066
クロザピン	クエチアピン
シクロベンザプリン	リスペリドン
シプロヘプタジン	セルチンドール
デラムシ克蘭	チオプロペラジン
デシプラミン	チオリダジン
ドスレピン	トラマドール
ドキセピン	トラゾドン
エピナスチン	トリフルプロマジン
エスミルタザピン	トリミプラミン
エトペリドン	YKP-1358

10

20

30

40

50

【表 8 - 2】

フリバンセリン	ヨヒンビン
フルオキセチン	ジプラシドン
フルペンチキソール	ゾデピン
フルスピリレン	ズクロペンチキソール
イロペリドン	

10

【0401】

いくつかの実施形態では、本開示は、サイロシビンによる治療を受ける対象における外傷性サイケデリック経験に関連する負の副作用を軽減する方法を提供し、本方法は、対象に、i) サイロシビンまたはその前駆体もしくは誘導体、及び ii) 1つ以上のカンナビノイドまたはカンナビノイド誘導体を投与することを含む。

【0402】

いくつかの実施形態では、カンナビノイドは、THC（テトラヒドロカンナビノール）、THCA（テトラヒドロカンナビノール酸）、CBD（カンナビジオール）、CBDA（カンナビジオール酸）、CBN（カンナビジオール）、CBG（カンナビゲロール）、CBC（カンナビクロメン）、CBL（カンナビシクロル）、CBV（カンナビバリン）、THCV（テトラヒドロカンナビバリン）、CBDV（カンナビジバリン）、CBCV（カンナビクロメバリン）、CBGV（カンナビゲロバリン）、CBGM（カンナビゲロールモノメチルエーテル）、CBE（カンナビエルソイン）、またはCBT（カンナビシトラン）から選択される。特定の実施形態では、カンナビノイドは、CBD（カンナビジオール）である。

20

【0403】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の疾患、障害、または状態の少なくとも1つの症状が、サイロシビンの投与から24時間以内に緩和される。いくつかの実施形態では、疾患、障害、または状態の少なくとも1つの症状が、投与から1週間以内に緩和される。いくつかの実施形態では、疾患、障害、または状態の少なくとも1つの症状が、投与から1か月以内に緩和される。いくつかの実施形態では、疾患、障害、または状態の少なくとも1つの症状が、投与から6か月以内に緩和される。いくつかの実施形態では、疾患、障害、または状態の少なくとも1つの症状が、投与から12か月以内に緩和される。

30

【0404】

いくつかの実施形態では、疾患、障害、または状態の少なくとも1つの症状は、サイロシビンを投与した後少なくとも1か月間緩和される。いくつかの実施形態では、疾患、障害、または状態の少なくとも1つの症状は、投与後少なくとも3か月間緩和される。いくつかの実施形態では、疾患、障害、または状態の少なくとも1つの症状は、投与後少なくとも6か月間緩和される。いくつかの実施形態では、疾患、障害、または状態の少なくとも1つの症状は、投与後少なくとも12か月間緩和される。

40

【0405】

いくつかの実施形態では、サイロシビンの投与前、疾患、障害、または状態を治療するための他の治療は、対象に施されない。いくつかの実施形態では、サイロシビンの投与後、疾患、障害、または状態を治療するための他の治療は、対象に施されない。

【0406】

サイロシビンの安全性及び有効性

本開示はまた、本明細書に開示されるようなサイロシビンの使用の安全性及び有効性に関する。以下は、本明細書で開示されるように、本明細書で開示されるように投与された、本明細書で開示されるように、サイロシビン、特にサイロシビン製剤の効果を決定するた

50

めに使用することができる試験の非網羅的なリストである。

【0407】

いくつかの実施形態では、空間作業記憶（SWM）試験は、本明細書に開示されるようなサイロシビンの安全性及び有効性を評価するために利用される。SWMは、空間視覚情報の保持及び操作を必要とする。被験者は、画面上の「ボックス」で青いトークンを見つける必要がある。ボックスにトークンが含まれているかどうかを判断するために、それらに触れることによって検索される。トークンが見つかったら、それは画面右側の列に「積み重ね」される。被験者は、すべてが位置するまでさらにトークンを検索する。その後、残りのトークンは、これまでにトークンを得ていないボックスにのみ見つかる。被験者は、そのようであることを明示的に伝えられ、トークンが見つかったボックスを再訪すると、この試験の通常の主要指標である「間のエラー」を犯したこととなる。同じ検索で被験者がボックスを再訪した場合は、「内」エラーとしてスコアが付けられる。多くの被験者は、ボックスの配列を体系的に検索する検索戦略を採用する。これはまた、ケンブリッジ神経心理試験自動バッテリーシステムによってスコア化され、「戦略」スコアが得られる。SWMの成績は、前頭前皮質、特に背側前頭皮質の損傷によって損なわれる。同様に、健康なボランティアの神経画像診断研究では、SWMの成績は、背側及び腹側前頭皮質の活性化に関連している。この試験は、完了するまで約4分を要する。

10

【0408】

いくつかの実施形態では、サイロシビンの有効性は、エラー間の空間作業記憶（SWM B E）スコアを使用して評価される。いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、被験者のSWM B Eスコアは、治療前と比較して、約5%～約100%、例えば、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または約100%もしくはそれ以上減少する。

20

【0409】

いくつかの実施形態では、サイロシビンの有効性は、空間作業記憶戦略（SWM S）スコアを使用して評価される。いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、対象のSWM Sスコアは、治療前と比較して、約5%～約100%、例えば、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または約100%もしくはそれ以上減少する。

30

【0410】

いくつかの実施形態では、急速視覚情報処理（RVP）試験が、サイロシビンの安全性及び有効性を評価するために利用される。RVPは、応答精度、目標感度、及び反応時間の測定値を出力する持続的な注意の尺度である。この試験では、被験者は、特定の配列（例えば、3-5-7）について2～9桁の数字のストリームを監視し、第3の数字の提示後に画面上の応答ボタンにできるだけ早く触れることによって、配列の検出を確認する必要がある。数字を擬似的に提示して、配列の最初の2桁が真の標的に続かない「誤報」応答の可能性を作り出す。例えば、3が5に続くが、次いで7に続かない場合である。課題を正常に完了するためには、被験者は、数字が表示されるホワイトボックスに注意を継続して払う必要がある。このタスクの成績は、標的の最終桁の提示に対する応答の速度、ならびに被験者の特定の配列を検出する能力によって測定される。この試験は、完了するまで約7分を要する。いくつかの実施形態では、急速視覚情報処理試験の成績は、RVP A P r i m e（RPVA）スコアを使用して報告される。より高いRPVAスコアは、より良好な成績を示したこととなる。いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、被験者のRPVAスコアは、治療前と比較して、約5%～約300%、例えば、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約100%、約110%、約120%、約130%、約140%、約150%、約160%、約170%、約180%、約190%、約200%、約210

40

50

%、約 220 %、約 230 %、約 240 %、約 250 %、約 260 %、約 270 %、約 280 %、約 290 %、または約 300 %もしくはそれ以上増加する。

【0411】

いくつかの実施形態では、対連合学習（PAL）試験が、サイロシビンの安全性及び／または有効性を評価するために利用される。PALタスクは、視覚空間記憶の尺度であり、被験者は、視覚刺激が位置する場所を記憶することを要求される。ボックスが画面上に表示され、ランダムな順序で「開く」。それらのうちの1つ以上にはパターンが含まれる。次いで、パターンが画面の中央に一度に表示され、被験者は、パターンが元々位置されていたボックスを選択する必要がある。被験者が間違うと、パターンの場所を対象に再通知するために、ボックスが再び順番に開かれる。より高い難易度を、高機能で健康な個人を試験するために使用することができる。この試験の主要な指標は、エラーの発生数である。この試験は、完了するまで約8分を要する。PAL試験の成功は、側頭葉、特に内嗅皮質の機能的統合性に依存する。いくつかの実施形態では、対連合学習総エラー（調整）（PALTEA）スコアが、サイロシビンの有効性を評価するために使用される。いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、対象のPALTEAスコアは、治療前と比較して、約5 %～約100 %、例えば、約5 %、約10 %、約15 %、約20 %、約25 %、約30 %、約35 %、約40 %、約45 %、約50 %、約55 %、約60 %、約65 %、約70 %、約75 %、約80 %、約85 %、約90 %、約95 %、または約100 %もしくはそれ以上減少する。

10

【0412】

いくつかの実施形態では、サイロシビンの有効性及び／または安全性は、認識の柔軟性パネル試験を使用して評価される。

20

【0413】

いくつかの実施形態では、感情認識タスク（ERT）試験が、サイロシビンの安全性及び／または有効性を評価するために利用される。ERTは、連続して異なる大きさの表情に沿って、顔の表情における6つの基本的な感情を識別する能力を測定する。いくつかの実施形態では、ERTは、以下のプロトコルに従って実施される。被験者は、画面上で、一度に1つずつ、特定の感情を示す実際の個人の顔の特徴に由来するコンピュータによって形作られた画像を示す。各顔は、200ミリ秒間表示され、次いで直ちに覆い隠され、被験者は、6つの選択肢（幸せ、悲しみ、怒り、恐怖、驚き、嫌悪）からどの顔が表示されるかを選択する必要がある。被験者が行った正しい応答（感情選択）のERT正答パーセント（ERTPC）を評価する。より高いスコアは、より良好な成績を示す。いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、被験者のERTPCは、治療前と比較して、約5 %～約300 %、例えば、約5 %、約10 %、約15 %、約20 %、約25 %、約30 %、約35 %、約40 %、約45 %、約50 %、約55 %、約60 %、約65 %、約70 %、約75 %、約80 %、約85 %、約90 %、約95 %、約100 %、約110 %、約120 %、約130 %、約140 %、約150 %、約160 %、約170 %、約180 %、約190 %、約200 %、約210 %、約220 %、約230 %、約240 %、約250 %、約260 %、約270 %、約280 %、約290 %、または約300 %もしくはそれ以上増加する。

30

40

【0414】

いくつかの実施形態では、内外次元セットシフト（IED）試験が、サイロシビンの安全性及び／または有効性を評価するために使用される。IEDは、4つの7項目のサブスケールで構成され、それぞれがグローバルコンセプト「共感」の個別の側面をタップする。いくつかの実施形態では、内外次元セットシフト総エラー（IEDYERT）スコアが、サイロシビンの有効性を評価するために使用される。いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、被験者のIEDYERTスコアは、治療前と比較して、約5 %、約10 %、約15 %、約20 %、約25 %、約30 %、約35 %、約40 %、約45 %、約50 %、約55 %、約60 %、約65 %、約70 %、約75 %、約80 %、約85 %、約90 %、約95 %、または約100 %減少する。

50

【0415】

いくつかの実施形態では、ケンブリッジ試験のワンタッチストッキング（OTS）が、サイロシビンの安全性及び／または有効性を評価するために使用される。OTSは、ハノイの塔試験に基づく実行機能の試験である。それは、空間計画と作業記憶サブドメインの両方を評価する。この試験は、実行するまで約10分を要する。OTS試験は、第一選択で解決されたケンブリッジの問題のワンタッチストッキング（OTSPSFC）スコアを報告する。より高いOTSPSFCスコアは、より良好な実行機能と関連する。いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、被験者のOTSPSFCスコアが、治療前と比較して、約5%～約300%、例えば、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約100%、約110%、約120%、約130%、約140%、約150%、約160%、約170%、約180%、約190%、約200%、約210%、約220%、約230%、約240%、約250%、約260%、約270%、約280%、約290%、または約300%もしくはそれ以上増加する。

10

【0416】

いくつかの実施形態では、言語流暢性が、サイロシビンの安全性及び／または有効性を評価するために使用される。言語流暢性試験では、被験者は、繰り返しなどの特定のスコアルールに従って、1分でできる限り多くの異なるカテゴリの例（例えば、「動物」）の名前を挙げるように求められる。この試験の実行の成功は、いくつかの認識能力の完全性、特に計画及び作業記憶など、従来は実行機能とみなされていたものに依存する。この試験の主要な指標は、生成された許容できる単語の総数である。いくつかの実施形態では、サイロシビンによる治療後、被験者の言語流暢性カテゴリスコアは、治療前と比較して、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約100%、約110%、約120%、約130%、約140%、約150%、約160%、約170%、約180%、約190%、約200%、約210%、約220%、約230%、約240%、約250%、約260%、約270%、約280%、約290%、または約300%もしくはそれ以上改善させる。

20

【0417】

いくつかの実施形態では、ディジットスパンフォワード（DSF）試験が、サイロシビンの安全性及び／または有効性を評価するために使用される。DSFは、数値記憶容量を測定するために使用される。被験者は、一連の桁の配列を聞き、各試行で長さが漸増する配列が試験されて、配列を正しく想起するようにタスクを課される。被験者のスパンは、正確に記憶することができる最長の連続桁数である。ディジットスパンタスクは、前方または後方に与えることができ、これは、配列が提示されると、被験者に、通常または逆の順序で配列を呼び出すように求めることを意味する。この試験では、被験者に、提示された順序、すなわち、ディジットスパンフォワードの順序で配列を思い出すように求められる。この試験の主要な指標は、正常に思い出された数字列の数である。いくつかの実施形態では、サイロシビンによる治療後、被験者のディジットスパンフォワードスコアは、治療前と比較して、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約100%、約110%、約120%、約130%、約140%、約150%、約160%、約170%、約180%、約190%、約200%、約210%、約220%、約230%、約240%、約250%、約260%、約270%、約280%、約290%、または約300%もしくはそれ以上改善させる。

30

40

【0418】

いくつかの実施形態では、5次元の変化した意識状態質問票（5D-ASC）が、サイロシビンの安全性及び／または有効性を評価するために利用される。5D-ASCは、5つ

50

の主要な次元及び11の低次スケールを使用して、急性薬物効果を測定し、環境及び思考障害に関連する自己の気分、知覚、及び経験の変化を評価する。5次元には、大洋無限性、不安な自我の消滅、視覚的再構造化、聴覚の変化、及び警戒の低減が含まれる。いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、被験者は、治療前と比較して、次元またはサブスケールでの増加を経験する。低次のスケールには、「統一の経験」、「精神的経験」、「幸福に満ちた状態」、「洞察力」、「実施不能」、「認知の制御障害」、「不安」、「複雑なイメージ」、「基本的なイメージ」、「聴覚－視覚の共感覚」、及び「知覚の意味の変更」が含まれる。いくつかの実施形態では、その増加は、治療前と比較して、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約100%、約110%、約120%、約130%、約140%、約150%、約160%、約170%、約180%、約190%、約200%、約210%、約220%、約230%、約240%、約250%、約260%、約270%、約280%、約290%、または約300%もしくはそれ以上である。

10

【0419】

いくつかの実施形態では、正及び負の情動スケジュール（PANAS）が、サイロシビンの安全性及び／または有効性を評価するために使用される。PANASは、急性の感情的薬物効果を測定し、正及び負の情動を測定する2つの気分スケールを含む。正の情動は、プラスの感情を経験し、他者と肯定的にやりとりする傾向を指す。負の情動は、より否定的な方法で世界を経験することを含む。被験者は、負の情動に関連する10の質問に回答し、正の情動に関連する10の質問に回答する。質問は、「わずかにまたはまったく（1）」から「非常に（5）」までの5段階のスケールを使用してスケールされる。正の情動を与える質問の総合的なスコアが高いほど正の情動があることを示し、負の情動を与える質問のスコアが低いほど負の情動が少ないことを示す。いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、被験者は、治療前と比較して、PANASの負の情動スコアの約5%～約100%、例えば、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または約100%の減少を経験する。いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、被験者は、治療前と比較して、PANASの正の情動スコアの約5%～約100%、例えば、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、または約100%、約110%、約120%、約130%、約140%、約150%、約160%、約170%、約180%、約190%、約200%、約210%、約220%、約230%、約240%、約250%、約260%、約270%、約280%、約290%、または約300%もしくはそれ以上の増加を経験する。

20

30

【0420】

いくつかの実施形態では、NEO-5因子インベントリ（NEO-FFI）試験が、サイロシビンの安全性及び／または有効性を評価するために使用される。NEO-FFIは、神経症的傾向、外向性、開放性、調和性、及び誠実性の5つの広範な人格領域を評価する。

40

【0421】

いくつかの実施形態では、症状チェックリスト-90項目（SCL-90）質問票が、サイロシビンの安全性及び／または有効性を評価するために使用される。SCL-90は、精神病理学の幅広い精神的問題及び症状を評価するために設計された比較的短い自己報告型精神測定手段である。いくつかの実施形態では、SCL-90は、本開示の方法に従って治療された被験者の身体化、強迫神経症行動、対人感受性、うつ病、不安、敵意、恐怖性不安障害、妄想性観念、及び精神病傾向を評価するために使用される。質問票の90項目を5点のLikertスケールでスコア化し、基準時間中の症状の発生率を示す。いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、被験者のSCL-90スコアは、約5

50

%～約１００％、例えば、約５％、約１０％、約１５％、約２０％、約２５％、約３０％、約３５％、約４０％、約４５％、約５０％、約５５％、約６０％、約６５％、約７０％、約７５％、約８０％、約８５％、約９０％、約９５％、または約１００％減少する。

【０４２２】

いくつかの実施形態では、ライフチェンジンベントリ（ＬＣＩ）質問票が、サイロシビンの安全性及び／または有効性を評価するために利用される。ＬＣＩは、知的能力の安定性または低下のいずれかに関連し得る成人の日々の経験に存在する変数を調査するための質問票として設計されている。

【０４２３】

いくつかの実施形態では、社会的認知パネルスケールが、サイロシビンの安全性及び／または有効性を評価するために利用される。社会的認知パネルスケールは、絵画共感性テスト（ＰＥＴ）、目から心を読むテスト（ＲＭＥＴ）、社会的価値志向性（ＳＶＯ）テスト、トロント共感質問票（ＴＥＱ）、及び社会的責任スケール（ＳＳＲ）を含む。

10

【０４２４】

いくつかの実施形態では、絵画共感性テスト（ＰＥＴ）が、情動的共感に対するサイロシビンの効果を評価するために利用される。

【０４２５】

いくつかの実施形態では、目から心を読むテスト（ＲＭＥＴ）が、サイロシビンの安全性及び／または有効性を評価するために利用される。ＲＭＥＴには３６の項目があり、被験者は、顔の目の領域の写真を提示され、写真に写った人の精神状態を説明するために４つの形容詞またはフレーズから１つを選択する必要がある。タスクの最初に定義配布資料が提供され、最初の試験に先立って練習項目が提供される。

20

【０４２６】

いくつかの実施形態では、社会的価値志向性（ＳＶＯ）テストが、サイロシビンの安全性及び／または有効性を評価するために利用される。ＳＶＯスライダー標準尺度には、６つの主要項目及び９つの二次（及びオプション）項目がある。項目はすべて、同じ一般的な形態を有する。各項目は、明確な一連の共同ペイオフに対するリソース割り当ての選択肢である。

【０４２７】

いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、被験者の社会的認知パネルスケールスコア（すなわち、ＰＥＴ、ＲＭＥＴ、ＳＶＯ、ＴＥＱ、及び／またはＳＳＲスコア）のうちの１つ以上が、治療前と比較して、約５％、約１０％、約１５％、約２０％、約２５％、約３０％、約３５％、約４０％、約４５％、約５０％、約５５％、約６０％、約６５％、約７０％、約７５％、約８０％、約８５％、約９０％、約９５％、約１００％、約１１０％、約１２０％、約１３０％、約１４０％、約１５０％、約１６０％、約１７０％、約１８０％、約１９０％、約２００％、約２１０％、約２２０％、約２３０％、約２４０％、約２５０％、約２６０％、約２７０％、約２８０％、約２９０％、約３００％、またはそれ以上増加する。

30

【０４２８】

いくつかの実施形態では、トロント共感質問票（ＴＥＱ）が、サイロシビンの安全性及び／または有効性を評価するために利用される。ＴＥＱは、主に情緒的プロセスとしての共感を表す。ＴＥＱは、良好な内部的な一貫性及び高い試験・再試験信頼度を示す。ＴＥＱは、共感の評価のための簡潔で信頼性の高い有効なツールである。いくつかの実施形態では、本開示の方法による治療後、被験者のＴＥＱスコアは、治療前と比較して、約５％、約１０％、約１５％、約２０％、約２５％、約３０％、約３５％、約４０％、約４５％、約５０％、約５５％、約６０％、約６５％、約７０％、約７５％、約８０％、約８５％、約９０％、約９５％、約１００％、約１１０％、約１２０％、約１３０％、約１４０％、約１５０％、約１６０％、約１７０％、約１８０％、約１９０％、約２００％、約２１０％、約２２０％、約２３０％、約２４０％、約２５０％、約２６０％、約２７０％、約２８０％、約２９０％、約３００％、またはそれ以上増加する。

40

50

【0429】

いくつかの実施形態では、社会的責任スケール（SSR）が、サイロシビンの安全性及び／または有効性を評価するために利用される。SSRは、倫理及び社会的責任の重要性に関する認識を測定する。

【0430】

いくつかの実施形態では、シーハン自殺傾向追跡スケール（SSTS）が、サイロシビンの安全性及び／または有効性を評価するために利用される。SSTSは、「まったく」（0）から「非常に」までの範囲で、Likert型（0～4）の自殺傾向現象の重症度を評価する16項目のスケールである。SSTSは、主要な現象の頻度及び自殺傾向に費やされた全治療期間を評価する。

10

【0431】

いくつかの実施形態では、精神疾患簡易構造化面接法（Mini International Neuropsychiatric Interview）（MINI）（バージョン7.0.2）が、サイロシビンの安全性及び有効性を評価するために利用される。MINIは、DSM-5及び国際疾病分類10における主軸I精神障害のための簡潔な構造化面接法である。いくつかの実施形態では、MINIは、障害を有する対象を診断するために使用される。

【0432】

いくつかの実施形態では、境界性人格障害のためのMcLeanスクリーニング手段（MSIBPD）が、サイロシビンの安全性及び／または有効性を評価するために利用される。MSIBPDは、DSM-IV境界性人格障害の存在を特定するための有用なスクリーニングツールである。

20

【0433】

いくつかの実施形態では、Tellegen吸収スケールが、サイロシビンの安全性及び／または有効性を評価するために利用される。Tellegen吸収スケールは、想像活動への関与（imaginative involvement）及び日常の活動に精神的に吸収される傾向を評価する34項目の多次元スケールである。

【0434】

いくつかの実施形態では、サイロシビンの安全性及び／または有効性は、身体検査によって評価される。身体検査には、皮膚、首、目、耳、鼻、喉、心臓、肺、腹部、リンパ節、四肢、及び筋骨格系の検査を含む、被験者の一般的な外観の検査が含まれるが、これらに限定されない。

30

【0435】

いくつかの実施形態では、被験者の体重及び身長が、評価される。いくつかの実施形態では、体格指数が、サイロシビンの安全性及び／または有効性を評価するために使用される。

【0436】

いくつかの実施形態では、心電図（ECG）が、サイロシビンの安全性及び／または有効性を評価するために利用される。いくつかの実施形態では、標準的な12誘導ECGが取得される。

40

【0437】

いくつかの実施形態では、被験者のバイタルサインが、サイロシビンの安全性及び／または有効性を評価するために使用される。バイタルサインには、血圧（BP）、呼吸数、口腔体温、及び脈拍が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、血圧は、被験者が少なくとも3分間座り込んだ後に測定される。

【0438】

いくつかの実施形態では、臨床検査が、サイロシビンの安全性及び／または有効性を評価するために利用される。いくつかの実施形態では、臨床検査は、血液試料及び／または尿試料を含む。いくつかの実施形態では、ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、平均赤血球ヘモグロビン、平均赤血球体積、平均赤血球ヘモグロビン濃度、白血球数（示差あ

50

り)及び血小板数を測定して、サイロシビンの安全性及び／または有効性を評価する。いくつかの実施形態では、アルブミン、アルカリホスファターゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アミラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、重炭酸塩、ビリルビン (直接的、間接的及び総)、カルシウム、塩化物、クレアチンキナーゼ、クレアチニン、γ-グルタミルトランスフェラーゼ、グルコース、乳酸脱水素酵素、リパーゼ、マグネシウム、リン酸塩、カリウム、タンパク質総量、ナトリウム、血液尿素窒素、及び／または尿酸を測定して、サイロシビンの安全性及び／または有効性を評価する。

【0439】

いくつかの実施形態では、尿が、妊娠及び／または違法薬物について試験される。

10

【0440】

いくつかの実施形態では、サイロシビンの安全性及び／または有効性は、有害事象を測定することによって評価される。有害事象は、軽度、中等度、または重度として分類される。軽度の有害事象は、被験者の正常な機能レベルを著しく妨げるものではない。中等度の有害事象は、いくつかの機能障害を引き起こすが、被験者の健康にとっては危険ではない。重篤な有害事象は、著しい機能障害または機能不全を生じさせ、被験者の健康に確実な危険をもたらす。有害事象には、例えば、多幸気分、解離性障害、幻覚、精神病性障害、認知障害、注意障害、気分の変容、精神運動技能障害、不適切な情動、過剰摂取、及び意図的な製品誤用が含まれ得る。いくつかの実施形態では、重篤な有害事象には、死亡、生命を脅かす有害事象、入院患者の入院または現在の入院の延長、永続的または顕著な身体障害／無能力、及びサイロシビンを受けた被験者の子孫における先天異常／出生異常が含まれる。いくつかの実施形態では、重篤な有害事象は、緊急治療室もしくは自宅での集中治療を要するアレルギー性気管支けいれん、入院患者の入院治療には至らない血液疾患もしくはけいれん、または薬物依存症もしくは薬物乱用の発生が含まれる。

20

【0441】

本開示の番号付けされた実施形態

上記の開示、以下の実施例、及び添付の特許請求の範囲に加えて、本開示は、以下の番号付けされた実施形態を記載する。

【0442】

サイロシビンによる不安障害の治療のための番号付き実施形態

30

1. 不安障害の治療を必要とする対象における不安障害を治療する方法であって、前記対象に、治療有効量のサイロシビンまたはその活性代謝産物を投与することを含む、前記方法。

【0443】

2. 前記活性代謝産物が、サイロシンである、実施形態1に記載の方法。

【0444】

3. 前記不安障害が、全般性不安障害である、実施形態1～2のいずれか1つに記載の方法。

【0445】

4. 前記不安障害が、パニック障害である、実施形態1～2のいずれか1つに記載の方法。

40

【0446】

5. 前記不安障害が、心的外傷後ストレス障害である、実施形態1～2のいずれか1つに記載の方法。

【0447】

6. 前記不安障害が、社会不安障害である、実施形態1～2のいずれか1つに記載の方法。

【0448】

7. 前記不安障害が、強迫性及び関連障害である、実施形態1～2のいずれか1つに記載の方法。

50

【0449】

8. 前記強迫性及び関連障害が、強迫性障害、身体醜形障害、ホーディング障害、抜毛癖、擦りむき、物質誘発性強迫性及び関連障害、または別の医学的状态に起因する強迫性及び関連障害である、実施形態7に記載の方法。

【0450】

9. 前記不安障害が、特定恐怖症及び／または広場恐怖症である、実施形態1～2のいずれか1つに記載の方法。

【0451】

10. 前記特定恐怖症が、動物恐怖症、自然環境恐怖症、血液注射傷害恐怖症、または状況恐怖症である、実施形態9に記載の方法。

10

【0452】

11. 前記対象が、少なくとも1つの併存疾患を有する、実施形態1～10のいずれか1つに記載の方法。

【0453】

12. 前記併存疾患が、気分障害、大うつ病性障害、双極性障害、統合失調症、摂食障害、注意欠陥／多動性障害、てんかん、心血管疾患、片頭痛、過敏性腸症候群、認知症、アルツハイマー病、パーキンソン病、またはこれらの組み合わせである、実施形態11に記載の方法。

【0454】

13. 前記サイロシビンの投与後、不安障害を治療するための他の治療が、前記対象に施されない、実施形態1～12のいずれか1つに記載の方法。

20

【0455】

14. 前記対象が、療法を施され、前記療法が、経頭蓋磁気刺激、認知行動療法、人間関係療法、弁証法的行動療法、マインドフルネス技術 (mindfulness technique)、もしくはアクセプタンスアンドコミットメントセラピー (acceptance and commitment therapy)、コミットメントセラピー (commitment therapy)、またはこれらの組み合わせである、実施形態1～13のいずれか1つに記載の方法。

【0456】

15. 前記対象が、少なくとも1つの追加の治療剤を投与され、前記追加の治療剤が、抗うつ剤、抗けいれん薬、ジメシル酸リスデキサメフェタミン、抗精神病薬、抗炎症薬、鎮痛薬、心血管薬、トリプタン、心血管薬、またはこれらの組み合わせである、実施形態1～14のいずれか1つに記載の方法。

30

【0457】

16. 前記追加の治療剤の投与が、サイロシビンの投与前である、実施形態15に記載の方法。

【0458】

17. 前記追加の治療剤の投与が、サイロシビンの投与後である、実施形態15に記載の方法。

【0459】

18. 前記追加の治療剤の投与が、サイロシビンの投与と同時である、実施形態15に記載の方法。

40

【0460】

19. 前記追加の治療剤の投与が、サイロシビンの投与前である、実施形態14に記載の方法。

【0461】

20. 前記療法剤の投与が、サイロシビンの投与後である、実施形態14に記載の方法。

【0462】

21. 前記療法剤の投与が、サイロシビンの投与と同時である、実施形態14に記載の方法。

50

【0463】

22. 不安の少なくとも1つの兆候または症状が、前記サイロシビンまたはその活性代謝産物の投与後に改善される、実施形態1～21のいずれか1つに記載の方法。

【0464】

23. 前記不安の兆候または症状が、頻拍、振戦、疲労、不安、興奮性、妄想、衝動脅迫、睡眠障害、またはこれらの組み合わせである、実施形態1～21のいずれか1つに記載の方法。

【0465】

24. 前記不安の兆候または症状が、日記評価、臨床医もしくは介護士による評価、または臨床スケールに従って測定される、実施形態23に記載の方法。

10

【0466】

25. 前記臨床スケールが、Spielbergerの特質及び不安スケール、または全般性不安障害7項目スケールである、実施形態24に記載の方法。

【0467】

26. 前記サイロシビンまたはその活性代謝産物の投与後、前記対象が、改善された認知、情報処理、ストレスレベル、免疫系、またはこれらの組み合わせを有する、実施形態1～25のいずれか1つに記載の方法。

【0468】

27. 不安の少なくとも1つの症状が、前記サイロシビンの投与から24時間以内に緩和される、実施形態1～26のいずれか1つに記載の方法。

20

【0469】

28. 不安の少なくとも1つの症状が、前記サイロシビンの投与から1週間以内に緩和される、実施形態1～26のいずれか1つに記載の方法。

【0470】

29. 不安の少なくとも1つの症状が、前記サイロシビンの投与後、少なくとも1か月間緩和される、実施形態1～26のいずれか1つに記載の方法。

【0471】

30. 不安の少なくとも1つの症状が、前記サイロシビンの投与後、少なくとも3か月間緩和される、実施形態1～26のいずれか1つに記載の方法。

【0472】

30

31. 不安の少なくとも1つの症状が、前記サイロシビンの投与後、少なくとも12か月間緩和される、実施形態1～26のいずれか1つに記載の方法。

【0473】

32. 前記対象が、以前にサイロシビンに曝露されていない、実施形態1～31のいずれか1つに記載の方法。

【0474】

33. 前記対象が、以前にサイロシビンに曝露されている、実施形態1～31のいずれか1つに記載の方法。

【0475】

34. 前記対象が、哺乳動物である、実施形態1～33のいずれか1つに記載の方法。

40

【0476】

35. 前記対象が、ヒトである、実施形態34に記載の方法。

【0477】

36. 前記サイロシビンが、多形体Aの形態の治療有効量の高純度結晶性サイロシビンを含む剤形で投与され、前記結晶性サイロシビンが、少なくとも90重量%の多形体Aを含む、実施形態1～35のいずれかに記載の方法。

【0478】

37. 前記結晶性サイロシビンが、少なくとも95重量%の多形体Aを含む、実施形態36に記載の方法。

【0479】

50

38. 前記結晶性サイロシビンが、HPLCによって97%超の化学純度を有し、1%超の単一の不純物はない、実施形態36または37に記載の方法。

【0480】

39. 前記サイロシビンが、多形体Aの形態の治療有効量の高純度結晶性サイロシビンを含む剤形で投与され、前記結晶性サイロシビンが、HPLCによって97%超の化学純度を有し、1%超の単一の不純物はない、実施形態1～38のいずれかに記載の方法。

【0481】

40. 前記高純度結晶性サイロシビンが、少なくとも90重量%の多形体Aを含む、実施形態39に記載の方法。

【0482】

41. 前記高純度結晶性サイロシビンが、少なくとも95重量%の多形体Aを含む、実施形態40に記載の方法。

【0483】

42. 前記高純度結晶性サイロシビンが、(i) 0.5w/w%未満の水含有量、または(ii) 25℃～200℃のTGAサーモグラムにおける0.5w/w%未満の減量のいずれかを有することをさらに特徴とする、実施形態36～41のいずれか1つに記載の方法。

【0484】

43. 前記高純度結晶性サイロシビンが、145℃～155℃の第1の開始温度及び205℃～220℃の第2の開始温度を有するDSCサーモグラムにおける吸熱事象をさらに特徴とする、実施形態36～42のいずれかに記載の方法。

【0485】

44. 前記高純度結晶性サイロシビンが、以下のうちの1つ以上をさらに特徴とする、実施形態36～43のいずれか1つに記載の方法：(a) 2w/w%以下の乾燥減量；(b) 0.5w/w%以下の発火における残留物；(c) HPLCによって測定される95～103重量%のアッセイ（乾燥ベース）；(d) HPGCによって測定される、3000ppm以下のメタノール、5000ppmのエタノール、720ppmのTHF、及び890ppmのトルエンの残留溶媒含有量；(e) 31P NMRによって測定される、1w/w%以下のリン酸含有量；及び(f) (i) 1.5ppm以下のCd；(ii) 1.5ppm以下のPb；(iii) 4.5ppm以下のAs；(iv) 9.0ppm以下のHg；(v) 15ppm以下のCo；(vi) 30ppm以下のV；(vii) 60ppm以下のNi；(viii) 165ppm以下のLi；及び(ix) 30ppm以下のPdの誘導結合プラズマ質量分析(ICP-MS)元素分析。

【0486】

45. 前記高純度結晶性サイロシビンが、0.5%超の単一の不純物を有しない、実施形態36～44のいずれかに記載の方法。

【0487】

46. 前記剤形が、約5～40mgの前記高純度結晶性サイロシビンを含む、実施形態36～45のいずれかに記載の方法。

【0488】

47. 前記剤形が、5mgの高純度結晶性サイロシビンを含む、実施形態46に記載の方法。

【0489】

48. 前記剤形が、約10mgの高純度結晶性サイロシビンを含む、実施形態46に記載の方法。

【0490】

49. 前記剤形が、約35mgの高純度結晶性サイロシビンを含む、実施形態46に記載の方法。

【0491】

50. 前記剤形が、ケイ化微結晶セルロースを含む、実施形態36～49のいずれかに記

10

20

30

40

50

載の方法。

【0492】

51. 前記ケイ化微結晶セルロースが、約45～150ミクロンの粒径範囲を有する、実施形態50に記載の方法。

【0493】

52. 2つのケイ化微結晶セルロースバリエーションの混合物をさらに含み、前記第1のバリエーションが、約45～80ミクロンの粒径を有し、前記第2のバリエーションが、約90～150ミクロンの粒径を有する、実施形態36～51のいずれかに記載の方法。

【0494】

53. 前記微結晶セルロースの約30%以下が、前記約45～80ミクロンの粒径を有する第1のバリエーションであり、前記微結晶セルロースの約70%以上が、前記約90～150ミクロンの粒径を有する第2のバリエーションである、実施形態52に記載の方法。

10

【0495】

54. 前記微結晶セルロースの約20%以下が、前記約45～80ミクロンの粒径を有する第1のバリエーションであり、前記微結晶セルロースの約80%以上が、前記約90～150ミクロンの粒径を有する第2のバリエーションである、実施形態52に記載の方法。

【0496】

55. 前記微結晶セルロースの約15%以下が、前記約45～80ミクロンの粒径を有する第1のバリエーションであり、前記微結晶セルロースの約85%以上が、前記約90～150ミクロンの粒径を有する第2のバリエーションである、実施形態52に記載の方法。

20

【0497】

56. 前記微結晶セルロースの約15%以下が、前記約45～80ミクロンの粒径を有する第1のバリエーションであり、前記微結晶セルロースの約85%以上が、前記約90～150ミクロンの粒径を有する第2のバリエーションである、実施形態52に記載の方法。

【0498】

57. 前記剤形が、多形体Aの形態での5mgの結晶性サイロシビン、12.5mgのSMCC 50、79.5mgのSMCC 90、1mgのグリコール酸ナトリウムデンプン、1mgのコロイド状二酸化ケイ素、及び1mgのステアシルフマル酸ナトリウムを含む、実施形態56に記載の方法。

【0499】

58. 前記剤形が、多形体Aの形態での1mgの結晶性サイロシビン、20.5mgのSMCC 50、75.5mgのSMCC 90、1mgのグリコール酸ナトリウムデンプン、1mgのコロイド状二酸化ケイ素、及び1mgのステアシルフマル酸ナトリウムを含む、実施形態56に記載の方法。

30

【0500】

59. 前記剤形が、経口剤形である、実施形態36～58のいずれか1つに記載の方法。

【0501】

60. 前記剤形が、カプセルである、実施形態59に記載の方法。

【0502】

61. 前記剤形が、錠剤である、実施形態59に記載の方法。

40

【0503】

62. 少なくとも1つの用量のサイロシビンが、前記対象に投与される、実施形態1～61のいずれか1つに記載の方法。

【0504】

63. 前記少なくとも用量のサイロシビンが、約0.1mg～約100mgの範囲内である、実施形態62に記載の方法。

【0505】

64. サイロシビンの前記用量が、約1mgである、実施形態63に記載の方法。

【0506】

65. サイロシビンの前記用量が、約10mgである、実施形態63に記載の方法。

50

【0507】

66. サイロシビンの前記用量が、約25mgである、実施形態63に記載の方法。

【0508】

67. 1回を超えるサイロシビンの用量が、前記対象に投与される、実施形態1～66のいずれか1つに記載の方法。

【0509】

68. 少なくとも2回の用量のサイロシビンが、前記対象に投与される、実施形態67に記載の方法。

【0510】

69. 前記サイロシビンが、1日1回投与される、実施形態67～68のいずれか1つに記載の方法。 10

【0511】

70. 前記サイロシビンが、1週間に少なくとも1回投与される、実施形態67～68のいずれか1つに記載の方法。

【0512】

71. 前記サイロシビンが、1週間に少なくとも2回投与される、実施形態67～68のいずれか1つに記載の方法。

【0513】

72. 前記サイロシビンが、1か月に少なくとも1回投与される、実施形態67～68のいずれか1つに記載の方法。 20

【0514】

73. 前記サイロシビンが、1か月に少なくとも2回投与される、実施形態67～68のいずれか1つに記載の方法。

【0515】

74. 前記サイロシビンが、3か月毎に少なくとも1回投与される、実施形態67～68のいずれか1つに記載の方法。

【0516】

75. 前記サイロシビンが、6か月毎に少なくとも1回投与される、実施形態67～68のいずれか1つに記載の方法。

【0517】

76. 前記サイロシビンが、12か月毎に少なくとも1回投与される、実施形態67～68のいずれか1つに記載の方法。 30

【0518】

77. 投与されるサイロシビンの各用量が、約0.1mg～約100mgの範囲内である、実施形態67～76のいずれか1つに記載の方法。

【0519】

78. 投与されるサイロシビンの各用量が、約1mgである、実施形態77に記載の方法。

【0520】

79. 投与されるサイロシビンの各用量が、約10mgである、実施形態77に記載の方法。 40

【0521】

80. 投与されるサイロシビンの各用量が、約25mgである、実施形態77に記載の方法。

【0522】

81. 前記サイロシビンが、経口、非経口、局所、吸入、直腸、経粘膜、鼻腔内、頬、膈、くも膜下腔内、眼内、経皮、子宮内、リンパ内の経路のうちの1つによって、または直接組織もしくは臓器注射によって投与される、実施形態62～80のいずれか1つに記載の方法。

【0523】

82. 前記サイロシビンが、経口投与される、実施形態81に記載の方法。

【0524】

83. 前記対象が、前記サイロシビンの投与前、少なくとも1つの心理的支援セッションに参加する、実施形態1～82のいずれか1つに記載の方法。

【0525】

84. 前記対象が、前記サイロシビンの投与前、少なくとも3つの心理的支援セッションに参加する、実施形態83に記載の方法。

【0526】

85. 前記少なくとも1つの治療的意図が、前記心理的支援セッション中に話し合われる、実施形態83～84のいずれか1つに記載の方法。

【0527】

86. 自己主導型問診及び経験的処理が、前記心理的支援セッション中に実施される、実施形態83～85のいずれか1つに記載の方法。

【0528】

87. 前記対象が、前記サイロシビンの投与後、少なくとも1つの心理的支援セッションに参加する、実施形態83～86のいずれか1つに記載の方法。

【0529】

88. 前記対象が、前記サイロシビンの投与後、少なくとも3つの心理的支援セッションに参加する、実施形態87に記載の方法。

【0530】

89. 前記サイロシビンが、実質的に非臨床的な外観を有する部屋において前記対象に投与される、実施形態83～88のいずれか1つに記載の方法。

【0531】

90. 前記部屋が、柔らかい家具を備える、実施形態89に記載の方法。

【0532】

91. 前記部屋が、落ち着いた色を使用して装飾される、実施形態89に記載の方法。

【0533】

92. 前記部屋が、高解像度の音響システムを備える、実施形態89に記載の方法。

【0534】

93. 前記部屋が、ベッドまたはソファを備える、実施形態89～92のいずれか1つに記載の方法。

【0535】

94. 前記対象が、前記サイロシビンの投与後、約4～8時間、またはそのかなりの割合でベッドまたはソファに横たわる、実施形態93に記載の方法。

【0536】

95. 前記対象が、前記サイロシビンの投与後、約4～8時間、またはそのかなりの割合で音楽を聴く、実施形態89～94のいずれか1つに記載の方法。

【0537】

96. 前記対象が、前記サイロシビンの投与後、約4～8時間、またはそのかなりの割合でアイマスクを装着する、実施形態89～95のいずれか1つに記載の方法。

【0538】

97. 前記療法士が、前記サイロシビンの投与後、約4～8時間、対象に心理的支援を提供する、実施形態89～96のいずれか1つに記載の方法。

【0539】

98. 前記療法士が、前記対象を落ち着かせる及び／または前記対象の注意を集中させるために誘導イメージ療法を使用する、実施形態97に記載の方法。

【0540】

99. 前記療法士が、前記対象との安心させる物理的接触を提供する、実施形態97に記載の方法。

【0541】

10

20

30

40

50

100. 前記療法士が、前記対象の手、腕、または肩に触れる、実施形態99に記載の方法。

【0542】

101. 前記療法士が、前記対象に自己主導型問診及び経験的処理を実行することを奨励する、実施形態97に記載の方法。

【0543】

102. 前記療法士が、前記対象に少なくとも1つの治療的意図を思い出させる、実施形態97に記載の方法。

【0544】

103. 前記療法士が、以下のうちの1つ以上を行うように対象をカウンセリングする、実施形態97に記載の方法：(1) 不安の感情を受け入れること、(2) 経験を自然に展開させること、(3) 経験に対する心理的抵抗を避けること、(4) リラックスすること、及び／または(5) 前記対象自身の精神空間を探索すること。

【0545】

104. 前記療法士が、前記対象との会話を開始しない、実施形態97に記載の方法。

【0546】

105. 前記療法士が、前記対象が会話を開始する場合、前記対象に応答する、実施形態97に記載の方法。

【0547】

106. 前記対象が、前記サイロシビンの投与前、少なくとも1つの心理的支援セッションに参加する、実施形態1～105のいずれか1つに記載の方法。

【0548】

107. 前記対象が、前記サイロシビンの投与後、少なくとも1つの心理的支援セッションに参加する、実施形態1～105のいずれか1つに記載の方法。

【0549】

108. 前記療法士が、前記サイロシビンの投与後、約4～8時間、前記対象に心理的支援を提供する、実施形態1～105のいずれか1つに記載の方法。

【0550】

109. 前記心理的支援が、前記対象に遠隔的に提供される、実施形態106～108のいずれか1つに記載の方法。

【0551】

110. 前記心理的支援が、デジタルまたは電子システムを介して提供される、実施形態109に記載の方法。

【0552】

111. 前記デジタルまたは電子システムが、携帯電話アプリである、実施形態110に記載の方法。

【0553】

112. 前記デジタルまたは電子システムが、ウェブサイトである、実施形態110に記載の方法。

【0554】

前記サイロシビンによる摂食障害の治療のための番号付き実施形態

1. 摂食障害の治療を必要とする対象における摂食障害を治療するための方法であって、前記対象に、治療有効量のサイロシビンまたはその活性代謝産物を投与することを含む、前記方法。

【0555】

2. 前記活性代謝産物が、サイロシンである、実施形態1に記載の方法。

【0556】

3. 摂食障害の少なくとも1つの兆候または症状が、サイロシビンまたはその代謝産物の投与後に改善される、実施形態1または2に記載の方法。

【0557】

10

20

30

40

50

4．前記治療を必要とする対象が、少なくとも2つの摂食障害を有する、実施形態1～3のいずれか1つに記載の方法。

【0558】

5．前記治療を必要とする対象が、少なくとも3つの摂食障害を有する、実施形態1～4のいずれか1つに記載の方法。

【0559】

6．前記摂食障害が、異食症、神経性拒食症、神経性過食症、反すう性障害、回避性／制限性食物摂取障害、過食性障害、またはこれらの組み合わせである、実施形態1～5のいずれか1つに記載の方法。

【0560】

7．前記摂食障害が、神経性拒食症である、実施形態6に記載の方法。

【0561】

8．前記摂食障害が、過食性障害である、実施形態6に記載の方法。

【0562】

9．前記対象が、1つ以上の併存疾患を有する、実施形態1～8のいずれか1つに記載の方法。

【0563】

10．前記1つ以上の併存疾患が、肥満、肥満に関連する1つ以上の状態、またはその両方である、実施形態9に記載の方法。

【0564】

11．前記肥満に関連する1つ以上の状態が、代謝症候群、糖尿病、高血圧、脂質異常症、睡眠障害もしくは障害、または疼痛である、実施形態10に記載の方法。

【0565】

12．前記1つ以上の併存疾患が、生殖機能障害、多嚢胞性卵巣症候群、または月経異常である、実施形態9に記載の方法。

【0566】

13．前記併存疾患が、統合失調症、統合失調感情障害、双極性障害、大うつ病性障害、不安障害、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、注意欠陥多動性障害、自閉症、アルコール使用障害、薬物使用障害、または自殺未遂から選択される精神障害である、実施形態9に記載の方法。

【0567】

14．前記サイロシビンの投与が、摂食障害と併存する少なくとも1つの疾患、障害、または状態の少なくとも1つの兆候または症状を改善する、実施形態9～13のいずれか1つに記載の方法。

【0568】

15．前記対象に、1つ以上の追加の治療剤を投与する、実施形態1～14のいずれか1つに記載の方法。

【0569】

16．前記1つ以上の追加の治療剤が、抗うつ剤、抗けいれん薬、ジメシル酸リスデキサムフェタミン、オピオイドアンタゴニスト、またはこれらの組み合わせである、実施形態1～15のいずれか1つに記載の方法。

【0570】

17．前記対象に、1つ以上の追加の療法剤を投与する、実施形態1～14のいずれか1つに記載の方法。

【0571】

18．前記追加の療法が、経頭蓋磁気刺激、認知行動療法、人間関係療法、弁証法的行動療法、体重減少療法、マインドフルネス技術 (mindfulness technique)、またはアクセプタンスアンドコミットメントセラピー (acceptance and commitment therapy) である、実施形態1～16のいずれか1つに記載の方法。

10

20

30

40

50

【0572】

19. 前記1つ以上の追加の治療剤の投与が、サイロシビンの投与前である、実施形態15または16に記載の方法。

【0573】

20. 前記1つ以上の治療剤の投与が、サイロシビンの投与後である、実施形態15または16に記載の方法。

【0574】

21. 前記1つ以上の治療剤の投与が、サイロシビンの投与と同時である、実施形態15または16に記載の方法。

【0575】

22. 前記療法剤の投与が、サイロシビンの投与前である、実施形態17または18に記載の方法。

【0576】

23. 前記療法剤の投与が、サイロシビンの投与後である、実施形態17または18に記載の方法。

【0577】

24. 前記療法剤の投与が、サイロシビンの投与と同時である、実施形態17または18に記載の方法。

【0578】

25. 前記治療後、治療を必要とする対象が、前記治療前と比較して、減少した摂食障害試験ショートフォーム（EDE-QS）スコアを有する、実施形態1～24のいずれか1つに記載の方法。

【0579】

26. 前記治療後、治療を必要とする対象が、前記治療前と比較して、減少した物理的外観状態及び特性不安スケール（PASTAS）スコアを有する、実施形態1～25のいずれか1つに記載の方法。

【0580】

27. 前記治療後、治療を必要とする対象が、摂食障害準備性尺度（ED-RR）によって評価されるように、前記治療前と比較して、変わることに対してより高い意欲を有する、実施形態1～26のいずれか1つに記載の方法。

【0581】

28. 前記治療後、治療を必要とする対象が、前記治療前と比較して、減少したMontgomery-Asbergうつ病評価スケール（MADRS）スコアを有する、実施形態1～27のいずれか1つに記載の方法。

【0582】

29. 前記治療後、治療を必要とする対象が、前記治療前と比較して、増加した身体イメージ状態スケール（BISS）を有する、実施形態1～28のいずれか1つに記載の方法。

【0583】

30. 前記対象が、以前にサイロシビンに曝露されていない、実施形態1～37のいずれか1つに記載の方法。

【0584】

31. 前記対象が、以前にサイロシビンに曝露されている、実施形態1～37のいずれか1つに記載の方法。

【0585】

32. 前記対象が、哺乳動物である、実施形態1～31のいずれか1つに記載の方法。

【0586】

33. 前記対象が、ヒトである、実施形態32に記載の方法。

【0587】

34. 前記サイロシビンが、多形体Aの形態の治療有効量の高純度結晶性サイロシビンを

10

20

30

40

50

含む剤形で投与され、前記結晶性サイロシビンが、少なくとも90重量%の多形体Aを含む、実施形態1～33のいずれかに記載の方法。

【0588】

35. 前記結晶性サイロシビンが、少なくとも95重量%の多形体Aを含む、実施形態34に記載の方法。

【0589】

36. 前記結晶性サイロシビンが、HPLCによって97%超の化学純度を有し、1%超の単一の不純物はない、実施形態34または35に記載の方法。

【0590】

37. サイロシビンが、多形体Aの形態の治療有効量の高純前記度結晶性サイロシビンを含む剤形で投与され、結晶性サイロシビンが、HPLCによって97%超の化学純度を有し、1%超の単一の不純物はない、実施形態1～33のいずれかに記載の方法。

【0591】

38. 前記高純度結晶性サイロシビンが、少なくとも90重量%の多形体Aを含む、実施形態37に記載の方法。

【0592】

39. 前記高純度結晶性サイロシビンが、少なくとも95重量%の多形体Aを含む、実施形態38に記載の方法。

【0593】

40. 前記高純度結晶性サイロシビンが、(i) 0.5w/w%未満の水含有量、または(ii) 25℃～200℃のTGAサーモグラムにおける0.5w/w%未満の減量のいずれかを有することをさらに特徴とする、実施形態34～38のいずれか1つに記載の方法。

【0594】

41. 前記高純度結晶性サイロシビンが、145℃～155℃の第1の開始温度及び205℃～220℃の第2の開始温度を有するDSCサーモグラムにおける吸熱事象をさらに特徴とする、実施形態34～39のいずれかに記載の方法。

【0595】

42. 前記高純度結晶性サイロシビンが、以下のうちの1つ以上をさらに特徴とする、実施形態34～41のいずれか1つに記載の方法：(a) 2w/w%以下の乾燥減量；(b) 0.5w/w%以下の発火における残留物；(c) HPLCによって測定される95～103重量%のアッセイ（乾燥ベース）；(d) HRGCによって測定される、3000ppm以下のメタノール、5000ppmのエタノール、720ppmのTHF、及び890ppmのトルエンの残留溶媒含有量；(e) ³¹P NMRによって測定される、1w/w%以下のリン酸含有量；及び(f) (i) 1.5ppm以下のCd；(ii) 1.5ppm以下のPb；(iii) 4.5ppm以下のAs；(iv) 9.0ppm以下のHg；(v) 15ppm以下のCo；(vi) 30ppm以下のV；(vii) 60ppm以下のNi；(viii) 165ppm以下のLi；及び(ix) 30ppm以下のPdの誘導結合プラズマ質量分析(ICP-MS)元素分析。

【0596】

43. 前記高純度結晶性サイロシビンが、0.5%超の単一の不純物を有しない、実施形態34～42のいずれかに記載の方法。

【0597】

44. 前記剤形が、約5～40mgの前記高純度結晶性サイロシビンを含む、実施形態34～43のいずれかに記載の方法。

【0598】

45. 前記剤形が、5mgの高純度結晶性サイロシビンを含む、実施形態44に記載の方法。

【0599】

46. 前記剤形が、約10mgの高純度結晶性サイロシビンを含む、実施形態44に記載

10

20

30

40

50

の方法。

【0600】

47. 前記剤形が、約35mgの高純度結晶性サイロシビンを含む、実施形態44に記載の方法。

【0601】

48. 前記剤形が、ケイ化微結晶セルロースを含む、実施形態34～47のいずれかに記載の方法。

【0602】

49. 前記ケイ化微結晶セルロースが、約45～150ミクロンの粒径範囲を有する、実施形態48に記載の方法。

【0603】

50. 2つのケイ化微結晶セルロースバリエーションの混合物をさらに含み、前記第1のバリエーションが、約45～80ミクロンの粒径を有し、前記第2のバリエーションが、約90～150ミクロンの粒径を有する、実施形態34～49のいずれかに記載の方法。

【0604】

51. 前記微結晶セルロースの約30%以下が、前記約45～80ミクロンの粒径を有する第1のバリエーションであり、前記微結晶セルロースの約70%以上が、前記約90～150ミクロンの粒径を有する第2のバリエーションである、実施形態50に記載の方法。

【0605】

52. 前記微結晶セルロースの約20%以下が、前記約45～80ミクロンの粒径を有する第1のバリエーションであり、前記微結晶セルロースの約80%以上が、前記約90～150ミクロンの粒径を有する第2のバリエーションである、実施形態50に記載の方法。

【0606】

53. 前記微結晶セルロースの約15%以下が、前記約45～80ミクロンの粒径を有する第1のバリエーションであり、前記微結晶セルロースの約85%以上が、前記約90～150ミクロンの粒径を有する第2のバリエーションである、実施形態50に記載の方法。

【0607】

54. 前記微結晶セルロースの約15%以下が、前記約45～80ミクロンの粒径を有する第1のバリエーションであり、前記微結晶セルロースの約85%以上が、前記約90～150ミクロンの粒径を有する第2のバリエーションである、実施形態50に記載の方法。

【0608】

55. 前記剤形が、多形体Aの形態での5mgの結晶性サイロシビン、12.5mgのSMCC 50、79.5mgのSMCC 90、1mgのグリコール酸ナトリウムデンプン、1mgのコロイド状二酸化ケイ素、及び1mgのステアシルフマル酸ナトリウムを含む、実施形態54に記載の方法。

【0609】

56. 前記剤形が、多形体Aの形態での1mgの結晶性サイロシビン、20.5mgのSMCC 50、75.5mgのSMCC 90、1mgのグリコール酸ナトリウムデンプン、1mgのコロイド状二酸化ケイ素、及び1mgのステアシルフマル酸ナトリウムを含む、実施形態54に記載の方法。

【0610】

57. 前記剤形が、経口剤形である、実施形態34～56のいずれか1つに記載の方法。

【0611】

58. 前記剤形が、カプセルである、実施形態57に記載の方法。

【0612】

59. 前記剤形が、錠剤である、実施形態57に記載の方法。

【0613】

60. 前記少なくとも1つの用量のサイロシビンが、前記対象に投与される、実施形態1～59のいずれか1つに記載の方法。

【0614】

10

20

30

40

50

61. 前記少なくとも用量のサイロシビンが、約0.1mg～約100mgの範囲内である、実施形態60に記載の方法。
【0615】
62. サイロシビンの前記用量が、約1mgである、実施形態61に記載の方法。
【0616】
63. サイロシビンの前記用量が、約10mgである、実施形態61に記載の方法。
【0617】
64. サイロシビンの前記用量が、約25mgである、実施形態61に記載の方法。
【0618】
65. 1回を超えるサイロシビンの用量が、前記対象に投与される、実施形態1～59のいずれか1つに記載の方法。 10
【0619】
66. 少なくとも2回の用量のサイロシビンが、前記対象に投与される、実施形態65に記載の方法。
【0620】
67. 前記サイロシビンが、1日1回投与される、実施形態65～66のいずれか1つに記載の方法。
【0621】
68. 前記サイロシビンが、1週間に少なくとも1回投与される、実施形態65～66のいずれか1つに記載の方法。 20
【0622】
69. 前記サイロシビンが、1週間に少なくとも2回投与される、実施形態65～66のいずれか1つに記載の方法。
【0623】
70. 前記サイロシビンが、1か月に少なくとも1回投与される、実施形態65～66のいずれか1つに記載の方法。
【0624】
71. 前記サイロシビンが、1か月に少なくとも2回投与される、実施形態65～66のいずれか1つに記載の方法。
【0625】 30
72. 前記サイロシビンが、3か月毎に少なくとも1回投与される、実施形態65～66のいずれか1つに記載の方法。
【0626】
73. 前記サイロシビンが、6か月毎に少なくとも1回投与される、実施形態65～66のいずれか1つに記載の方法。
【0627】
74. 前記サイロシビンが、12か月毎に少なくとも1回投与される、実施形態65～66のいずれか1つに記載の方法。
【0628】
75. 投与されるサイロシビンの各用量が、約0.1mg～約100mgの範囲内である、実施形態65～74のいずれか1つに記載の方法。 40
【0629】
76. 投与されるサイロシビンの各用量が、約1mgである、実施形態75に記載の方法。
【0630】
77. 投与されるサイロシビンの各用量が、約10mgである、実施形態75に記載の方法。
【0631】
78. 投与されるサイロシビンの各用量が、約25mgである、実施形態75に記載の方法。 50

【0632】

79. 前記サイロシビンが、経口、非経口、局所、吸入、直腸、経粘膜、鼻腔内、頬、膈、くも膜下腔内、眼内、経皮、子宮内、リンパ内の経路のうちの1つによって、または直接組織もしくは臓器注射によって投与される、実施形態60～78のいずれか1つに記載の方法。

【0633】

80. 前記サイロシビンが、経口投与される、実施形態79に記載の方法。

【0634】

81. 前記対象が、前記サイロシビンの投与前、少なくとも1つの心理的支援セッションに参加する、実施形態1～80のいずれか1つに記載の方法。

10

【0635】

82. 前記対象が、前記サイロシビンの投与前、少なくとも3つの心理的支援セッションに参加する、実施形態81に記載の方法。

【0636】

83. 前記少なくとも1つの治療的意図が、前記心理的支援セッション中に話し合われる、実施形態81～82のいずれか1つに記載の方法。

【0637】

84. 自己主導型問診及び経験的処理が、前記心理的支援セッション中に実施される、実施形態81～83のいずれか1つに記載の方法。

【0638】

85. 前記対象が、前記サイロシビンの投与後、少なくとも1つの心理的支援セッションに参加する、実施形態81～84のいずれか1つに記載の方法。

20

【0639】

86. 前記対象が、前記サイロシビンの投与後、少なくとも3つの心理的支援セッションに参加する、実施形態85に記載の方法。

【0640】

87. 前記サイロシビンが、実質的に非臨床的な外観を有する部屋において前記対象に投与される、実施形態81～86のいずれか1つに記載の方法。

【0641】

88. 前記部屋が、柔らかい家具を備える、実施形態87に記載の方法。

30

【0642】

89. 前記部屋が、落ち着いた色を使用して装飾される、実施形態87に記載の方法。

【0643】

90. 前記部屋が、高解像度の音響システムを備える、実施形態87に記載の方法。

【0644】

91. 前記部屋が、ベッドまたはソファを備える、実施形態87～90のいずれか1つに記載の方法。

【0645】

92. 前記対象が、前記サイロシビンの投与後、約4～8時間、またはそのかなりの割合でベッドまたはソファに横たわる、実施形態91に記載の方法。

40

【0646】

93. 前記対象が、前記サイロシビンの投与後、約4～8時間、またはそのかなりの割合で音楽を聴く、実施形態87～92のいずれか1つに記載の方法。

【0647】

94. 前記対象が、前記サイロシビンの投与後、約4～8時間、またはそのかなりの割合でアイマスクを装着する、実施形態87～93のいずれか1つに記載の方法。

【0648】

95. 療法士が、前記サイロシビンの投与後、約4～8時間、対象に心理的支援を提供する、実施形態87～94のいずれか1つに記載の方法。

【0649】

50

96. 前記療法士が、前記対象を落ち着かせる及び／または前記対象の注意を集中させるために誘導イメージ療法を使用する、実施形態95に記載の方法。

【0650】

97. 前記療法士が、前記対象との安心させる物理的接触を提供する、実施形態95に記載の方法。

【0651】

98. 前記療法士が、前記対象の手、腕、または肩に触れる、実施形態97に記載の方法。

【0652】

99. 前記療法士が、前記対象に自己主導型問診及び経験的処理を実行することを奨励する、実施形態95に記載の方法。

【0653】

100. 前記療法士が、前記対象に少なくとも1つの治療的意図を思い出させる、実施形態95に記載の方法。

【0654】

101. 前記療法士が、以下のうちの1つ以上を行うように対象をカウンセリングする、実施形態95に記載の方法：(1) 不安の感情を受け入れること、(2) 経験を自然に展開させること、(3) 経験に対する心理的抵抗を避けること、(4) リラックスすること、及び／または(5) 前記対象自身の精神空間を探索すること。

【0655】

102. 前記療法士が、前記対象との会話を開始しない、実施形態95に記載の方法。

【0656】

103. 前記療法士が、前記対象が会話を開始する場合、前記対象に応答する、実施形態95に記載の方法。

【0657】

104. 前記対象が、前記サイロシビンの投与前、少なくとも1つの心理的支援セッションに参加する、実施形態1～103のいずれか1つに記載の方法。

【0658】

105. 前記対象が、前記サイロシビンの投与後、少なくとも1つの心理的支援セッションに参加する、実施形態1～103のいずれか1つに記載の方法。

【0659】

106. 療法士が、前記サイロシビンの投与後、約4～8時間、対象に心理的支援を提供する、実施形態1～103のいずれか1つに記載の方法。

【0660】

107. 前記心理的支援が、前記対象に遠隔的に提供される、実施形態104～106のいずれか1つに記載の方法。

【0661】

108. 前記心理的支援が、デジタルまたは電子システムを介して提供される、実施形態107に記載の方法。

【0662】

109. 前記デジタルまたは電子システムが、携帯電話アプリである、実施形態108に記載の方法。

【0663】

110. 前記デジタルまたは電子システムが、ウェブサイトである、実施形態108に記載の方法。

【0664】

サイロシビンによる片頭痛の治療のための番号付き実施形態

1. 片頭痛の予防または治療を必要とする対象における片頭痛を予防または治療する方法であって、前記対象に、治療有効量のサイロシビンまたはその活性代謝産物を投与することを含む、前記方法。

10

20

30

40

50

【0665】

2. 前記片頭痛が、前兆を伴わない片頭痛、前兆を伴う片頭痛、慢性片頭痛、腹性片頭痛、脳底片頭痛、月経性片頭痛、眼筋麻痺性片頭痛、眼性片頭痛、または片麻痺性片頭痛である、実施形態1に記載の方法。

【0666】

3. 片頭痛の少なくとも1つの兆候または症状が、サイロシビンまたはその代謝産物の投与後に改善される、実施形態1または2に記載の方法。

【0667】

4. 前記片頭痛の兆候または症状が、頭痛、吐き気、光に対する感受性、音に対する感受性、嗅覚に対する感受性、めまい(dizziness)、発話困難、めまい(vertigo)、嘔吐、発作、乱視、疲労、または食欲不振である、実施形態3に記載の方法。

【0668】

5. 前記片頭痛の兆候または症状が、日記評価、臨床医による身体的または心理的評価、画像検査、脳波図、または血液検査に従って測定される、実施形態4に記載の方法。

【0669】

6. 前記評価が、視覚的前兆評価スケールまたはID片頭痛質問票である、実施形態5に記載の方法。

【0670】

7. 片頭痛の少なくとも1つの兆候または症状が、前記サイロシビンの投与から15分以内に改善される、実施形態1～6のいずれか1つに記載の方法。

【0671】

8. 片頭痛の少なくとも1つの兆候または症状が、前記サイロシビンの投与から約30分以内に改善される、実施形態1～6のいずれか1つに記載の方法。

【0672】

9. 片頭痛の少なくとも1つの兆候または症状が、前記サイロシビンの投与から約1時間以内に改善される、実施形態1～6のいずれか1つに記載の方法。

【0673】

10. 片頭痛の少なくとも1つの兆候または症状が、前記サイロシビンの投与から約3時間以内に改善される、実施形態1～6のいずれか1つに記載の方法。

【0674】

11. 片頭痛の少なくとも1つの兆候または症状が、前記サイロシビンの投与から約6時間以内に改善される、実施形態1～6のいずれか1つに記載の方法。

【0675】

12. サイロシビンの投与が、前記片頭痛の発生を少なくとも約1か月間防止する、実施形態1～2のいずれか1つに記載の方法。

【0676】

13. サイロシビンの投与が、前記片頭痛の発生を少なくとも約3か月間防止する、実施形態1～2のいずれか1つに記載の方法。

【0677】

14. サイロシビンの投与が、前記片頭痛の発生を少なくとも約6か月間防止する、実施形態1～2のいずれか1つに記載の方法。

【0678】

15. サイロシビンの投与が、前記片頭痛の発生を少なくとも約12か月間防止する、実施形態1～2のいずれか1つに記載の方法。

【0679】

16. 前記サイロシビンの投与後、片頭痛を予防または治療するための他の治療は、前記対象に施されない、実施形態1～15のいずれか1つに記載の方法。

【0680】

17. 片頭痛を予防または治療するために、前記対象に、少なくとも1つの追加の治療剤を投与することをさらに含む、実施形態1～15のいずれか1つに記載の方法。

10

20

30

40

50

【0681】

18. 前記少なくとも1つの追加の治療剤が、非ステロイド性抗炎症薬、アセトアミノフェン、カフェイン、トリプタン、ジヒドロエルゴタミン、オピオイド、抗吐き気薬、血圧降下薬、抗うつ剤、抗発作薬、ボトックス注射、カルシトニン遺伝子関連ペプチドを対象とするモノクローナル抗体、鍼灸、ブラックルーム、食事の変更、熱／冷療法、マグネシウム摂取、マッサージ、リボフラビン／B2摂取、経頭蓋磁気刺激、またはこれらの任意の組み合わせを含む、実施形態17に記載の方法。

【0682】

19. 前記対象が、片頭痛と併存する少なくとも1つの疾患、障害、または状態を有する、実施形態1～18のいずれか1つに記載の方法。

10

【0683】

20. 前記少なくとも1つの疾患、障害、または状態が、脳卒中、血管脳病変、冠動脈性心疾患、卵円孔開存、高血圧、うつ病、不安、双極性障害、パニック障害、自殺、レストレスレッグス症候群、てんかん、炎症性腸疾患、または喘息である、実施形態19に記載の方法。

【0684】

21. 前記サイロシビンの投与が、片頭痛と併存する少なくとも1つの疾患、障害、または状態の少なくとも1つの兆候または症状を改善する、実施形態19または20に記載の方法。

【0685】

22. 前記活性代謝産物が、サイロシンである、実施形態1～21のいずれか1つに記載の方法。

20

【0686】

23. 前記対象が、以前にサイロシビンに曝露されていない、実施形態1～22のいずれか1つに記載の方法。

【0687】

24. 前記対象が、以前にサイロシビンに曝露されている、実施形態1～22のいずれか1つに記載の方法。

【0688】

25. 前記対象が、哺乳動物である、実施形態1～24のいずれか1つに記載の方法。

30

【0689】

26. 前記対象が、ヒトである、実施形態25に記載の方法。

【0690】

27. 前記サイロシビンが、多形体Aの形態の治療有効量の高純度結晶性サイロシビンを含む剤形で投与され、前記結晶性サイロシビンが、少なくとも90重量%の多形体Aを含む、実施形態1～26のいずれかに記載の方法。

【0691】

28. 前記結晶性サイロシビンが、少なくとも95重量%の多形体Aを含む、実施形態27に記載の方法。

【0692】

29. 前記結晶性サイロシビンが、HPLCによって97%超の化学純度を有し、1%超の単一の不純物はない、実施形態27または28に記載の方法。

40

【0693】

30. 前記サイロシビンが、多形体Aの形態の治療有効量の高純度結晶性サイロシビンを含む剤形で投与され、前記結晶性サイロシビンが、HPLCによって97%超の化学純度を有し、1%超の単一の不純物はない、実施形態1～29のいずれかに記載の方法。

【0694】

31. 前記高純度結晶性サイロシビンが、少なくとも90重量%の多形体Aを含む、実施形態30に記載の方法。

【0695】

50

32. 前記高純度結晶性サイロシビンが、少なくとも95重量%の多形体Aを含む、実施形態31に記載の方法。

【0696】

33. 前記高純度結晶性サイロシビンが、(i) 0.5w/w%未満の水含有量、または(ii) 25℃～200℃のTGAサーモグラムにおける0.5w/w%未満の減量のいずれかを有することをさらに特徴とする、実施形態27～32のいずれか1つに記載の方法。

【0697】

34. 前記高純度結晶性サイロシビンが、145℃～155℃の第1の開始温度及び205℃～220℃の第2の開始温度を有するDSCサーモグラムにおける吸熱事象をさらに特徴とする、実施形態27～33のいずれかに記載の方法。

【0698】

35. 前記高純度結晶性サイロシビンが、以下のうちの1つ以上をさらに特徴とする、実施形態27～34のいずれか1つに記載の方法：(a) 2w/w%以下の乾燥減量；(b) 0.5w/w%以下の発火における残留物；(c) HPLCによって測定される95～103重量%のアッセイ（乾燥ベース）；(d) HPGCによって測定される、3000ppm以下のメタノール、5000ppmのエタノール、720ppmのTHF、及び890ppmのトルエンの残留溶媒含有量；(e) ³¹P NMRによって測定される、1w/w%以下のリン酸含有量；及び(f) (i) 1.5ppm以下のCd；(ii) 1.5ppm以下のPb；(iii) 4.5ppm以下のAs；(iv) 9.0ppm以下のHg；(v) 15ppm以下のCo；(vi) 30ppm以下のV；(vii) 60ppm以下のNi；(viii) 165ppm以下のLi；及び(ix) 30ppm以下のPdの誘導結合プラズマ質量分析(ICP-MS)元素分析。

【0699】

36. 前記高純度結晶性サイロシビンが、0.5%超の単一の不純物を有しない、実施形態33～35のいずれかに記載の方法。

【0700】

37. 前記剤形が、約5～40mgの前記高純度結晶性サイロシビンを含む、実施形態27～36のいずれかに記載の方法。

【0701】

38. 前記剤形が、5mgの高純度結晶性サイロシビンを含む、実施形態37に記載の方法。

【0702】

39. 前記剤形が、約10mgの高純度結晶性サイロシビンを含む、実施形態37に記載の方法。

【0703】

40. 前記剤形が、約35mgの高純度結晶性サイロシビンを含む、実施形態37に記載の方法。

【0704】

41. 前記剤形が、ケイ化微結晶セルロースを含む、実施形態27～40のいずれかに記載の方法。

【0705】

42. 前記ケイ化微結晶セルロースが、約45～150ミクロンの粒径範囲を有する、実施形態41に記載の方法。

【0706】

43. 2つのケイ化微結晶セルロースバリエーションの混合物をさらに含み、前記第1のバリエーションが、約45～80ミクロンの粒径を有し、前記第2のバリエーションが、約90～150ミクロンの粒径を有する、実施形態27～42のいずれかに記載の方法。

【0707】

44. 前記微結晶セルロースの約30%以下が、前記約45～80ミクロンの粒径を有す

10

20

30

40

50

る第1のバリエーションであり、前記微結晶セルロースの約70%以上が、前記約90～150ミクロンの粒径を有する第2のバリエーションである、実施形態43に記載の方法。

【0708】

45. 前記微結晶セルロースの約20%以下が、前記約45～80ミクロンの粒径を有する第1のバリエーションであり、前記微結晶セルロースの約80%以上が、前記約90～150ミクロンの粒径を有する第2のバリエーションである、実施形態43に記載の方法。

【0709】

46. 前記微結晶セルロースの約15%以下が、前記約45～80ミクロンの粒径を有する第1のバリエーションであり、前記微結晶セルロースの約85%以上が、前記約90～150ミクロンの粒径を有する第2のバリエーションである、実施形態43に記載の方法。

10

【0710】

47. 前記微結晶セルロースの約15%以下が、前記約45～80ミクロンの粒径を有する第1のバリエーションであり、前記微結晶セルロースの約85%以上が、前記約90～150ミクロンの粒径を有する第2のバリエーションである、実施形態43に記載の方法。

【0711】

48. 前記剤形が、多形体Aの形態の5mgの結晶性サイロシビン、12.5mgのSMCC 50、79.5mgのSMCC 90、1mgのグリコール酸ナトリウムデンプン、1mgのコロイド状二酸化ケイ素、及び1mgのステアシルフマル酸ナトリウムを含む、実施形態47に記載の方法。

【0712】

49. 前記剤形が、多形体Aの形態の1mgの結晶性サイロシビン、20.5mgのSMCC 50、75.5mgのSMCC 90、1mgのグリコール酸ナトリウムデンプン、1mgのコロイド状二酸化ケイ素、及び1mgのステアシルフマル酸ナトリウムを含む、実施形態47に記載の方法。

20

【0713】

50. 前記剤形が、経口剤形である、実施形態27～49のいずれか1つに記載の方法。

【0714】

51. 前記剤形が、カプセルである、実施形態50に記載の方法。

【0715】

52. 前記剤形が、錠剤である、実施形態50に記載の方法。

30

【0716】

53. 少なくとも1つの用量のサイロシビンが、前記対象に投与される、実施形態1～52のいずれか1つに記載の方法。

【0717】

54. 前記少なくとも用量のサイロシビンが、約0.1mg～約100mgの範囲内である、実施形態53に記載の方法。

【0718】

55. サイロシビンの前記用量が、約1mgである、実施形態54に記載の方法。

【0719】

56. サイロシビンの前記用量が、約10mgである、実施形態54に記載の方法。

40

【0720】

57. サイロシビンの前記用量が、約25mgである、実施形態54に記載の方法。

【0721】

58. 1回を超えるサイロシビンの用量が、前記対象に投与される、実施形態1～52のいずれか1つに記載の方法。

【0722】

59. 少なくとも2回の用量のサイロシビンが、前記対象に投与される、実施形態58に記載の方法。

【0723】

60. 前記サイロシビンが、1日1回投与される、実施形態58～59のいずれか1つに

50

記載の方法。

【0724】

61．前記サイロシビンが、1週間に少なくとも1回投与される、実施形態58～59のいずれか1つに記載の方法。

【0725】

62．前記サイロシビンが、1週間に少なくとも2回投与される、実施形態58～59のいずれか1つに記載の方法。

【0726】

63．前記サイロシビンが、1か月に少なくとも1回投与される、実施形態58～59のいずれか1つに記載の方法。

【0727】

64．前記サイロシビンが、1か月に少なくとも2回投与される、実施形態58～59のいずれか1つに記載の方法。

【0728】

65．前記サイロシビンが、3か月毎に少なくとも1回投与される、実施形態58～59のいずれか1つに記載の方法。

【0729】

66．前記サイロシビンが、6か月毎に少なくとも1回投与される、実施形態58～59のいずれか1つに記載の方法。

【0730】

67．前記サイロシビンが、12か月毎に少なくとも1回投与される、実施形態58～59のいずれか1つに記載の方法。

【0731】

68．投与されるサイロシビンの各用量が、約0.1mg～約100mgの範囲内である、実施形態58～67のいずれか1つに記載の方法。

【0732】

69．投与されるサイロシビンの各用量が、約1mgである、実施形態68に記載の方法。

【0733】

70．投与されるサイロシビンの各用量が、約10mgである、実施形態68に記載の方法。

【0734】

71．投与されるサイロシビンの各用量が、約25mgである、実施形態68に記載の方法。

【0735】

72．前記サイロシビンが、経口、非経口、局所、吸入、直腸、経粘膜、鼻腔内、頬、膣、くも膜下腔内、眼内、経皮、子宮内、リンパ内の経路のうちの1つによって、または直接組織もしくは臓器注射によって投与される、実施形態53～71のいずれか1つに記載の方法。

【0736】

73．前記サイロシビンが、経口投与される、実施形態72に記載の方法。

【0737】

74．前記対象が、前記サイロシビンの投与前、少なくとも1つの心理的支援セッションに参加する、実施形態1～73のいずれか1つに記載の方法。

【0738】

75．前記対象が、前記サイロシビンの投与前、少なくとも3つの心理的支援セッションに参加する、実施形態74に記載の方法。

【0739】

76．前記少なくとも1つの治療的意図が、前記心理的支援セッション中に話し合われる、実施形態74～75のいずれか1つに記載の方法。

10

20

30

40

50

【0740】

77. 自己主導型問診及び経験的処理が、前記心理的支援セッション中に実施される、実施形態74～76のいずれか1つに記載の方法。

【0741】

78. 前記対象が、前記サイロシビンの投与後、少なくとも1つの心理的支援セッションに参加する、実施形態74～77のいずれか1つに記載の方法。

【0742】

79. 前記対象が、前記サイロシビンの投与後、少なくとも3つの心理的支援セッションに参加する、実施形態78に記載の方法。

【0743】

80. 前記サイロシビンが、実質的に非臨床的な外観を有する部屋において前記対象に投与される、実施形態74～79のいずれか1つに記載の方法。

【0744】

81. 前記部屋が、柔らかい家具を備える、実施形態80に記載の方法。

【0745】

82. 前記部屋が、落ち着いた色を使用して装飾される、実施形態80に記載の方法。

【0746】

83. 前記部屋が、高解像度の音響システムを備える、実施形態80に記載の方法。

【0747】

84. 前記部屋が、ベッドまたはソファを備える、実施形態80～83のいずれか1つに記載の方法。

【0748】

85. 前記対象が、前記サイロシビンの投与後、約4～8時間、またはそのかなりの割合でベッドまたはソファに横たわる、実施形態84に記載の方法。

【0749】

86. 前記対象が、前記サイロシビンの投与後、約4～8時間、またはそのかなりの割合で音楽を聴く、実施形態80～85のいずれか1つに記載の方法。

【0750】

87. 前記対象が、前記サイロシビンの投与後、約4～8時間、またはその実質的な部分にわたってアイマスクを装着する、実施形態80～86のいずれか1つに記載の方法。

【0751】

88. 療法士が、前記サイロシビンの投与後、約4～8時間、前記対象に心理的支援を提供する、実施形態80～87のいずれか1つに記載の方法。

【0752】

89. 前記療法士が、前記対象を落ち着かせる及び／または前記対象の注意を集中させるために誘導イメージ療法を使用する、実施形態88に記載の方法。

【0753】

90. 前記療法士が、前記対象との安心させる物理的接触を提供する、実施形態88に記載の方法。

【0754】

91. 前記療法士が、前記対象の手、腕、または肩に触れる、実施形態90に記載の方法。

【0755】

92. 前記療法士が、前記対象に自己主導型問診及び経験的処理を実行することを奨励する、実施形態88に記載の方法。

【0756】

93. 前記療法士が、前記対象に少なくとも1つの治療的意図を思い出させる、実施形態88に記載の方法。

【0757】

94. 前記療法士が、以下のうちの1つ以上を行うように対象をカウンセリングする、実

10

20

30

40

50

施形態 88 に記載の方法：（１）不安の感情を受け入れること、（２）経験を自然に展開させること、（３）経験に対する心理的抵抗を避けること、（４）リラックスすること、及び／または（５）前記対象自身の精神空間を探索すること。

【０７５８】

９５．前記療法士が、前記対象との会話を開始しない、実施形態 88 に記載の方法。

【０７５９】

９６．前記療法士が、前記対象が会話を開始する場合、前記対象に応答する、実施形態 88 に記載の方法。

【０７６０】

９７．前記対象が、サイロシビンの投与前、前記少なくとも 1 つの心理的支援セッションに参加する、実施形態 1 ～ 96 のいずれか 1 つに記載の方法。

10

【０７６１】

９８．前記対象が、前記サイロシビンの投与後、少なくとも 1 つの心理的支援セッションに参加する、実施形態 1 ～ 96 のいずれか 1 つに記載の方法。

【０７６２】

９９．療法士が、前記サイロシビンの投与後、約 4 ～ 8 時間、対象に心理的支援を提供する、実施形態 1 ～ 96 のいずれか 1 つに記載の方法。

【０７６３】

１００．前記心理的支援が、前記対象に遠隔的に提供される、実施形態 97 ～ 99 のいずれか 1 つに記載の方法。

20

【０７６４】

１０１．前記心理的支援が、デジタルまたは電子システムを介して提供される、実施形態 100 に記載の方法。

【０７６５】

１０２．前記デジタルまたは電子システムが、携帯電話アプリである、実施形態 101 に記載の方法。

【０７６６】

１０３．前記デジタルまたは電子システムが、ウェブサイトである、実施形態 101 に記載の方法。

【０７６７】

サイロシビンによる群発性頭痛の治療のための番号付き実施形態

30

１．群発性頭痛の予防または治療を必要とする対象における群発性頭痛を予防または治療する方法であって、前記対象に、治療有効量のサイロシビンまたはその活性代謝産物を投与することを含む、前記方法。

【０７６８】

２．前記群発性頭痛が、慢性または一過性である、実施形態 1 に記載の方法。

【０７６９】

３．群発性頭痛の少なくとも 1 つの兆候または症状が、サイロシビンまたはその代謝産物の投与後に改善される、実施形態 1 または 2 に記載の方法。

【０７７０】

４．前記群発性頭痛の兆候または症状が、片側性疼痛、過度の涙、顔面紅潮、眼瞼下垂、瞳孔縮小、眼の赤み、片方または両方の眼の下または周りの腫脹、光への感受性、吐き気、動揺、または情動不安である、実施形態 3 に記載の方法。

40

【０７７１】

５．前記群発性頭痛の兆候または症状が、日記評価、臨床医による身体的または心理的評価、撮像検査、または神経学的検査に従って測定される、実施形態 3 に記載の方法。

【０７７２】

６．前記評価が、視覚的アナログスケール、数値評価スケール、ショートフォーム健康調査、気分状態のプロファイル、ピッツバーグ睡眠品質指数、大うつ病インベントリ、知覚ストレススケール、5 レベルの Euro QoL-5D、頭痛衝撃試験、またはこれらの組

50

み合わせである、実施形態 5 に記載の方法。

【0773】

7. 群発性頭痛の少なくとも 1 つの兆候または症状が、サイロシビンの投与から 15 分以内に改善される、実施形態 1～6 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0774】

8. 群発性頭痛の少なくとも 1 つの兆候または症状が、サイロシビンの投与から約 30 分以内に改善される、実施形態 1～6 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0775】

9. 群発性頭痛の少なくとも 1 つの兆候または症状が、サイロシビンの投与から約 1 時間以内に改善される、実施形態 1～6 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0776】

10. 群発性頭痛の少なくとも 1 つの兆候または症状が、サイロシビンの投与から約 3 時間以内に改善される、実施形態 1～6 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0777】

11. 群発性頭痛の少なくとも 1 つの兆候または症状が、サイロシビンの投与から約 6 時間以内に改善される、実施形態 1～6 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0778】

12. サイロシビンの投与が、前記群発性頭痛の発生を少なくとも約 1 か月間防止する、実施形態 1～11 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0779】

13. サイロシビンの投与が、前記群発性頭痛の発生を少なくとも約 3 か月間防止する、実施形態 1～11 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0780】

14. サイロシビンの投与が、前記群発性頭痛の発生を少なくとも約 6 か月間防止する、実施形態 1～11 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0781】

15. サイロシビンの投与が、前記群発性頭痛の発生を少なくとも約 12 か月間防止する、実施形態 1 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0782】

16. 前記サイロシビンの投与後、前記群発性頭痛を予防または治療するための他の治療は、対象に施されない、実施形態 1～15 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0783】

17. 前記群発性頭痛を予防または治療するために、前記対象に、少なくとも 1 つの追加の治療剤を投与することをさらに含む、実施形態 1～15 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0784】

18. 前記少なくとも 1 つの追加の治療剤が、ジヒドロセルゴタミン、抗吐き気薬、酸素療法、トリプタン、局所麻酔薬、ソマトスタチンまたはソマトスタチン類似体、オクトレオチド、コルチコステロイド、メチセルギド、ペラパミル、リチウム、トピラメート、バルプロ酸、ボツリヌス毒素、クロミフェン、リゼルグ酸、ジエチルアミド、またはこれらの組み合わせを含む、実施形態 17 に記載の方法。

【0785】

19. 前記対象が、群発性頭痛と併存する少なくとも 1 つの疾患、障害、または状態を有する、実施形態 1～18 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0786】

20. 前記少なくとも 1 つの疾患、障害、または状態が、睡眠時無呼吸、うつ病、不安、攻撃的行動、自殺念慮、または双極性障害である、実施形態 19 に記載の方法。

【0787】

21. 前記サイロシビンの投与が、群発性頭痛と併存する少なくとも 1 つの疾患、障害、または状態の少なくとも 1 つの兆候または症状を改善する、実施形態 19 または 20 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【0788】

22. 前記活性代謝産物が、サイロシンである、実施形態1～21のいずれか1つに記載の方法。

【0789】

23. 前記対象が、以前にサイロシビンに曝露されていない、実施形態1～22のいずれか1つに記載の方法。

【0790】

24. 前記対象が、以前にサイロシビンに曝露されている、実施形態1～22のいずれか1つに記載の方法。

【0791】

25. 前記対象が、哺乳動物である、実施形態1～24のいずれか1つに記載の方法。

【0792】

26. 前記対象が、ヒトである、実施形態25に記載の方法。

【0793】

27. 前記サイロシビンが、多形体Aの形態の治療有効量の高純度結晶性サイロシビンを含む剤形で投与され、前記結晶性サイロシビンが、少なくとも90重量%の多形体Aを含む、実施形態1～26のいずれかに記載の方法。

【0794】

28. 前記結晶性サイロシビンが、少なくとも95重量%の多形体Aを含む、実施形態27に記載の方法。

【0795】

29. 前記結晶性サイロシビンが、HPLCによって97%超の化学純度を有し、1%超の単一の不純物はない、実施形態27または28に記載の方法。

【0796】

30. 前記サイロシビンが、多形体Aの形態の治療有効量の高純度結晶性サイロシビンを含む剤形で投与され、前記結晶性サイロシビンが、HPLCによって97%超の化学純度を有し、1%超の単一の不純物はない、実施形態1～29のいずれかに記載の方法。

【0797】

31. 前記高純度結晶性サイロシビンが、少なくとも90重量%の多形体Aを含む、実施形態30に記載の方法。

【0798】

32. 前記高純度結晶性サイロシビンが、少なくとも95重量%の多形体Aを含む、実施形態31に記載の方法。

【0799】

33. 前記高純度結晶性サイロシビンが、(i) 0.5w/w%未満の水含有量、または(ii) 25℃～200℃のTGAサーモグラムにおける0.5w/w%未満の減量のいずれかを有することをさらに特徴とする、実施形態27～32のいずれか1つに記載の方法。

【0800】

34. 前記高純度結晶性サイロシビンが、145℃～155℃の第1の開始温度及び205℃～220℃の第2の開始温度を有するDSCサーモグラムにおける吸熱事象をさらに特徴とする、実施形態27～33のいずれかに記載の方法。

【0801】

35. 前記高純度結晶性サイロシビンが、以下のうちの1つ以上をさらに特徴とする、実施形態27～34のいずれか1つに記載の方法：(a) 2w/w%以下の乾燥減量；(b) 0.5w/w%以下の発火における残留物；(c) HPLCによって測定される95～103重量%のアッセイ（乾燥ベース）；(d) HRGCによって測定される、3000ppm以下のメタノール、5000ppmのエタノール、720ppmのTHF、及び890ppmのトルエンの残留溶媒含有量；(e) 31P NMRによって測定される、1w/w%以下のリン酸含有量；及び(f) (i) 1.5ppm以下のCd；(ii) 1.

10

20

30

40

50

5 p p m以下のP b；(i i i) 4. 5 p p m以下のA s；(i v) 9. 0 p p m以下のH g；(v) 15 p p m以下のC o；(v i) 30 p p m以下のV；(v i i) 60 p p m以下のN i；(v i i i) 165 p p m以下のL i；及び(i x) 30 p p m以下のP dの誘導結合プラズマ質量分析(I C P-M S) 元素分析。

【0802】

36. 前記高純度結晶性サイロシビンが、0. 5%超の単一の不純物を有しない、実施形態33～35のいずれかに記載の方法。

【0803】

37. 前記剤形が、約5～40 m gの前記高純度結晶性サイロシビンを含み、実施形態27～36のいずれかに記載の方法。

【0804】

38. 前記剤形が、5 m gの高純度結晶性サイロシビンを含む、実施形態37に記載の方法。

【0805】

39. 前記剤形が、約10 m gの高純度結晶性サイロシビンを含む、実施形態37に記載の方法。

【0806】

40. 前記剤形が、約35 m gの高純度結晶性サイロシビンを含む、実施形態37に記載の方法。

【0807】

41. 前記剤形が、ケイ化微結晶セルロースを含む、実施形態27～40のいずれかに記載の方法。

【0808】

42. 前記ケイ化微結晶セルロースが、約45～150ミクロンの粒径範囲を有する、実施形態41に記載の方法。

【0809】

43. 2つのケイ化微結晶セルロースバリエーションの混合物をさらに含み、前記第1のバリエーションが、約45～80ミクロンの粒径を有し、前記第2のバリエーションが、約90～150ミクロンの粒径を有する、実施形態27～42のいずれかに記載の方法。

【0810】

44. 前記微結晶セルロースの約30%以下が、前記約45～80ミクロンの粒径を有する第1のバリエーションであり、前記微結晶セルロースの約70%以上が、前記約90～150ミクロンの粒径を有する第2のバリエーションである、実施形態43に記載の方法。

【0811】

45. 前記微結晶セルロースの約20%以下が、前記約45～80ミクロンの粒径を有する第1のバリエーションであり、前記微結晶セルロースの約80%以上が、前記約90～150ミクロンの粒径を有する第2のバリエーションである、実施形態43に記載の方法。

【0812】

46. 前記微結晶セルロースの約15%以下が、前記約45～80ミクロンの粒径を有する第1のバリエーションであり、前記微結晶セルロースの約85%以上が、前記約90～150ミクロンの粒径を有する第2のバリエーションである、実施形態43に記載の方法。

【0813】

47. 前記微結晶セルロースの約15%以下が、前記約45～80ミクロンの粒径を有する第1のバリエーションであり、前記微結晶セルロースの約85%以上が、前記約90～150ミクロンの粒径を有する第2のバリエーションである、実施形態43に記載の方法。

【0814】

48. 前記剤形が、多形体Aの形態での5 m gの結晶性サイロシビン、12. 5 m gのS M C C 50、79. 5 m gのS M C C 90、1 m gのグリコール酸ナトリウムデンプン、1 m gのコロイド状二酸化ケイ素、及び1 m gのステアリルフマル酸ナトリウムを含む、実施形態47に記載の方法。

10

20

30

40

50

【0815】

49. 前記剤形が、多形体 A の形態での 1 mg の結晶性サイロシビン、20.5 mg の S M C C 50、75.5 mg の S M C C 90、1 mg のグリコール酸ナトリウムデンプン、1 mg のコロイド状二酸化ケイ素、及び 1 mg のステアリルフマル酸ナトリウムを含む、実施形態 47 に記載の方法。

【0816】

50. 前記剤形が、経口剤形である、実施形態 27～49 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0817】

51. 前記剤形が、カプセルである、実施形態 50 に記載の方法。

【0818】

52. 前記剤形が、錠剤である、実施形態 50 に記載の方法。

【0819】

53. 少なくとも 1 つの用量のサイロシビンが、前記対象に投与される、実施形態 1～52 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0820】

54. 前記少なくとも用量のサイロシビンが、約 0.1 mg～約 100 mg の範囲内である、実施形態 53 に記載の方法。

【0821】

55. サイロシビンの前記用量が、約 1 mg である、実施形態 54 に記載の方法。

【0822】

56. サイロシビンの前記用量が、約 10 mg である、実施形態 54 に記載の方法。

【0823】

57. サイロシビンの前記用量が、約 25 mg である、実施形態 54 に記載の方法。

【0824】

58. 1 回を超えるサイロシビンの用量が、前記対象に投与される、実施形態 1～52 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0825】

59. 少なくとも 2 回の用量のサイロシビンが、前記対象に投与される、実施形態 58 に記載の方法。

【0826】

60. 前記サイロシビンが、1 日 1 回投与される、実施形態 58～59 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0827】

61. 前記サイロシビンが、1 週間に少なくとも 1 回投与される、実施形態 58～59 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0828】

62. 前記サイロシビンが、1 週間に少なくとも 2 回投与される、実施形態 58～59 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0829】

63. 前記サイロシビンが、1 か月に少なくとも 1 回投与される、実施形態 58～59 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0830】

64. 前記サイロシビンが、1 か月に少なくとも 2 回投与される、実施形態 58～59 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0831】

65. 前記サイロシビンが、3 か月毎に少なくとも 1 回投与される、実施形態 58～59 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0832】

66. 前記サイロシビンが、6 か月毎に少なくとも 1 回投与される、実施形態 58～59 のいずれか 1 つに記載の方法。

10

20

30

40

50

【0833】

67. 前記サイロシビンが、12か月毎に少なくとも1回投与される、実施形態58～59のいずれか1つに記載の方法。

【0834】

68. 投与されるサイロシビンの各用量が、約0.1mg～約100mgの範囲内である、実施形態58～67のいずれか1つに記載の方法。

【0835】

69. 投与されるサイロシビンの各用量が、約1mgである、実施形態68に記載の方法。

【0836】

70. 投与されるサイロシビンの各用量が、約10mgである、実施形態68に記載の方法。

【0837】

71. 投与されるサイロシビンの各用量が、約25mgである、実施形態68に記載の方法。

【0838】

72. 前記サイロシビンが、経口、非経口、局所、吸入、直腸、経粘膜、鼻腔内、頬、膈、くも膜下腔内、眼内、経皮、子宮内、リンパ内の経路のうちの1つによって、または直接組織もしくは臓器注射によって投与される、実施形態53～71のいずれか1つに記載の方法。

【0839】

73. 前記サイロシビンが、経口投与される、実施形態72に記載の方法。

【0840】

74. 前記対象が、前記サイロシビンの投与前、少なくとも1つの心理的支援セッションに参加する、実施形態1～73のいずれか1つに記載の方法。

【0841】

75. 前記対象が、前記サイロシビンの投与前、少なくとも3つの心理的支援セッションに参加する、実施形態74に記載の方法。

【0842】

76. 前記少なくとも1つの治療的意図が、前記心理的支援セッション中に話し合われる、実施形態74～75のいずれか1つに記載の方法。

【0843】

77. 自己主導型問診及び経験的処理が、前記心理的支援セッション中に実施される、実施形態74～76のいずれか1つに記載の方法。

【0844】

78. 前記対象が、前記サイロシビンの投与後、前記少なくとも1つの心理的支援セッションに参加する、実施形態74～77のいずれか1つに記載の方法。

【0845】

79. 前記対象が、前記サイロシビンの投与後、少なくとも3つの心理的支援セッションに参加する、実施形態78に記載の方法。

【0846】

80. 前記サイロシビンが、実質的に非臨床的な外観を有する部屋において前記対象に投与される、実施形態74～79のいずれか1つに記載の方法。

【0847】

81. 前記部屋が、柔らかい家具を備える、実施形態80に記載の方法。

【0848】

82. 前記部屋が、落ち着いた色を使用して装飾される、実施形態80に記載の方法。

【0849】

83. 前記部屋が、高解像度の音響システムを備える、実施形態80に記載の方法。

【0850】

10

20

30

40

50

84. 前記部屋が、ベッドまたはソファを備える、実施形態80～83のいずれか1つに記載の方法。

【0851】

85. 前記対象が、前記サイロシビンの投与後、約4～8時間、またはそのかなりの割合でベッドまたはソファに横たわる、実施形態84に記載の方法。

【0852】

86. 前記対象が、前記サイロシビンの投与後、約4～8時間、またはそのかなりの割合で音楽を聴く、実施形態80～85のいずれか1つに記載の方法。

【0853】

87. 前記対象が、前記サイロシビンの投与後、約4～8時間、またはその実質的な部分にわたってアイマスクを装着する、実施形態80～86のいずれか1つに記載の方法。

【0854】

88. 療法士が、前記サイロシビンの投与後、約4～8時間、対象に心理的支援を提供する、実施形態80～87のいずれか1つに記載の方法。

【0855】

89. 前記療法士が、前記対象を落ち着かせる及び／または前記対象の注意を集中させるために誘導イメージ療法を使用する、実施形態88に記載の方法。

【0856】

90. 前記療法士が、前記対象との安心させる物理的接触を提供する、実施形態88に記載の方法。

【0857】

91. 前記療法士が、前記対象の手、腕、または肩に触れる、実施形態90に記載の方法。

【0858】

92. 前記療法士が、前記対象に自己主導型問診及び経験的処理を実行することを奨励する、実施形態88に記載の方法。

【0859】

93. 前記療法士が、前記対象に少なくとも1つの治療的意図を思い出させる、実施形態88に記載の方法。

【0860】

94. 前記療法士が、以下のうちの1つ以上を行うように対象をカウンセリングする、実施形態88に記載の方法：（1）不安の感情を受け入れること、（2）経験を自然に展開させること、（3）経験に対する心理的抵抗を避けること、（4）リラックスすること、及び／または（5）前記対象自身の精神空間を探索すること。

【0861】

95. 前記療法士が、前記対象との会話を開始しない、実施形態88に記載の方法。

【0862】

96. 前記療法士が、前記対象が会話を開始する場合、前記対象に応答する、実施形態88に記載の方法。

【0863】

97. 前記対象が、前記サイロシビンの投与前、少なくとも1つの心理的支援セッションに参加する、実施形態1～96のいずれか1つに記載の方法。

【0864】

98. 前記対象が、前記サイロシビンの投与後、少なくとも1つの心理的支援セッションに参加する、実施形態1～96のいずれか1つに記載の方法。

【0865】

99. 療法士が、前記サイロシビンの投与後、約4～8時間、前記対象に心理的支援を提供する、実施形態1～96のいずれか1つに記載の方法。

【0866】

100. 前記心理的支援が、前記対象に遠隔的に提供される、実施形態98～100のい

10

20

30

40

50

いずれか 1 つに記載の方法。

【0867】

101. 前記心理的支援が、デジタルまたは電子システムを介して提供される、実施形態 100 に記載の方法。

【0868】

102. 前記デジタルまたは電子システムが、携帯電話アプリである、実施形態 101 に記載の方法。

【0869】

103. 前記デジタルまたは電子システムが、ウェブサイトである、実施形態 101 に記載の方法。

【0870】

サイロシビンとベンゾジアゼピン類の同時投与のための番号付き実施形態

1. サイロシビンによる治療を受ける対象において不安を低減させる方法であって、前記対象に、

i) サイロシビンまたはその前駆体もしくは誘導体、及び

ii) 1 つ以上のベンゾジアゼピン類を投与することを含む、前記方法。

【0871】

2. 前記対象が、重篤気分調節症、大うつ病性障害 (MDD)、治療抵抗性うつ病、持続性抑うつ障害 (気分変調症)、月経前不快気分障害、物質／薬剤誘発性抑うつ障害、分娩後うつ病、または別の医学的状态に起因する抑うつ障害、分離不安障害、選択的無言症、特定恐怖症、社会不安障害 (社会恐怖症)、パニック障害、パニック攻撃、広場恐怖症、全般性不安障害、物質－薬剤誘発性不安障害、別の医学的状态に起因する不安障害、身体症状障害、病気不安障害 (心気症)、転換性障害 (機能性神経症状障害)、虚偽性障害、心的外傷後ストレス障害 (PTSD)、適応障害、強迫性障害、急性苦痛障害、強迫性障害、身体醜形障害、ホーディング障害、抜毛癖 (抜毛障害)、擦りむき (皮膚むしり) 障害、物質／薬物誘発性強迫性及び関連障害、別の医学的状态に起因する強迫性及び関連障害、物質関連障害、アルコール関連障害、大麻関連障害、幻覚剤関連障害、吸入剤関連障害、コカイン関連の障害、オピオイド関連障害、鎮静剤、睡眠剤、または抗不安剤関連障害、刺激剤関連障害、タバコ関連障害、非物質関連障害 (ギャンブルまたはゲーム障害)、片頭痛、慢性群発性頭痛などの群発性頭痛、周期的嘔吐、緊張型頭痛、不全失語症、異食症、神経性拒食症、神経性過食症、過食性障害、反抗的行動障害、間欠性爆発性障害、行動障害、反社会的人格障害、精神病質、放火癖、及び窃盗癖から選択される、疾患、障害、または状態に罹患している、実施形態 1 に記載の方法。

【0872】

3. 前記 1 つ以上のベンゾジアゼピン類が、前記対象に、前記サイロシビンまたはその前駆体もしくは誘導体と同時にまたは同時期に投与される、実施形態 1 または 2 に記載の方法。

【0873】

4. 前記 1 つ以上のベンゾジアゼピン類が、前記対象に、前記サイロシビンまたはその前駆体もしくは誘導体の投与前に投与される、実施形態 1 または 2 に記載の方法。

【0874】

5. 前記 1 つ以上のベンゾジアゼピン類が、前記対象に、前記サイロシビンまたはその前駆体もしくは誘導体の投与の約 10 分、約 15 分、約 20 分、約 30 分、約 45 分、約 60 分、約 75 分、約 90 分、約 105 分、約 120 分、約 150 分、または約 180 分前に投与される、実施形態 4 に記載の方法。

【0875】

6. 前記 1 つ以上のベンゾジアゼピン類が、前記サイロシビンまたはその前駆体もしくは誘導体の後に前記対象に投与される、実施形態 1 または 2 に記載の方法。

【0876】

7. 前記 1 つ以上のベンゾジアゼピン類が、前記対象に、前記サイロシビンまたはその前

10

20

30

40

50

駆体もしくは誘導体の投与から約 10 分、約 15 分、約 20 分、約 30 分、約 45 分、約 60 分、約 75 分、約 90 分、約 105 分、約 120 分、約 150 分、または約 180 分後に投与される、実施形態 6 に記載の方法。

【0877】

8. 前記サイロシビンまたはその前駆体もしくは誘導体が、前記対象に、約 0.1 mg ~ 約 100 mg の用量で投与される、実施形態 1 ~ 7 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0878】

9. 前記サイロシビンまたはその前駆体もしくは誘導体が、前記対象に、約 1 mg ~ 約 50 mg の用量で投与される、実施形態 8 に記載の方法。

【0879】

10. 前記サイロシビンまたはその前駆体もしくは誘導体が、前記対象に、約 1 mg、約 10 mg、または約 25 mg の用量で投与される、実施形態 9 に記載の方法。

【0880】

11. 前記 1 つ以上のベンゾジアゼピン類が、不安を治療するために典型的に使用される用量よりも低い用量で投与される、実施形態 1 ~ 10 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0881】

12. 前記用量が、典型的な用量の約 10 %、20 %、25 %、30 %、40 %、50 %、または 75 % である、実施形態 11 に記載の方法。

【0882】

13. 前記 1 つ以上のベンゾジアゼピン類が、不安を治療するために典型的に使用される用量とほぼ等しい用量で投与される、実施形態 1 ~ 10 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0883】

14. 前記 1 つ以上のベンゾジアゼピン類が、不安を治療するために典型的に使用される用量よりも高い用量で投与される、実施形態 1 ~ 10 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0884】

15. 前記用量が、典型的な用量の約 125 %、150 %、175 %、200 %、250 %、または 300 % である、実施形態 14 に記載の方法。

【0885】

16. 前記ベンゾジアゼピンが、アジナゾラム、アルプラゾラム、ベンタゼパム、ブレタゼニル、プロマゼパム、プロチゾラム、カマゼパム、クロルジアゼポキシド、シナゼパム、シノラゼパム、クロバザム、クロナゼパム、クロナゾラム、クロラゼパート、クロチアゼパム、クロキサゾラム、デロラゼパム、デスクロロエチゾラム、ジアゼパム、ジクラゼパム、エスタゾラム、カルフルゼブ酸エチル、ロフラゼブ酸エチル、エチゾラム、フルアルプラゾラム、フルプロマゼパム、フルプロマゾラム、フルクロチゾラム、フルニトラゼパム、フルニトラゾラム、フルラゼパム、フルタゾラム、フルトプラゼパム、ハラゼパム、ケタゾラム、ロプラゾラム、ロラゼパム、ロルメタゼパム、メクロナゼパム、メダゼパム、メチゾラム、メキサゾラム、ミダゾラム、ニフォキシパム、ニメタゼパム、ニテマゼパム、ニトラゼパム、ニトラゾラム、ノルジアゼパム、ノルフルラゼパム、オキサゼパム、フェナゼパム、ピナゼパム、プラゼパム、プレマゼパム (premazeepam)、ピラゾラム、クアゼパム、リルマザフォン、テマゼパム、テトラゼパム、またはトリアゾラムから選択される、実施形態 1 ~ 15 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0886】

17. 前記ベンゾジアゼピンが、アルプラゾラムである、実施形態 16 に記載の方法。

【0887】

18. 前記ベンゾジアゼピンが、ジアゼパムである、実施形態 16 に記載の方法。

【0888】

19. 前記サイロシビンが、多形体 A、多形体 A'、多形体 B、または水和物 A の形態の結晶性サイロシビンである、実施形態 1 ~ 18 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0889】

20. 前記結晶性サイロシビンが、以下のうちの 1 つ以上を特徴とする、多形体 A である

10

20

30

40

50

、実施形態 19 に記載の方法：

- a. XRPD 回折図における 11.5 、 12.0 、 14.5 、及び $17.5^{\circ} 2\theta \pm 0.1^{\circ} 2\theta$ のピーク、
- b. XRPD 回折図における 11.5 、 12.0 、 14.5 、及び $17.5^{\circ} 2\theta \pm 0.1^{\circ} 2\theta$ のピークであって、 19.7 、 20.4 、 22.2 、 24.3 、または $25.7^{\circ} 2\theta \pm 0.1^{\circ} 2\theta$ での少なくとも 1 つのさらなるピークをさらに特徴とする、ピーク、
- c. 図 2 A に実質的に示されるような、XRPD 回折図、及び／または
- d. 図 3 A に実質的に示されるような、 $145^{\circ}\text{C} \sim 165^{\circ}\text{C}$ の第 1 の開始温度及び $205^{\circ}\text{C} \sim 220^{\circ}\text{C}$ の第 2 の開始温度を有する DSC サーモグラムにおける吸熱事象。

10

【0890】

21. 前記結晶性サイロシピンが、以下のうちの 1 つ以上を特徴とする、多形体 A' である、実施形態 19 に記載の方法：

- a. XRPD 回折図における 11.5 、 12.0 、及び $14.5^{\circ} 2\theta \pm 0.1^{\circ} 2\theta$ のピークであるが、 $17.5^{\circ} 2\theta \pm 0.1^{\circ} 2\theta$ のピークは存在しない、または実質的に存在しない、ピーク、
- b. XRPD 回折図における 11.5 、 12.0 、及び $14.5^{\circ} 2\theta \pm 0.1^{\circ} 2\theta$ のピークであるが、 $17.5^{\circ} 2\theta \pm 0.1^{\circ} 2\theta$ のピークが存在しない、または実質的に存在せず、 19.7 、 20.4 、 22.2 、 24.3 、または $25.7^{\circ} 2\theta \pm 0.1^{\circ} 2\theta$ の少なくとも 1 つのさらなるピークをさらに特徴とする、ピーク、
- c. 図 2 B に実質的に示されるような、XRPD 回折図、及び／または
- d. 図 3 B に実質的に示されるような、 $145^{\circ}\text{C} \sim 165^{\circ}\text{C}$ の第 1 の開始温度及び $205^{\circ}\text{C} \sim 220^{\circ}\text{C}$ の第 2 の開始温度を有する DSC サーモグラムにおける吸熱事象。

20

【0891】

22. 前記サイロシピンまたはその前駆体もしくは誘導体が、前記対象に経口投与される、実施形態 1～21 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0892】

23. 前記 1 つ以上のベンゾジアゼピン類が、前記対象に経口投与される、実施形態 1～22 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0893】

24. 前記サイロシピンまたはその前駆体もしくは誘導体が、前記対象に少なくとも 1 回投与される、実施形態 1～23 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0894】

25. 前記サイロシピンが、治療上有効な間隔で前記対象に少なくとも 2 回投与される、実施形態 24 に記載の方法。

【0895】

26. 前記治療上有効な間隔が、約 2 週間、約 3 週間、約 4 週間、約 5 週間、約 6 週間、約 7 週間、約 8 週間、約 9 週間、約 10 週間、約 11 週間、または約 12 週間である、実施形態 25 に記載の方法。

【0896】

27. 前記対象が、これまでにサイロシピンを服用したことがない、実施形態 1～16 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0897】

28. 前記対象が、これまでにサイロシピンを服用したことがある、実施形態 1～26 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0898】

29. 前記対象が、前記投与中に監督され、その後少なくとも 4～12 時間監督される、実施形態 1～28 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0899】

30. 前記対象が、前記投与中に心理的支援を受け、その後少なくとも 4～12 時間、実

50

施形態 1～29 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0900】

31. 前記対象が、少なくとも 2 週間、少なくとも 4 週間、または少なくとも 6 週間、いかなるセロトニン作動性抗うつ剤も服用していない、実施形態 1～30 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0901】

32. 前記対象が、前記サイロシビンの予想される効果に関してカウンセリングを受ける、実施形態 1～31 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0902】

33. 前記対象が、男性である、実施形態 1～32 のいずれか 1 つに記載の方法。

10

【0903】

34. 前記対象が、女性である、実施形態 1～32 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0904】

35. 重篤気分調節症、大うつ病性障害 (MDD)、治療抵抗性うつ病、持続性抑うつ障害 (気分変調症)、月経前不快気分障害、物質／薬剤誘発性抑うつ障害、分娩後うつ病、または別の医学的状态に起因する抑うつ障害、分離不安障害、選択的無言症、特定恐怖症、社会不安障害 (社会恐怖症)、パニック障害、パニック攻撃、広場恐怖症、全般性不安障害、物質－薬剤誘発性不安障害、別の医学的状态に起因する不安障害、身体症状障害、病気不安障害 (心気症)、転換性障害 (機能性神経症状障害)、虚偽性障害、心的外傷後ストレス障害 (PTSD)、適応障害、強迫性障害、急性苦痛障害、強迫性障害、身体醜形障害、ホーディング障害、抜毛癖 (抜毛障害)、擦りむき (皮膚むしり) 障害、物質／薬物誘発性強迫性及び関連障害、別の医学的状态に起因する強迫性及び関連障害、物質関連障害、アルコール関連障害、大麻関連障害、幻覚剤関連障害、吸入剤関連障害、コカイン関連の障害、オピオイド関連障害、鎮静剤、睡眠剤、または抗不安剤関連障害、刺激剤関連障害、タバコ関連障害、非物質関連障害 (ギャンブルまたはゲーム障害)、片頭痛、慢性群発性頭痛などの群発性頭痛、周期的嘔吐、緊張型頭痛、不全失語症、異食症、神経性拒食症、神経性過食症、過食性障害、反抗的行為障害、間欠性爆発性障害、行為障害、反社会的人格障害、精神病質、放火癖、及び窃盗癖から選択される、疾患、障害、または状態を治療または予防するための併用療法であって、前記対象に、

20

i) サイロシビンまたはその前駆体もしくは誘導体、及び

30

ii) 1 つ以上のベンゾジアゼピン類を投与することを含む、前記併用療法。

【0905】

36. 治療を必要とする対象を治療するためのキットであって、サイロシビンまたはその前駆体もしくは誘導体を含む、第 1 の薬学的組成物と、1 つ以上のベンゾジアゼピン類を含む、第 2 の薬学的組成物と、を含む、前記キット。

【0906】

37. 前記対象に、第 1 の薬学的組成物及び第 2 の薬学的組成物を投与するための取扱説明書をさらに含む、実施形態 36 に記載のキット。

【0907】

サイロシビンならびに 5-HT_{2A} 特異的アンタゴニスト及び／または逆アゴニストの同時投与のための番号付き実施形態。

40

1. サイロシビンで治療を受ける対象における外傷性サイケデリック経験に関連する負の副作用を軽減する方法であって、前記対象に、

i) サイロシビンまたはその前駆体もしくは誘導体、ならびに

ii) 1 つ以上の 5-HT_{2A} 特異的アンタゴニスト及び／または逆アゴニストを投与することを含む、前記方法。

【0908】

2. 前記対象が、重篤気分調節症、大うつ病性障害 (MDD)、治療抵抗性うつ病、持続性抑うつ障害 (気分変調症)、月経前不快気分障害、物質／薬剤誘発性抑うつ障害、分娩後うつ病、または別の医学的状态に起因する抑うつ障害、分離不安障害、選択的無言症、

50

特定恐怖症、社会不安障害（社会恐怖症）、パニック障害、パニック攻撃、広場恐怖症、全般性不安障害、物質－薬剤誘発性不安障害、別の医学的状态に起因する不安障害、身体症状障害、病気不安障害（心気症）、転換性障害（機能性神経症状障害）、虚偽性障害、心的外傷後ストレス障害（PTSD）、適応障害、強迫性障害、急性苦痛障害、強迫性障害、身体醜形障害、ホーディング障害、抜毛癖（抜毛障害）、擦りむき（皮膚むしり）障害、物質／薬物誘発性強迫性及び関連障害、別の医学的状态に起因する強迫性及び関連障害、物質関連障害、アルコール関連障害、大麻関連障害、幻覚剤関連障害、吸入剤関連障害、コカイン関連の障害、オピオイド関連障害、鎮静剤、睡眠剤、または抗不安剤関連障害、刺激剤関連障害、タバコ関連障害、非物質関連障害（ギャンブルまたはゲーム障害）、片頭痛、慢性群発性頭痛などの群発性頭痛、周期的嘔吐、緊張型頭痛、不全失語症、異食症、神経性拒食症、神経性過食症、過食性障害、反抗的行動障害、間欠性爆発性障害、行動障害、反社会的人格障害、精神病質、放火癖、窃盗癖、精神的疲労、植物状態、及びぜんそく（及び他の炎症性疾患）から選択される、疾患、障害、または状態に罹患している、実施形態 1 に記載の方法。

10

【0909】

3. 前記 1 つ以上の 5-HT_{2A} 特異的アンタゴニスト及び／または逆アゴニストが、前記対象に、前記サイロシビンまたはその前駆体もしくは誘導体と同時にまたは同時期に投与される、実施形態 1 または 2 に記載の方法。

【0910】

4. 前記 1 つ以上の 5-HT_{2A} 特異的アンタゴニスト及び／または逆アゴニストが、前記対象に、前記サイロシビンまたはその前駆体もしくは誘導体の投与前に投与される、実施形態 1 または 2 に記載の方法。

20

【0911】

5. 前記 1 つ以上の 5-HT_{2A} 特異的アンタゴニスト及び／または逆アゴニストが、前記対象に、前記サイロシビンまたはその前駆体もしくは誘導体の投与の約 10 分、約 15 分、約 20 分、約 30 分、約 45 分、約 60 分、約 75 分、約 90 分、約 105 分、約 120 分、約 150 分、または約 180 分前に投与される、実施形態 4 に記載の方法。

【0912】

6. 前記 1 つ以上の 5-HT_{2A} 特異的アンタゴニスト及び／または逆アゴニストが、前記対象に、前記サイロシビンまたはその前駆体もしくは誘導体の後に投与される、実施形態 1 または 2 に記載の方法。

30

【0913】

7. 前記 1 つ以上の 5-HT_{2A} 特異的アンタゴニスト及び／または逆アゴニストが、前記対象に、前記サイロシビンまたはその前駆体もしくは誘導体の投与から約 10 分、約 15 分、約 20 分、約 30 分、約 45 分、約 60 分、約 75 分、約 90 分、約 105 分、約 120 分、約 150 分、または約 180 分後に投与される、実施形態 6 に記載の方法。

【0914】

8. 前記サイロシビンまたはその前駆体もしくは誘導体が、前記対象に、約 0.1 mg ～ 約 100 mg の用量で投与される、実施形態 1 ～ 7 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0915】

40

9. 前記サイロシビンまたはその前駆体もしくは誘導体が、前記対象に、約 1 mg ～ 約 50 mg の用量で投与される、実施形態 8 に記載の方法。

【0916】

10. 前記サイロシビンまたはその前駆体もしくは誘導体が、前記対象に、約 1 mg、約 10 mg、または約 25 mg の用量で投与される、実施形態 9 に記載の方法。

【0917】

11. 前記 1 つ以上の 5-HT_{2A} 特異的アンタゴニスト及び／または逆アゴニストが、典型的な用量よりも低い用量で投与される、実施形態 1 ～ 10 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0918】

50

12. 前記用量が、典型的な用量の約10%、20%、25%、30%、40%、50%、または75%である、実施形態11に記載の方法。

【0919】

13. 前記1つ以上の5-HT_{2A}特異的アンタゴニスト及び／または逆アゴニストが、典型的な用量とほぼ同等である用量で投与される、実施形態1～10のいずれか1つに記載の方法。

【0920】

14. 前記1つ以上の5-HT_{2A}特異的アンタゴニスト及び／または逆アゴニストが、典型的な用量よりも高い用量で投与される、実施形態1～10のいずれか1つに記載の方法。

【0921】

15. 前記用量が、典型的な用量の約125%、150%、175%、200%、250%、または300%である、実施形態14に記載の方法。

【0922】

16. 前記5-HT_{2A}特異的アンタゴニストが、トラゾドン、ミルタザピン、メーターゴリン、ケタンセリン、リタンセリン、ネファゾドン、クロザピン、オランザピン、ケチアピン、リスベリドン、アセナピン、MDL-100907、シプロヘプタジン、ピゾチフェン、LY-367,265、2-アルキル-4-アリアル-テトラヒドロ-ピリミド-アゼピン、9-アミノメチル-9,10-ジヒドロアントラセン(AMDA)、ハロペリドール、クロルプロマジン、ヒドロキシジン(アタラックス)、5-MeO-NBpBrT、ナイアブラジン、アルタンセリン、アリピプラゾール、エトペリドン、セトペロン、クロルプロチキセン、シナセリン、アダタンセリン、メディフォックスアミン、ラウウォルシン、フェノキシベンザミン、プルバンセリン、デラムシクラン、ネロタンセリン、ルバゾドン、メピプラゾール、キシラミジン、R-(+)-アルファ-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェネチル)]-4-ピペリジンメタノール(M100907)、ミアンセリン、AT 1015、DV 7028、エプリバンセリン、4F 4PP、ファナセリン、アルファ-フェニル-1-(2-フェニルエチル)-4-ピペリジンメタノール(MDL 11,939)、メルペロン、メスレルギン、パリペリドン、1-[2-(3,4-ジヒドロ-1H-2-ベンゾピラン-1-イル)エチル]-4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン二塩酸塩(PNU 96415E)、(2R,4R)-5-[2-[2-[2-(3-メトキシフェニル)エチル]フェノキシ]エチル]-1-メチル-3-ピロリジノール(R-96544)、サルボグレラート、スピペロン、ジブラシドン、ゾテピン、または7-[4-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-1-ピペラジニル]カルボニル]-1H-インドール-3-カルボニトリル(EMD281014)である、実施形態1～15のいずれか1つに記載の方法。

【0923】

17. 前記5-HT_{2A}特異的アンタゴニストが、ケタンセリンである、実施形態16に記載の方法。

【0924】

18. 前記5-HT_{2A}逆アンタゴニストが、AC-90179、ネロタンセリン(APD-125)、エプリバンセリン、ピマバンセリン(ACP-103)、またはポリナセリンである、実施形態1～15のいずれか1つに記載の方法。

【0925】

19. 前記5-HT_{2A}逆アンタゴニストが、ピマバンセリンである、実施形態18に記載の方法。

【0926】

20. 前記サイロシビンが、多形体A、多形体A'、多形体B、または水和物Aの形態の結晶性サイロシビンである、実施形態1～19のいずれか1つに記載の方法。

【0927】

21. 前記結晶性サイロシビンが、以下のうちの1つ以上を特徴とする、多形体Aである

10

20

30

40

50

、実施形態 20 に記載の方法：

e. XRPD 回折図における 11.5 、 12.0 、 14.5 、及び $17.5^{\circ} 2\theta \pm 0.1^{\circ} 2\theta$ のピーク、

f. XRPD 回折図における 11.5 、 12.0 、 14.5 、及び $17.5^{\circ} 2\theta \pm 0.1^{\circ} 2\theta$ のピークであって、 19.7 、 20.4 、 22.2 、 24.3 、または $25.7^{\circ} 2\theta \pm 0.1^{\circ} 2\theta$ での少なくとも 1 つのさらなるピークをさらに特徴とする、ピーク、

g. 図 2 A に実質的に示されるような、XRPD 回折図、及び／または

h. 図 3 A に実質的に示されるような、 $145^{\circ}\text{C} \sim 165^{\circ}\text{C}$ の第 1 の開始温度及び $205^{\circ}\text{C} \sim 220^{\circ}\text{C}$ の第 2 の開始温度を有する DSC サーモグラムにおける吸熱事象。

10

【0928】

22. 前記結晶性サイロシビンが、以下のうちの 1 つ以上を特徴とする、多形体 A' である、実施形態 20 に記載の方法：

e. XRPD 回折図における 11.5 、 12.0 、及び $14.5^{\circ} 2\theta \pm 0.1^{\circ} 2\theta$ のピークであるが、 $17.5^{\circ} 2\theta \pm 0.1^{\circ} 2\theta$ のピークは存在しない、または実質的に存在しない、ピーク、

f. XRPD 回折図における 11.5 、 12.0 、及び $14.5^{\circ} 2\theta \pm 0.1^{\circ} 2\theta$ のピークであるが、 $17.5^{\circ} 2\theta \pm 0.1^{\circ} 2\theta$ のピークが存在しない、または実質的に存在せず、 19.7 、 20.4 、 22.2 、 24.3 、または $25.7^{\circ} 2\theta \pm 0.1^{\circ} 2\theta$ の少なくとも 1 つのさらなるピークをさらに特徴とする、ピーク、

20

g. 図 2 B に実質的に示されるような、XRPD 回折図、及び／または

h. 図 3 B に実質的に示されるような、 $145^{\circ}\text{C} \sim 165^{\circ}\text{C}$ の第 1 の開始温度及び $205^{\circ}\text{C} \sim 220^{\circ}\text{C}$ の第 2 の開始温度を有する DSC サーモグラムにおける吸熱事象。

【0929】

23. 前記サイロシビンまたはその前駆体もしくは誘導体が、前記対象に経口投与される、実施形態 1～22 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0930】

24. 前記 1 つ以上の 5-HT_{2A} 特異的アンタゴニスト及び／または逆アゴニストが、前記対象に経口投与される、実施形態 1～23 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0931】

25. 前記サイロシビンまたはその前駆体もしくは誘導体が、前記対象に少なくとも 1 回投与される、実施形態 1～24 のいずれか 1 つに記載の方法。

30

【0932】

26. 前記サイロシビンが、治療上有効な間隔で前記対象に少なくとも 2 回投与される、実施形態 25 に記載の方法。

【0933】

27. 前記治療上有効な間隔が、約 2 週間、約 3 週間、約 4 週間、約 5 週間、約 6 週間、約 7 週間、約 8 週間、約 9 週間、約 10 週間、約 11 週間、または約 12 週間である、実施形態 26 に記載の方法。

【0934】

28. 前記対象が、これまでにサイロシビンを服用したことがない、実施形態 1～27 のいずれか 1 つに記載の方法。

40

【0935】

29. 前記対象が、これまでにサイロシビンを服用したことがある、実施形態 1～27 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0936】

30. 前記対象が、前記投与中に監督され、その後少なくとも 4～12 時間監督される、実施形態 1～29 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0937】

31. 前記対象が、前記投与中に心理的支援を受け、その後少なくとも 4～12 時間、実

50

施形態 1～30 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0938】

32. 前記対象が、少なくとも 2 週間、少なくとも 4 週間、または少なくとも 6 週間、いかなるセロトニン作動性抗うつ剤も服用していない、実施形態 1～31 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0939】

33. 前記対象が、前記サイロシビンの予想される効果に関してカウンセリングを受ける、実施形態 1～32 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0940】

34. 前記対象が、男性である、実施形態 1～33 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0941】

35. 前記対象が、女性である、実施形態 1～33 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0942】

36. 重篤気分調節症、大うつ病性障害 (MDD)、治療抵抗性うつ病、持続性抑うつ障害 (気分変調症)、月経前不快気分障害、物質／薬剤誘発性抑うつ障害、分娩後うつ病、または別の医学的状态に起因する抑うつ障害、分離不安障害、選択的無言症、特定恐怖症、社会不安障害 (社会恐怖症)、パニック障害、パニック攻撃、広場恐怖症、全般性不安障害、物質－薬剤誘発性不安障害、別の医学的状态に起因する不安障害、身体症状障害、病気不安障害 (心気症)、転換性障害 (機能性神経症状障害)、虚偽性障害、心的外傷後ストレス障害 (PTSD)、適応障害、強迫性障害、急性苦痛障害、強迫性障害、身体醜形障害、ホーディング障害、抜毛癖 (抜毛障害)、擦りむき (皮膚むしり) 障害、物質／薬物誘発性強迫性及び関連障害、別の医学的状态に起因する強迫性及び関連障害、物質関連障害、アルコール関連障害、大麻関連障害、幻覚剤関連障害、吸入剤関連障害、コカイン関連の障害、オピオイド関連障害、鎮静剤、睡眠剤、または抗不安剤関連障害、刺激剤関連障害、タバコ関連障害、非物質関連障害 (ギャンブルまたはゲーム障害)、片頭痛、慢性群発性頭痛などの群発性頭痛、周期的嘔吐、緊張型頭痛、不全失語症、異食症、神経性拒食症、神経性過食症、過食性障害、反抗的行為障害、間欠性爆発性障害、行為障害、反社会的な人格障害、精神病質、放火癖、窃盗癖、精神的疲労、植物状態、及びぜんそく (及び他の炎症性疾患) から選択される、疾患、障害、または状態を治療または予防するための併用療法であって、前記対象に、

i) サイロシビンまたはその前駆体もしくは誘導体、ならびに

ii) 1 つ以上の 5-HT_{2A} 特異的アンタゴニスト及び／または逆アゴニストを投与することを含む、前記併用療法。

【0943】

37. 治療を必要とする対象を治療するためのキットであって、サイロシビンまたはその前駆体もしくは誘導体を含む、第 1 の薬学的組成物と、1 つ以上の 5-HT_{2A} 特異的アンタゴニスト及び／または逆アゴニストを含む、第 2 の薬学的組成物と、を含む、前記キット。

【0944】

38. 前記対象に、第 1 の薬学的組成物及び第 2 の薬学的組成物を投与するための取扱説明書をさらに含む、実施形態 37 に記載のキット。

【0945】

39. サイロシビンで治療を受ける対象における外傷性サイケデリック経験に関連する負の副作用を低減させる方法であって、前記対象に、

i) サイロシビンまたはその前駆体もしくは誘導体、ならびに

ii) 1 つ以上のカンナビノイドまたはカンナビノイド誘導体を投与することを含む、前記方法。

【0946】

多形体 A 及びその使用に関連する番号付き実施形態

1. 結晶性サイロシビン多形体 A または多形体 A' であって、以下、

10

20

30

40

50

a) XRPD回折図における 11.5 、 12.0 、及び $14.5^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ のピーク、及び／または
b) $145^{\circ}\text{C} \sim 155^{\circ}\text{C}$ の第1の開始温度及び $210^{\circ}\text{C} \sim 220^{\circ}\text{C}$ の第2の開始温度を有するDSCサーモグラムにおける吸熱事象、のうちの1つ以上を特徴とし、
以下、アルツハイマー、自閉症スペクトラム障害、注意欠陥多動性障害(ADHD)、ダウン症、てんかん(発作ではない)、多発性硬化症、パーキンソン病、統合失調症、ハンチントン病、脳卒中及び他の脳血管状態、外傷性脳損傷、大うつ病性障害、慢性群発性頭痛、反社会的人格障害、及び精神病、の治療で使用するための前記結晶性サイロシビン多形体Aまたは多形体A'。

【0947】

2. アルツハイマー病、自閉症スペクトラム障害、注意欠陥多動性障害(ADHD)、ダウン症、てんかん(発作ではない)、多発性硬化症、パーキンソン病、統合失調症、ハンチントン病、脳卒中及び他の脳血管疾患、外傷性脳損傷、大うつ病性障害、慢性群発性頭痛、反社会的人格障害、及び精神病の治療のための方法であって、治療を必要とする対象に、有効量の結晶性サイロシビン多形体Aまたは多形体A'を投与することを含み、前記結晶性サイロシビン多形体Aまたは多形体A'が、以下のうちの1つ以上を特徴とする、前記方法：

a) XRPD回折図における 11.5 、 12.0 、及び $14.5^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ のピーク、及び／または
b) $145^{\circ}\text{C} \sim 155^{\circ}\text{C}$ の第1の開始温度及び $210^{\circ}\text{C} \sim 220^{\circ}\text{C}$ の第2の開始温度を有するDSCサーモグラムにおける吸熱事象。

【0948】

3 結晶性サイロシビン多形体Aまたは多形体A'であって、以下、

a) XRPD回折図における 11.5 、 12.0 、及び $14.5^{\circ}2\theta \pm 0.1^{\circ}2\theta$ のピーク、及び／または
b) $145^{\circ}\text{C} \sim 155^{\circ}\text{C}$ の第1の開始温度及び $210^{\circ}\text{C} \sim 220^{\circ}\text{C}$ の第2の開始温度を有するDSCサーモグラムにおける吸熱事象、のうちの1つ以上を特徴とし、
心理療法と共に中枢神経障害の治療で使用し、前記心理療法が、診断横断的療法(transdiagnostic therapy)である、前記結晶性サイロシビン多形体Aまたは多形体A'。

【0949】

4. 前記診断横断的療法が、メソッド・オブ・レベル(MOL)療法である、請求項3に記載の使用のための結晶性サイロシビン多形体Aまたは多形体A'。

【0950】

5. 前記メソッド・オブ・レベル(MOL)療法が、自己指向型問診及び経験的処理を含む、請求項4に記載の使用のための結晶性サイロシビン多形体Aまたは多形体A'。

【0951】

6. 心理療法と共に中枢神経障害を治療するための方法であって、前記心理療法が、診断横断的療法である、前記方法。

【0952】

7. 前記診断横断的療法が、メソッド・オブ・レベル(MOL)療法である、請求項6に記載の方法。

【0953】

8. 前記メソッド・オブ・レベル(MOL)療法が、自己指向型問診及び経験的処理を含む、請求項7に記載の方法。

【0954】

9. サイロシビンによる中枢神経系障害の治療前、治療中及び／または治療後に患者管理のための診断及び／または予後ツールとしてのデジタルバイオマーカーであって、実行機能、認知制御、作業記憶、処理速度、及び感情価に関連する1つ以上のバイオマーカーである、前記デジタルバイオマーカー。

10

20

30

40

50

【0955】

10. スワイプ、タップ、及び他のタッチスクリーン活動などのスマートフォン使用におけるパターンから特定され、認知及び気分の測定値を提供するように科学的に検証される、請求項9に記載のデジタルバイオマーカー。

【0956】

11. 前記パターンが、以下、
電話／電子メール／テキストの数及び／または時間、
使用したジェスチャー（タップ、スワイプなど）、
ジャイロ스코プ由来の情報（例えば、電話の向き）、
電話の加速、
キーストロークパターン、
GPSから得た位置情報、及び／または
使用されている、もしくは使用されていない特定の単語もしくは絵文字、の1つ以上を使用して特定され、
治療される中枢神経系の障害が、治療抵抗性うつ病である、請求項10に記載のデジタルバイオマーカー。

10

【0957】

12. 中枢神経系障害の治療前、治療中、及び／または治療後の対象を評価して、サイロシビン治療またはさらなるサイロシビン治療を提供するかどうかを判定する方法であって、実行機能、認知制御、作業記憶、処理速度、及び感情価に関連する1つ以上のバイオマーカーをモニタリングすることと、転帰に基づいて治療を決定することと、を含む、前記方法。

20

【0958】

13. 初めてまたはその後サイロシビンを投与するステップをさらに含む、請求項12に記載の方法。

【0959】

14. 前記サイロシビンが、心理療法と共に投与される、請求項13に記載の方法。

【0960】

サイロシビンの製剤のための番号付き実施形態

1. サイロシビン、1つ以上の充填剤、及び1つ以上の崩壊剤を含む、薬学的製剤。

30

【0961】

2. 前記充填剤のうちの1つ以上が、ケイ化充填剤である、実施形態1に記載の薬学的製剤。

【0962】

3. 前記1つ以上のケイ化充填剤が、ケイ化微結晶セルロースである、実施形態2に記載の薬学的製剤。

【0963】

4. 粒径が約45～80ミクロンのケイ化微結晶セルロース（SMCC 50）、粒径が約90～150ミクロンのケイ化微結晶セルロース（SMCC 90）、またはそれらの混合物を含む、実施形態3に記載の薬学的製剤。

40

【0964】

5. SMCC 50及びSMCC 90を含む、実施形態4に記載の薬学的製剤。

【0965】

6. SMCC 50対SMCC 90の比率が、1：5～1：8（SMCC 50：SMCC 90）重量％である、実施形態5に記載の薬学的製剤。

【0966】

7. SMCC 50対SMCC 90の比率が、1：6～1：7（SMCC 50：SMCC 90）重量％である、実施形態6に記載の薬学的製剤。

【0967】

8. SMCC 50対SMCC 90の比率が、1：6.4（SMCC 50：SMCC

50

90) 重量%である、実施形態7に記載の薬学的製剤。

【0968】

9. 前記崩壊剤が、3重量%未満の量で存在する、実施形態1～8のいずれかに記載の薬学的製剤。

【0969】

10. 前記崩壊剤が、2重量%未満の量で存在する、実施形態9に記載の薬学的製剤。

【0970】

11. 前記崩壊剤が、1重量%以下の量で存在する、実施形態10に記載の薬学的製剤。

【0971】

12. 前記崩壊剤が、デンプングリコール酸ナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、またはそれらの混合物である、実施形態1～11のいずれかに記載の薬学的製剤。 10

【0972】

13. 前記崩壊剤が、デンプングリコール酸ナトリウムである、実施形態12に記載の薬学的製剤。

【0973】

14. 前記サイロシビンが、多形体A、多形体A'、多形体B、または水和物Aの形態の結晶性サイロシビンである、実施形態1～13のいずれかに記載の薬学的製剤。

【0974】

15. 前記サイロシビンが、以下のうちの1つ以上を特徴とする、多形体Aの形態の結晶性サイロシビンである、実施形態14に記載の薬学的製剤： 20

a. XRPD回折図における11.5、12.0、14.5、及び17.5° 2θ±0.1° 2θのピーク、

b. XRPD回折図における11.5、12.0、14.5、及び17.5° 2θ±0.1° 2θのピークであって、19.7、20.4、22.2、24.3、または25.7° 2θ±0.1° 2θでの少なくとも1つのさらなるピークをさらに特徴とする、ピーク

c. 図7Aに実質的に示されるような、XRPD回折図、及び／または

d. 図8Aに実質的に示されるような、145℃～165℃の第1の開始温度及び205℃～220℃の第2の開始温度を有するDSCサーモグラムにおける吸熱事象。

【0975】

16. 前記サイロシビンが、以下のうちの1つ以上を特徴とする、実施形態1または2に記載の多形体A'の形態の結晶性サイロシビンである、実施形態14に記載の薬学的製剤： 30

a. XRPD回折図における11.5、12.0、及び14.5° 2θ±0.1° 2θのピークであるが、17.5° 2θ±0.1° 2θのピークは存在しない、または実質的に存在しない、ピーク、

b. XRPD回折図における11.5、12.0、及び14.5° 2θ±0.1° 2θのピークであるが、17.5° 2θ±0.1° 2θのピークが存在しない、または実質的に存在せず、19.7、20.4、22.2、24.3、または25.7° 2θ±0.1° 2θの少なくとも1つのさらなるピークをさらに特徴とする、ピーク、

c. 図7Bに実質的に示されるような、XRPD回折図、及び／または 40

d. 図8Bに実質的に示されるような、145℃～165℃の第1の開始温度及び205℃～220℃の第2の開始温度を有するDSCサーモグラムにおける吸熱事象。

【0976】

17. 約1mg～約50mgのサイロシビンを含む、実施形態1～16のいずれかに記載の薬学的製剤。

【0977】

18. 約1mg、5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、または50mgのサイロシビンを含む、実施形態17に記載の薬学的製剤。

【0978】

19. 以下、

a) XRPD回折図における11.5、12.0、及び14.5°2θ±0.1°2θのピーク、及び／または

b) 145℃～165℃の第1の開始温度及び205℃～220℃の第2の開始温度を有するDSCサーモグラムにおける吸熱事象、のうちの1つ以上を特徴とする、多形体Aまたは多形体A'の形態でのサイロシビンの大規模製造のための方法であって、前記方法が、水結晶化を含み、サイロシビン90℃未満の温度で水に可溶化して、サイロシビン水溶液を得る、前記方法。

【0979】

20. サイロシビン85℃未満の温度で水に可溶化して、サイロシビン水溶液を得る、実施形態19に記載の方法。

【0980】

21. 前記サイロシビン水溶液の前記温度が、毎時約5℃～15℃の速度で低下して、結晶性サイロシビンを得る、実施形態19または20に記載の方法。

【0981】

22. 前記サイロシビン水溶液の前記温度が、毎時約10℃の速度で低下して、結晶性サイロシビンを得る、実施形態21に記載の方法。

【0982】

23. 可溶化中に前記溶液を攪拌することをさらに含む、実施形態19～22のいずれか1つに記載の方法。

【実施例】

【0983】

以下の実施例は、例示説明目的のみのために本明細書に含まれ、限定することは意図されない。

【0984】

実施例1－製剤開発。

表9に記載される5つの製剤（実施例1A、1B、1C、1D、及び1E）を、粉体流、混合均一性、含量均一性、及び溶解について評価した。

10

20

30

40

50

【表 9】

表 9

材料名	w/w%				
	実施例 1A	実施例 1B	実施例 1C	実施例 1D	実施例 1E
サイロシビン	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Prosolv SMCC 50*	15.5	20.5	10.5	20.5	10.5
Prosolv SMCC 90*	79.0	74.0	83.5	73.5	84.25
比	1:5.1	1:3.6	1:8	1:3.6	1:8
デンプングリコール酸ナトリウム	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
コロイド状二酸化ケイ素 (Aerosil 200)	0.5	0.25	1.0	1.0	0.25
フマル酸ステアリルナトリウム	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
錠剤の総重量	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
粉体流 (Hausner 比)	22.4	26.5	21.8	21.3	19.5
混合均一性					
最上	107.6	103.0	96.0	97.0	96.0
中央	114.3	106.9	100.0	99.0	99.0
最下	125.6	109.3	108.0	104.0	103.0
平均	115.8	106.4	101.0	100.0	99.0
RSD %	7.8	3.7	5.5	3.3	3.1
含量均一性					
ラベル表示(%)	97.0	96.0	95.0	98.0	96.0
AV	4.3	4.5	5.5	2.0	4.8
溶解 時間(分)	放出(%)				
5	94	93	92	94	94
10	96	96	95	97	96
15	96	96	95	97	95
30	95	96	95	96	95
無限	95	95	94	96	94
アッセイ(%)					
	97.0	95.0	95.0	98.0	96.0

*流動促進剤の量及び錠剤の総重量を考慮して調整された充填剤の量。

【0985】

実施例 1D を、例示的な高用量錠剤 (5 mg) の最適化のための基本製剤として使用した。5 つの実施例すべてから溶解試験した錠剤は、流動促進剤の充填比及び量の変化の影響を受けないことが分かった。したがって、最終製剤中の崩壊のレベルを試験することを決定した。2 バッチのサイロシビン錠剤 5 mg を、製剤組成物中の高 (3 w/w %) 及び低 (1 w/w %) レベルの崩壊剤を使用して製造した。

【0986】

追加の試験は、製剤中の崩壊剤の量を正当化するために実施した。これらの試験は、より高い強度の生成物 (5 mg) に対して行った。

【0987】

追加量の A P I に対応するために、一定量の充填剤を、活性薬剤成分（A P I）であるサイロシビンに置き換えた。実施例 1 F 及び 1 G の粉体流、混合均一性、含量均一性、及び溶解に関する製剤組成及び結果を、表 1 0 に要約する。

【表 1 0】

表 1 0

材料名	w/w%	
	実施例 1F	実施例 1G
サイロシビン	5.0	5.0
Prosolv SMCC 50	14.5	12.5
Prosolv SMCC 90	75.5	79.5
比	1:5.2	1:6.4
デンプングリコール酸ナトリウム	3.0	1.0
コロイド状二酸化ケイ素 (Aerosil 200)	1.0	1.0
フマル酸ステアリルナトリウム	1.0	1.0
錠剤の総重量	100.0	100.0
粉体流(Hausner 比)	22.6	20.9
混合均一性		
最上	98.0	98.0
中央	99.0	99.0
最下	102.0	100.0
平均	100.0	99.0
RSD %	1.7	1.9
含量均一性		
ラベル表示 (%)	96.0	97.0
AV	9.2	3.7
溶解 時間(分)	放出(%)	
5	98.0	90.0
10	101.0	102.0
15	100.0	102.0
30	100.0	101.0
無限	99.0	101.0
アッセイ(%)		
	96.0	97.0

【0988】

両方の実施例は、混合均一性、含量均一性、アッセイ、及び溶解における所定の基準を満たした。材料フロー特性は、Hausner 比を用いて測定し、2つの製剤間に有意差は見られなかった。しかしながら、実施例 1 G（AV = 3.7）の含量均一性の結果は、実施例 1 F（AV = 9.2）と比較して良好であることが見出された。

【0989】

両方のバッチからの錠剤（実施例 1 F 及び実施例 1 G）を、溶解について試験した。結果は、2つの製剤間に有意差を示さなかった。

【0990】

1 mg 及び 5 mg の A P I を含むサイロシビン錠剤製剤を、表 1 1 に提示する。

【表 1 1】

表 11

賦形剤/材料名	サイロシビン 1mg 錠剤		サイロシビン 5mg 錠剤	
	パーセント公 式 (w/w%)	量(mg/錠)	パーセント公 式 (w/w%)	量(mg/錠)
サイロシビン	1.0	1.0	5.0	5.0
ケイ化微結晶セルロース SMCC 50	20.5	20.5	12.5	12.5
ケイ化微結晶セルロース SMCC 90	75.5	75.5	79.5	79.5
比	1:3.7		1:6.4	
デンプングリコール酸ナ トリウム(崩壊剤)	1.0	1.0	1.0	1.0
コロイド状二酸化ケイ素 (Aerosil) (流動促進剤)	1.0	1.0	1.0	1.0
フマル酸ステアリルナト リウム (Pruv) (滑沢剤)	1.0	1.0	1.0	1.0
合計	100.0	100.0	100.0	100.0

10

20

【0991】

例示したものに対する代替的の崩壊剤、流動促進剤、及び滑沢剤が使用され得ることに留意されたい。

【0992】

実施例 2：高用量サイロシビンによる対象の治療

30

最初に、対象は、サイロシビン療法を行うように訓練された専門家によって、サイロシビンの予想される効果についてカウンセリングされる。サイロシビンを含む 1 つ以上の錠剤またはカプセルが、対象が安全かつ快適に感じられるようにされる環境下で、対象に投与される。対象に投与されるサイロシビンの総用量は、約 1 mg ～ 約 25 mg である。

【0993】

対象は、サイロシビンの投与中に、及びその後、サイロシビンの精神活性効果が消失するまでの一定の期間中（例えば、約 4 時間～約 12 時間）、専門家によって監督される。任意に、対象は、サイロシビンの投与中、及びその後、一定の期間中（例えば、約 4 時間～約 12 時間）、心理的支援を受け得る。

【0994】

40

実施例 3：健康な被験者におけるサイロシビンの安全性及び有効性

試験の目的：

健康なボランティアにおけるプラセボと比較した、認知及び感情処理に対するサイロシビンの効果を評価するための、無作為化、二重盲検、プラセボ対照の第 1 相試験を実施した。この試験は、エピソード記憶、注意、作業記憶及び空間記憶、認知の柔軟性を含む実行機能の社会的認知及び要素などの認知の主要領域に対する中等度（10 mg）及び高用量（25 mg）のサイロシビンの短期間（7 日目）及び長期間（28 日目）の影響を調査した。

【0995】

試験設計：

50

被験者

90人の健康な被験者を試験した。被験者の約50%は、サイロシビン未投与であった。これまでにサイロシビン経験を有する被験者の場合、最後の曝露は、インフォームドコンセントフォーム（ICF）への署名よりも少なくとも1年前であった。被験者の約50%は、女性であった。被験者を、性別及び年齢（18～35歳、35歳超）によって層別化した。

【0996】

投与手順：

各被験者に、無作為化された治療群に応じて、二重盲検方式で包装された5つのカプセルを含む治療ボトル1本を割り当て、このボトルには、以下、

a. サイロシビン10mg：5mgの経口サイロシビンカプセル×2＋プラセボカプセル×3

b. サイロシビン25mg：5mg経口サイロシビンカプセル×5

c. プラセボ：プラセボカプセル×5、のうちの1つが含まれていた。

【0997】

各5mgの経口サイロシビンカプセルは、多形体Aの形態での5mgの結晶性サイロシビン、12.5mgのSMCC 50、79.5mgのSMCC 90、1mgのデンプングリコール酸ナトリウム、1mgのコロイド状二酸化ケイ素、及び1mgのフマル酸ステアрилナトリウムを含んだ。

【0998】

この用量を、少なくとも1杯の水で飲み込んだ。

【0999】

評価項目：

以下の評価項目のリストは、すべてを網羅するものではない：

a. 注意力、空間的及び作業記憶、ならびに実行機能の認知尺度におけるベースライン（1日目〔来院2〕）から7日目（来院5）の短期的な変化を、CANTABパネル（空間的作業記憶〔SWM〕、迅速可視化情報処理〔RVP〕、対連合学習〔PAL〕）の複合スコアによって測定した。

b. 社会的認知パネルスケール（絵画共感性テスト〔PET〕、目から心を読むテスト〔RMET〕、トロント共感質問票〔TEQ〕、社会的価値志向性〔SVO〕、及び社会的責任スケール〔SSR〕）におけるベースライン（1日目〔来院2〕）から7日目（来院5）の短期的な変化。

c. CANTABパネル（SWM、RVP、PAL）の複合スコアによって測定されるような、注意力、空間的及び作業記憶、ならびに実行機能の認知尺度におけるベースライン（1日目〔来院2〕）から28日目（来院6）の変化。

d. 社会認知パネルスケール（PET、RMET、TEQ、SVO、SSR）におけるベースライン（1日目〔来院2〕）から84日目（来院7）の長期的な変化。

e. CANTABパネル（SWM、RVP、PAL）の複合スコアによって測定されるような、ベースライン（1日目〔来院2〕）、7日目（来院5）、及び28日目（来院6）でのサイロシビンの認知効果の間の用量関連の差。

f. 社会認知パネルスケール（PET、RMET、TEQ、SVO、SSR）によって測定されるような、ベースライン（1日目〔来院2〕）、7日目（来院5）、及び84日目（来院7）でのサイロシビンの心理的効果の間の用量関連の差。

g. CANTABパネル（SWM、RVP、PAL）の複合スコアによって測定されるような、ベースライン（1日目〔来院2〕）、7日目（来院5）、及び28日目（来院6）でのサイロシビンを経験したことない被験者とサイロシビンを経験している被験者との間のサイロシビンの認知効果の差。

h. 0日目（来院3日目）の試験薬物投与後の正及び負の情動スケジュール（PANAS）の差。

i. 7日目（来院5）の感情認識テスト（ERT）、イントラ／エクストラ次元セットシ

10

20

30

40

50

フト（IED）、ワンタッチストッキング（OTS）、言語流動性、及びディジッスパンフォワードにおける、サイロシビンとプラセボとの間の差。

j. 以下の試験を含むCANTABパネルの複合スコア：

i. 空間作業記憶（SWM）（来院2、来院5、及び来院6で実施）。

ii. 迅速可視化情報処理（RVP）（来院2、来院5、及び来院6で実施）。

iii. 対連合学習（PAL）（来院2、来院5、及び来院6で実施）。

k. 認識の柔軟性パネル

i. 感情認識タスク（ERT）（来院5で実施）。

ii. 内外次元セットシフト（IED）（来院5で実施）。

iii. ワンタッチストッキング（OTS）（来院5で実施）。

iv. 言語流暢性（来院5で実施）。

v. ディジッスパンフォワード（来院5で実施）。

l. 5次元の変化した意識状態質問票（5D-ASC）（来院3で実施）。

m. PANAS（来院2及び来院3で実施）。

n. NEO-5因子インベントリ（NEO-FFI）（来院2、来院5、及び来院7で実施）。

o. 症状チェックリスト-90項目（SCL-90）（来院2、来院5、及び来院7で実施）。

p. ライフチェンジインベントリ（LCI）：LCIは、臨死経験後の態度及び価値観の変化を測定し、精神的に指向された経験及び実践に従った自己改革を評価するためによく使用される（来院5及び来院7で実施）。

q. 社会的認知パネルスケール

i. 絵画共感性テスト（PET）（来院2、来院5、及び来院7で実施）。

ii. 目から心を読むテスト（RMET）（来院2、来院5、及び来院7で実施）。

iii. 社会的価値志向性（SVO）（来院2、来院5、及び来院7で実施）。

iv. トロント共感質問票（TEQ）（来院2、来院5、及び来院7で実施）。

v. 社会的責任スケール（SSR）（来院2、来院5、及び来院7で実施）。

r. シーハン自殺傾向追跡スケール（SSTS）

s. ミニ国際神経精神医学的インタビュー（MINI）。

t. 境界性人格障害のためのMcLeanスクリーニング装置（MSIBPD）（来院1で実施）。

u. Telegen吸収スケール（来院2で実施）。

v. 身体検査（来院1で実施）。

w. 心電図（ECG）（来院1、来院2、来院3、及び来院4で実施）。

【1000】

臨床検査：血液試料を、スクリーニング（来院1）及び1日目（来院4）で、以下について得た：

i. 血液学：ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、平均赤血球ヘモグロビン、平均赤血球体積、平均赤血球ヘモグロビン濃度、白血球数（示差あり）及び血小板数。

ii. 化学：アルブミン、アルカリホスファターゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アミラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、重炭酸塩、ビリルビン（直接的、間接的、及び総）、カルシウム、塩化物、クレアチンキナーゼ、クレアチニン、γ-グルタミルトランスフェラーゼ、グルコース、乳酸脱水素酵素、リパーゼ、マグネシウム、リン酸塩、カリウム、タンパク質総量、ナトリウム、血液尿素窒素、及び尿酸。

【1001】

尿試料を、スクリーニング（来院1）及びベースライン（来院2）で、以下について得た：

i. 尿中薬物スクリーニング：スクリーニング時（来院1）及びベースライン（来院2）で、違法薬物または乱用薬物について。陽性薬物スクリーニングの結果は、臨床試験医が

使用パターンについて見直される。

i i . 尿妊娠検査：スクリーニング（来院 1）及びベースライン（来院 2）で出産可能性のある女性における尿検査。

【1002】

有害事象：試験の全過程を通じて、すべての A E をモニタリングし、記録した。各 A E を、以下の基準に従って分類した：

i . 軽度：この A E は、被験者の正常な機能レベルを著しく妨げるものではない。

i i . 中等度：この A E は、いくつかの機能障害を引き起こすが、被験者の健康にとっては危険ではない。

i i i . 重度：この A E は、著しい機能障害または機能不全を生じさせ、被験者の健康に確実な危険をもたらす。 10

【1003】

含まれる選択された有害事象：

(a) 多幸気分

(b) 解離性障害

(c) 幻覚

(d) 精神病性障害

(e) 認知障害

(f) 注意の乱れ

(g) 気分の変化 20

(h) 精神運動技能障害

(i) 不適切な情動

(j) 過剰摂取

(k) 意図的な製品誤用

(l) 錯覚

【1004】

重篤な有害事象には、以下が含まれた：

(a) 死亡。

(b) 生命を脅かすもの：A E は、被験者が、事象が発生した時点で直ちに死亡のリスクがあった場合には生命を脅かすものである。すなわち、もっと重篤な形態で発生した場合に死を引き起こし得る反応は含まれなかった。例えば、薬剤性肝炎が致命的であり得るにもかかわらず、肝不全の証拠なしに解消された薬剤性肝炎は、生命を脅かすものとは見なされない。 30

(c) 入院患者の入院または現在の入院の延長。

(d) 永続的または重大な障害／機能不能に陥るもの。

(e) サイロシピンを投与された被験者の子孫における先天異常／出生異常。

(f) その他：死をもたらしたり、生命を脅かしたり、入院を必要としない場合がある重大な医学的事象は、適切な医学的判断を基にして、被験者を危険にさらす可能性があり、この定義に記載されている転帰のうちの 1 つを防ぐために医学的または外科的介入が必要な場合がある場合、重篤な有害事象とみなされ得る。そのような事象の例は、以下である 40

(i) アレルギー性気管支けいれんのための緊急治療室または自宅での集中治療。

(i i) 入院患者の入院治療には至らない血液疾患またはけいれん。

(i i i) 薬物依存症または薬物乱用の発生。

【1005】

来院：

来院 1（V 1）：適格性スクリーニング（－56 日目～－2 日目）：ベースライン前の 8 週間（すなわち、－56 日目～－2 日目）に、すべての被験者を適格性についてスクリーニングした：医学的及び精神医学的歴史、ミニ国際神経精神医学的インタビュー（MINI、英語版 7.0.2）、境界性人格障害のための McLean スクリーニング装置（M 50

S I B P D)、S S T S、身体検査、バイタルサイン、体重、身長、体格指数 (B M I)、12誘導心電図 (E C G)、臨床検査、尿中薬物スクリーニング、尿妊娠検査、避妊方法の文書化、病歴及び併用薬のレビュー、ならびにA Eの記録。

【1006】

来院2 (V2) : ベースライン評価 (-1日目) : 被験者は、治験薬投与の1日前に、以下を含むベースライン評価 (-1日目 [V2]) を完了した : T e l l e g e n 吸収スケール (T A S)、N E O - F F I、S C L - 90、P A N A S、P E T、R M E T、S V O、T E Q、S S R、S W M、R V P、S S T S、対連合学習 (P A L)、バイタルサイン、尿中薬物スクリーニング、病歴及び併用薬のレビュー、ならびにA Eの記録。この来院中、被験者は、治験精神科医、主任療法士、シャペロン、及び翌日投与されるすべての被験者との2時間のグループセッションに参加した。セッション中に何が期待されるかについて、被験者に通知した。すべての質問に答えた。追加の質問または懸念がある被験者は、割り当てられたシャペロンと1対1の準備セッションを行うことができた。

10

【1007】

来院3 (V3) : 薬物投与 (0日目) : 被験者は、治験薬投与のために診療所に来る少なくとも2時間前に軽い朝食を食べるように求められた。0日目 (V3) に、被験者は、S S T Sを受け、バイタルサインを取得し、薬を確認し、A Eを記録し、適格性を確認した後、治験薬に無作為割当された。治験薬は、カーテンで区切られた個々のベッドで最大6人の被験者に同時に投与した。被験者は、アイシェード及びヘッドフォンを装着し、横になり、残りのセッション (6時間) で落ち着いた音楽を聴くように案内された。被験者は、シャペロンにより1 : 1で支援され、治験精神科医及び主任療法士によって監督された。

20

【1008】

サイロシビンの効果は、通常、投与から約20~30分後に開始し、最初の90~120分で最も強くなり、約5~6時間で徐々に弱くなった。被験者は、懸念を抱いたり、不快感を伝えたり、療法士に安心を求めたり、トイレを使用したりする必要がない限り、効果の強度にかかわらず、セッション期間中、部屋に留まり、好ましくは横になり、ほとんど沈黙したままであることが求められた。セッション後の被験者には、軽食及びフルーツが提供された。治験薬投与の急性効果が和らいだ後、すべての被験者を安全性について評価し、以下の評価、すなわち、P A N A S及び5 D - A S Cを完了することが求められた。治験薬投与セッション中に使用された薬剤があれば、有害事象を記録した。被験者はまた、療法士とサイロシビン経験について話し合った。被験者は、治験責任医師の意見では、サイロシビンの急性効果が消散されたときに、投与後6~8時間で退院した。治験薬投与の急性効果が和らいだ後、被験者は、家族、友人、またはシャペロンを伴って帰宅した。療法士は、被験者が安全に帰宅したことを確認するために、1日の終わりに電話で被験者に確認した。

30

【1009】

来院4 (V4) : 安全性評価 (1日目) : 以下を含むが、これらに限定されない、安全性評価のために、被験者は、翌朝 (1日目 [V4]) に診療所に戻った : S S T S、バイタルサイン、臨床検査、併用薬及びA Eのレビュー、ならびに被験者の割り当てられた療法士との経験についての1対1の話し合い。

40

【1010】

来院5 (V5) : フォローアップ来院 (7日目または早期終了時) : 精神測定評価が、7日目 (V5) または早期終了 (E T) に遠隔で完了した : N E O - F F I、S C L - 90、L C I、P E T、R M E T、S V O、T E Q、S S R、S S T S、S W M、R V P、P A L、併用薬及びA Eの記録のレビュー。さらに、7日目 (V5) には、E R T、I E D、O T S、言語流動性、及びディジツスパンフォワード試験が実施された。

【1011】

来院6 : フォローアップ来院 (28日目) : S S T S、S W M、R V P、P A L、併用薬及びA Eの記録のレビューを、28日目 (V6) に取得した。

50

【1012】

来院7：フォローアップ来院（84日目）：NEO-FFI、SCL-90、LCI、PET、RMET、SVO、TEQ、及びSSRを、84日目（V7）に遠隔で取得した。
被験者が試験を早期に中止した場合、この来院は、早期に実施した。

【1013】

有害事象及び病歴／併用薬の記録を、各来院で実施した。

【1014】

表12は、各来院時に実施した評価及び手順を要約する。

【表12-1】

表12：来院スケジュール

	スク リー ニン グ	ベ ー ス ラ イン	治療期間				
来院 日	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7 (EOS/E T)
	-56~-2	-1	0	1	7	28	84
許可されたウィンドウ					±1日	±3日	±7日
試験場所	診療所	診療所	診療所	診療所	遠隔 ¹	遠隔 ¹	遠隔 ¹
評価及び手順							
ICF							
病歴及び精神医学的病 歴	X						
MINI	X						
MSIBPD	X						
TAS ²		X					
NEO-FFI ²		X			X		X
SCL-90 ²		X			X		X
LCI ²					X		X
適格性レビュー	X	X	X ³				
無作為化			X ³				
準備セッション ⁴		X	X	X ⁵			
治験薬投与			X				
PANAS ²		X	X ⁶				
5D-ASC ²			X ⁶				
社会的認知パネル ²							
PET		X			X		X

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 2】

	スクリーニング	ベースライン	治療期間				
来院	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7 (EOS/ET)
日	-56~-2	-1	0	1	7	28	84
許可されたウィンドウ					±1 日	±3 日	±7 日
試験場所	診療所	診療所	診療所	診療所	遠隔 ¹	遠隔 ¹	遠隔 ¹
RMET		X			X		X
SVO		X			X		X
TEQ		X			X		X
SSR		X			X		X
試験的評価							
ERT ⁷					X		
IED ⁷					X		
OTS ⁷					X		
言語流暢性 ⁸					X		
ディジツトスパンフォワード ⁸					X		
安全性評価							
SSTS ²	X	X	X3	X	X	X	
SWM ⁹		X			X	X	
RVP ⁹		X			X	X	
PAL ⁹		X			X	X	
身体検査	X						
バイタルサイン ¹⁰	X	X	X3	X			
体重、身長、及び BMI	X						
12誘導心電図	X						
臨床検査 ¹¹	X			X			
尿中薬物スクリーニング	X	X					
尿妊娠検査 ¹²	X	X					
避妊方法の文書化 ¹³	X						
病歴/併用薬 ¹⁴	X	X	X	X	X	X	X
AE ¹⁵	X	X	X	X	X	X	X

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 3】

- 1 このセッションは、電話によってまたは診療所で遠隔で行われ得る。
- 2 筆記試験。
- 3 治験薬投与前に取得。
- 4 準備セッションは、ベースライン（-1日目、V2）及び0日目（V3）の投与前にグループセッションで実施する。個々のセッションは、ベースライン（-1日目、V2）でも実施する。
- 5 治験薬投与経験について、グループディスカッションを実施する。
- 6 治験薬投与直後に取得。
- 7 ケンブリッジ認知パネルの一部。デジタルプラットフォームに記録される。
- 8 ケンブリッジ認知パネルの一部。電話インタビュー中に記録される。
- 9 電子的に行われる。V1では、対象は、コンピュータ化された試験の練習セッションを実施するが、データは、使用されない。
- 10 バイタルサイン（坐位時血圧、脈拍、経口体温、及び呼吸数）は、対象が少なくとも3分間座った後に取得されるべきである。
- 11 化学：アルブミン、アルカリホスファターゼ、ALT、アミラーゼ、AST、炭酸水素塩、ビリルビン（直接的、間接的及び総）、カルシウム、塩化物、クレアチンキナーゼ、クレアチニン、GGT、グルコース、LDH、リパーゼ、マグネシウム、リン酸塩、カリウム、タンパク質総量、ナトリウム、血液尿素窒素、及び尿酸。
- 血液学：ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、平均赤血球ヘモグロビン、平均赤血球体積、平均赤血球ヘモグロビン濃度、白血球数（示差あり）及び血小板数。
- 12 すべて女性。
- 13 妊娠可能性のある女性及びすべての男性の場合、サイトは、各対象が使用することで合意された避妊方法を文書化すること。
- 14 治験薬の投薬までは事前に服用し、その後、併用薬を記録する。
- 15 対象がICFに署名した後、最後の試験事象まで発生したすべてのAEを記録する。治療開始前（すなわち、0日目[V3]に治験薬を投与する前）に発生したいかなるAEも、病歴に記録される。

10

20

【1 0 1 5】

30

結果

健康な被験者において、プラセボと比較した10mg及び25mgのCOMP360（サイロシビン）の効果を評価するための第I相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験を実施した。図9Aは、試験のタイムラインを示す。

【1 0 1 6】

合計89人の被験者が、試験に登録された。これらのうち、30人の参加者を、25mgのサイロシビン、30人の参加者を、10mgのサイロシビン、29人の参加者を、プラセボを受容するように無作為化した。両方のサイロシビン群に無作為化されたすべての被験者が、治験を完了し、4人（13.8%）のプラセボ治療を受けた被験者は、すべての治験来院を完了しなかった（3人はフォローアップに失敗し、1人の被験者は、プロトコル違反により中止された）。この試験を完了した一部の被験者は、すべての時点で特定の認知及び／または感情処理の評価を完了していなかった。これらの例では、分析には利用可能なデータのみが含まれ、欠測データは補完されなかった。表13は、試験を完了した各治療群からの被験者数を示す。

40

50

【表 1 3】

表 1 3：第 1 相臨床試験を完了した被験者数

パラメータ	統計値	サイロシビン (25mg) (N=30)	サイロシビン (10mg) (N=30)	プラセボ (N=29)	全体 (N=89)
無作為化された集団の数	N	30	30	29	89
完了数	N(%)	30(100.0)	30(100.0)	25(86.2)	85(95.5)
早期終了数	N(%)	0	0	4(13.8)	4(4.5)
早期終了の理由					
フォローアップに失敗	N(%)	0	0	3(10.3)	3(3.4)
プロトコル違反	N(%)	0	0	1(3.4)	1(1.1)

略語:N=被験者の数。

10

【1 0 1 7】

サイロシビンの投与中、各被験者は、訓練を受けた支援療法士から 1 対 1 の支援を受け、各投与セッションは、治験精神科医及び主任療法士によって監督された。治験薬を、最大 6 人の参加者に単一の 5 カプセル経口用量として同時に投与した（10 mg のサイロシビン：2 × 5 mg のサイロシビнкаプセルに加えて 3 個のプラセボカプセル、25 mg のサイロシビン：5 × 5 mg のサイロシビнкаプセル、プラセボ：5 個のプラセボカプセル）。25 回の投与セッションが完了し、1 セッションあたり最大 6 人の参加者が同時に投与された。各セッションは、約 6 ～ 8 時間続き、被験者は、リラックスして、その期間中、内観を行うことを奨励された。治験薬の急性効果が和らいだ後、被験者は、退院した。

20

【1 0 1 8】

この試験の略図を、図 9 B に提示し、スクリーニング（来院 1）、ベースライン測定（来院 2）、及び薬物投与（来院 3）を完了した被験者の数を示す。

【1 0 1 9】

被験者の平均（SD）年齢は、20 ～ 59 歳の範囲で 36.1（9.06）歳であった。被験者の大多数が、白人であった（72 [80.9%]）。被験者のうち 48 人（53.9%）が、男性であり、41 人（46.1%）が、女性であった。被験者の平均（SD）BMI は、18 ～ 35 kg/m² の範囲で 23.2（3.37）kg/m² であった。33 人（37.1%）の被験者には、これまでにサイロシビンの経験があった。これまでにサイロシビンの経験を有する被験者の場合、最後の経験は、インフォームドコンセントフォームへの署名よりも少なくとも 1 年前であった。被験者は、高度な教育を受けており、約 97% が学部／高等国家ディプロマ以上の教育レベルを有していた。被験者の平均年齢及び性別は、治療群全体で一貫していた。

30

【1 0 2 0】

被験者の人口統計学データを、表 1 4 に示す。

40

50

【表 1 4】

表 1 4：健康ボランティア試験における被験者の人口統計学データ

パラメータ	25mg サイロシ ビン(n=30)	10mg サイロシ ビン(n=30)	プラセボ(n=29)	全体(n=89)
性別、n(%)				
男性	16(53.3)	16(53.3)	16(55.2)	48(53.9)
女性	14(46.7)	14(46.7)	13(44.8)	41(46.1)
民族性、n(%)				
白人	25(83.3)	27(90.0)	20(69.0)	72(80.9)
アジア人	2(6.7)	1(3.3)	3(10.3)	6(6.7)
混血	2(6.7)	1(3.3)	1(3.4)	4(4.5)
黒人	-	-	1(3.4)	1(1.1)
その他	1(3.3)	1(3.3)	4(13.8)	6(6.7)
スクリーニング時の年齢、歳				
平均(SD)	36.6(10.29)	36.1(9.25)	35.6(7.69)	36.1(9.06)
BMI、kg/m ²				
平均(SD)	23.0(3.74)	23.0(2.89)	23.7(3.49)	23.2(3.37)
過去のサイロシビン経験 n(%)				
あり	11(36.7)	15(50.0)	7(24.1)	33(37.1)
なし	19(63.3)	15(50.0)	22(75.9)	56(62.9)
教育レベル n(%)				
A レベル/NVQ	2(6.7)	1(3.3)	0	3(3.4)
学部/高等国家デ ィプロマ	9(30.0)	11(36.7)	10(34.5)	30(33.7)
修士または大学院 ディプロマ	16(53.3)	16(53.3)	15(51.7)	47(52.8)
PhD	3(10.0)	2(6.7)	4(13.8)	9(10.1)

10

20

30

【1 0 2 1】

8 9 人の被験者に、1 ～ 6 人の被験者を含む投与セッションで、サイロシビンまたはプラセボを投与した。図 9 C は、投与セッションのグループサイズを示す。

【1 0 2 2】

サイロシビン（グループ 1 及び 2）を投与されたすべての被験者は、試験を完了した。

【1 0 2 3】

5 1 1 件の有害事象（A E）が、試験の 1 2 週間の期間にわたって報告された：2 5 m g のサイロシビン群の 2 1 7 件（9 6 . 7 %の被験者によって報告）、1 0 m g のサイロシビン群の 2 0 3 件（9 6 . 7 %の被験者によって報告）、及びプラセボ群の 9 1 件（8 9 . 7 %の被験者によって報告）。これらのうち、治験責任医師は、4 7 3 件（9 2 . 6 %）の A E が、試験治療に関連する可能性がある判断した。これには、2 5 m g のサイロシビン群の 2 0 8 件（9 5 . 9 %）、1 0 m g のサイロシビン群の 1 8 8 件（9 2 . 6 %）、及びプラセボ群の 7 7 件（8 4 . 6 %）が含まれる。離脱に至った重篤な有害事象または有害事象はなかった。

40

【1 0 2 4】

概して、器官別大分類による最も一般的な治療中に発生した有害反応（T E A E）は、精神障害、神経系障害、一般的な障害及び投与部位の状態、胃腸障害及び感染及び侵襲であった。最も頻度の高い T E A E は、錯覚（5 6）、気分変動（5 4）、幻覚幻視（4 4）、頭痛（3 3）、疲労（2 1）、身体上の幻覚（1 9）、多幸気分（1 4）、知覚異常（

50

１２）、緊張性頭痛（１２）、時間認識変動（１１）、聴覚の幻覚（９）、情緒不安定（９）、リラックス感（８）、感情障害（８）、感覚鈍麻（Hypoaesthesia）（７）（カッコ内は事象の数）であった。

【１０２５】

表１５は、治療中に発生した有害事象の要約を示す。

【表１５】

表１５：治療中に発生した有害事象の要約

	サイロシビン 25mg(N=30)		サイロシビン 10mg(N=30)		プラセボ(N=29)	
	N(%)	事象	N(%)	事象	N(%)	事象
任意のTEAE	29(96.7)	217	29(96.7)	203	26(89.7)	91
任意の重篤なTEAE	0	0	0	0	0	0
試験治療に関連する任意のTEAE	29(96.7)	208	29(96.7)	188	23(79.3)	77
試験治療に関連する任意の重篤なTEAE	0	0	0	0	0	0
任意の重度のTEAE	10(33.3)	29	10(33.3)	22	1(3.4)	2
任意の選択されたTEAE	27(90.0)	106	27(90.0)	106	11(37.9)	24
試験中止につながる任意のTEAE	0	0	0	0	0	0
死亡につながる任意のTEAE	0	0	0	0	0	0

パーセンテージは、各治療群における被験者の数に基づく。

有害事象は、MedDRAを使用してコード化される。

略語：N＝被験者数、MedDRA＝国際医薬用語集、TEAE＝治療中に発生した有害事象。

【１０２６】

国際医薬用語集（MedDRA）のSOC及びPTによるTEAEの要約を、表１６及び図９Ｄに提示する。

10

20

30

40

50

【表 1 6 - 1】

表 1 6：各治療群における 1 0 %以上の被験者を有するMed D R Aの主要S O C及びP Tによる治療中に発生した有害事象の要約（安全性集団）

器官別大分類 優先用語	サイロシビン 25mg (N=30)		サイロシビン 10mg (N=30)		プラセボ (N=29)	
	N(%)	事象	N(%)	事象	N(%)	事象
任意の TEAE	29(96.7)	217	29(96.7)	203	26(89.7)	91
胃腸障害	5(16.7)	5	4(13.3)	4	5(17.2)	5
悪心	3(10.0)	3	1(3.3)	1	1(3.4)	1
一般的な障害及び投与部位の状態	15(50.0)	18	17(56.7)	27	7(24.1)	7
疲労	8(26.7)	8	9(30.0)	10	3(10.3)	3
異常感	0	0	4(13.3)	4	0	0
リラックス感	1(3.3)	1	3(10.0)	5	2(6.9)	2
感染及び侵襲	4(13.3)	4	4(13.3)	4	5(17.2)	5
検査	1(3.3)	1	2(6.7)	2	4(13.8)	5
筋骨格系及び結合組織の障害	3(10.0)	4	1(3.3)	1	3(10.3)	3
神経系の障害	25(83.3)	43	21(70.0)	35	12(41.4)	16
頭痛	15(50.0)	16	9(30.0)	12	5(17.2)	5
感覚鈍麻	3(10.0)	4	2(6.7)	2	1(3.4)	1

10

20

30

40

50

【表 16-2】

器官別大分類 優先用語	サイロシビン 25mg (N=30)		サイロシビン 10mg (N=30)		プラセボ (N=29)	
	N(%)	事象	N(%)	事象	N(%)	事象
知覚異常	4(13.3)	4	4(13.3)	4	4(13.8)	4
緊張性頭痛	6(20.0)	6	3(10.0)	3	3(10.3)	3
精神障害	29(96.7)	135	27(90.0)	121	16(55.2)	44
情緒不安定	3(10.0)	3	5(16.7)	5	1(3.4)	1
感情障害	5(16.7)	6	2(6.7)	2	0	0
多幸気分	7(23.3)	8	7(23.3)	7	0	0
幻覚	2(6.7)	2	3(10.0)	3	0	0
聴覚の幻覚	4(13.3)	4	4(13.3)	4	1(3.4)	1
触覚の幻覚	4(13.3)	4	2(6.7)	2	0	0
視覚の幻覚	21(70.0)	22	18(60.0)	20	2(6.9)	2
錯覚	18(60.0)	26	19(63.3)	25	4(13.8)	5
精神的疲労	3(10.0)	3	0	0	0	0
気分変動	15(50.0)	25	13(43.3)	23	6(20.7)	9
身体上の幻覚	5(16.7)	6	8(26.7)	8	4(13.8)	5
時間知覚変動	6(20.0)	6	2(6.7)	2	3(10.3)	3
呼吸器系、胸部、及び縦隔障害	3(10.0)	3	0	0	2(6.9)	2

パーセンテージは、各治療群における対象の数に基づく。

有害事象は、Me d D R Aを使用してコード化される。

略語：N＝対象数、Me d D R A＝国際医薬用語集、P T＝優先用語、S O C＝器官別大分類、T E A E＝治療中に発生した有害事象。

【1027】

T E A Eの大多数は、軽度から中等度の重症度であった（表17）。重度のT E A Eの発生率は、プラセボと比較して、サイロシビン（10mg及び25mgの両方）を投与された被験者において高かった（サイロシビン25mg群では29例、サイロシビン10mg群では22例、及びプラセボ群では2例）。

【1028】

重度のT E A Eの大多数は、サイロシビン10mg及び25mg群の両方の精神障害であった。錯覚、幻覚（視覚）、気分変動、頭痛、疲労、及び多幸気分の発生率は、プラセボと比較して、サイロシビン（10及び25mgの両方）を投与された被験者において高かった。

10

20

30

40

50

【表 17 - 1】

表 17 : 各治療群における 10 %以上の被験者を有するMedDRAの主要器官別大分類 (SOC) 及び優先用語 (PT) によるTEAEの要約—最悪の重症度 (安全性集団)

器官別大分類 優先用語	最悪の 重症度	サイロシビン 25mg(N=30)		サイロシビン 10mg (N=30)		プラセボ (N=29)	
		N(%)	事象	N(%)	事象	N(%)	事象
任意の TEAE	軽度	3(10.0)	14	6(20.0)	12	16(55.2)	40
	中等度	16(53.3)	52	13(43.3)	38	9(31.0)	23
	重度	10(33.3)	29	10(33.3)	22	1(3.4)	2
胃腸障害	軽度	4(13.3)	4	3(10.0)	3	3(10.3)	3
	中等度	1(3.3)	1	1(3.3)	1	2(6.9)	2
	重度	0	0	0	0	0	0
一般的な障害及び投与部位の状態	軽度	8(26.7)	8	13(43.3)	17	3(10.3)	3
	中等度	6(20.0)	7	3(10.0)	6	3(10.3)	3
	重度	1(3.3)	1	1(3.3)	1	1(3.4)	1
疲労	軽度	3(10.0)	3	6(20.0)	6	2(6.9)	2
	中等度	5(16.7)	5	2(6.7)	3	1(3.4)	1
	重度	0	0	1(3.3)	1	0	0
異常感	軽度	0	0	3(10.0)	3	0	0
	中等度	0	0	1(3.3)	1	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
感染及び侵襲	軽度	4(13.3)	4	2(6.7)	2	4(13.8)	4
	中等度	0	0	2(6.7)	2	1(3.4)	1
	重度	0	0	0	0	0	0
検査	軽度	1(3.3)	1	2(6.7)	2	3(10.3)	4
	中等度	0	0	0	0	1(3.4)	1
	重度	0	0	0	0	0	0
筋骨格系及び結合組織の障害	軽度	2(6.7)	3	0	0	3(10.3)	3
	中等度	1(3.3)	1	1(3.3)	1	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0

10

20

30

40

50

【表 17-2】

器官別大分類 優先用語	最悪の 重症度	サイロシビン 25mg(N=30)		サイロシビン 10mg (N=30)		プラセボ (N=29)	
		N(%)	事象	N(%)	事象	N(%)	事象
神経系の障害	軽度	16(53.3)	24	15(50.0)	23	11(37.9)	15
	中等度	8(26.7)	10	6(20.0)	8	1(3.4)	1
	重度	1(3.3)	1	0	0	0	0
頭痛	軽度	10(33.3)	10	9(30.0)	12	4(13.8)	4
	中等度	5(16.7)	5	0	0	1(3.4)	1
	重度	0	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	軽度	3(10.0)	4	2(6.7)	2	1(3.4)	1
	中等度	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
知覚異常	軽度	3(10.0)	3	4(13.3)	4	4(13.8)	4
	中等度	1(3.3)	1	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
緊張性頭痛	軽度	4(13.3)	4	1(3.3)	1	3(10.3)	3
	中等度	2(6.7)	2	2(6.7)	2	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
精神障害	軽度	4(13.3)	5	4(13.3)	6	8(27.6)	13
	中等度	16(53.3)	45	13(43.3)	29	7(24.1)	15
	重度	9(30.0)	27	10(33.3)	21	1(3.4)	1
情緒不安定	軽度	2(6.7)	2	3(10.0)	3	0	0
	中等度	1(3.3)	1	2(6.7)	2	1(3.4)	1
	重度	0	0	0	0	0	0
感情障害	軽度	1(3.3)	1	1(3.3)	1	0	0
	中等度	4(13.3)	5	1(3.3)	1	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
多幸気分	軽度	3(10.0)	3	0	0	0	0
	中等度	4(13.3)	4	6(20.0)	6	0	0
	重度	0	0	1(3.3)	1	0	0
幻覚	軽度	0	0	0	0	0	0
	中等度	2(6.7)	2	3(10.0)	3	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0
聴覚の幻覚	軽度	1(3.3)	1	1(3.3)	1	0	0
	中等度	3(10.0)	3	1(3.3)	1	1(3.4)	1
	重度	0	0	2(6.7)	2	0	0
視覚の幻覚	軽度	3(10.0)	3	3(10.0)	3	1(3.4)	1
	中等度	13(43.3)	13	8(26.7)	8	1(3.4)	1

10

20

30

40

50

【表 17-3】

器官別大分類 優先用語	最悪の 重症度	サイロシビン 25mg(N=30)		サイロシビン 10mg (N=30)		プラセボ (N=29)	
		N(%)	事象	N(%)	事象	N(%)	事象
錯覚	重度	5(16.7)	5	7(23.3)	7	0	0
	軽度	3(10.0)	4	7(23.3)	7	3(10.3)	4
	中等度	10(33.3)	12	12(40.0)	16	0	0
	重度	5(16.7)	7	0	0	1(3.4)	1
気分変動	軽度	2(6.7)	3	2(6.7)	2	0	0
	中等度	6(20.0)	7	5(16.7)	8	6(20.7)	6
	重度	7(23.3)	9	6(20.0)	9	0	0
身体上の幻覚	軽度	2(6.7)	2	1(3.3)	1	4(13.8)	5
	中等度	2(6.7)	2	7(23.3)	7	0	0
	重度	1(3.3)	2	0	0	0	0
時間知覚変動	軽度	2(6.7)	2	1(3.3)	1	3(10.3)	3
	中等度	4(13.3)	4	1(3.3)	1	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0

パーセンテージは、各治療群における対象の数に基づく。

有害事象は、MedDRAを使用してコード化される。

略語：N＝対象数、MedDRA＝国際医薬用語集、PT＝優先用語、SOC＝器官別大分類、TEAE＝治療中に発生した有害事象。

【1029】

選択された有害事象を、表18に示す。これらの有害事象のうち最も頻度の高いものは、気分変化（n＝57）、幻覚（n＝56）、視覚の幻覚（n＝44）、身体上の幻覚（n＝19）、及び多幸気分（n＝15）であった。

10

20

30

40

50

【表 18】

表 18 : Me d D R A の主要な器官別大分類及び優先用語別の選択された T E A E の要約

器官別大分類 優先用語	サイロシビン 25mg (N=30)		サイロシビン 10mg (N=30)		プラセボ (N=29)	
	N(%)	事象	N(%)	事象	N(%)	事象
選択された TEAE	27 (90.0)	106	27 (90.0)	106	11 (37.9)	24
神経系の障害	0	0	2 (6.7)	2	0	0
記憶障害	0	0	1 (3.3)	1	0	0
精神運動技能障 害	0	0	1 (3.3)	1	0	0
精神障害	27 (90.0)	106	27 (90.0)	104	11 (37.9)	24
情緒不安定	3 (10.0)	3	5 (16.7)	5	1 (3.4)	1
持続的注意の変 化	0	0	2 (6.7)	2	0	0
抑うつ気分	2 (6.7)	2	1 (3.3)	1	1 (3.4)	1
解離性同一性障 害	2 (6.7)	2	1 (3.3)	2	0	0
多幸気分	7 (23.3)	8	7 (23.3)	7	0	0
幻覚	2 (6.7)	2	3 (10.0)	3	0	0
聴覚の幻覚	4 (13.3)	4	4 (13.3)	4	1 (3.4)	1
味覚の幻覚	0	0	1 (3.3)	1	0	0
嗅覚の幻覚	1 (3.3)	1	1 (3.3)	1	0	0
触覚の幻覚	4 (13.3)	4	2 (6.7)	2	0	0
視覚の幻覚	21 (70.0)	22	18 (60.0)	20	2 (6.9)	2
身体上の幻覚	5 (16.7)	6	8 (26.7)	8	4 (13.8)	5
錯覚 ^a	18 (60.0)	26	19 (63.3)	25	4 (13.8)	5
気分変動	15 (50.0)	25	13 (43.3)	23	6 (20.7)	9
物質誘発性精 神病性障害 ^b	1 (3.3)	1	0	0	0	0

パーセンテージは、各治療群における被験者の数に基づく。

有害事象は、Me d D R A を使用してコード化される。

略語：N＝被験者数、Me d D R A＝国際医薬用語集、P T＝優先用語、S O C＝器官別大分類、T E A E＝治療中に発生した有害事象。

^b この被験者は、急性薬物経験中に行動が脱抑制されるようになった。医学的評価の後、2.5 mg のオロムコサルミダゾラムを投与した。被験者は、後遺症なく回復し、治験介入を受けてから 11 時間後に退院した。この事象は、S A E とはみなされず、フォローアップ時に臨床的に有意な進行中の効果は認められなかった。

【1030】

気分の変容（Me d D R A 用語は「気分変動」である）は、最も頻繁に報告された有害事象のうちの 1 つであった。57 件の気分の変容の A E が報告された（Me d D R A 用語での規制上の要件に従ってグループ化された）。

【1031】

表 19 は、特定の「気分変動」A E の頻度を示す。ほとんどの「気分変動」A E は、本質的にプラスまたは中性であった（96%）。

10

20

30

40

50

【表 19】

表 19：報告された気分変動事象（25mg のサイロシビン群の発生率で順位付け）

「気分変動」事象の説明	25mg サイロシビン (n=30)	10mg サイロシビン (n=30)	プラセボ (n=29)	全体 (n=89)
内観	8	5	2	15
反射	4	3	2	9
一体感	2	4	0	6
増加した共感	2	2	0	4
瞑想的な状態	1	1	0	2
笑い	1	1	0	2
思考の明晰	1	0	0	1
増加した思いやり (compassion)	1	0	0	1
増加した創造性	1	0	0	1
増加した連帯感	1	0	0	1
より社会的に楽観的	1	0	0	1
新しい視点から自分自身を見る	1	0	0	1
判断力が低い	0	1	0	1
より不機嫌/敏感に感じる	0	1	0	1
安静時の感覚	0	1	0	1
増加した wit	0	1	0	1
開放感	0	1	0	1
音楽に対する異常な評価	0	0	1	1
冷静	0	0	1	1
アドレナリン放出感	0	0	1	1
抑うつ気分	0	0	1	1

10

20

30

【1032】

図 9 E に示すように、12 週間の試験にわたるすべての処置群における有害事象の期間の中央値は 1 日であった。すべての有害事象の 67% が、0 日目（投与日）に出現し、解消した。本質的にサイケデリックである可能性の高い有害事象の 92% は、発症日または発症から 1 日以内に消失した

【1033】

ケンブリッジ神経心理学試験自動バッテリー（CANTAB）を使用して、サイロシビンの有効性を評価した。分析した CANTAB 変数を、表 20 に示す。

40

50

【表 20】

表 20：第 1 相試験中に分析された CANTAB 変数

試験	試験されたドメイン	結果変数	変数コード
一次及び二次有効性及び安全性			
PAL、SWM、RVP(完全性)	グローバル認知	CANTAB グローバル機能複合	CANTAB 複合(+ve)
PAL	エピソード記憶	調整された総エラー	PALTEA (-ve)
SWM	作業記憶	エラー間	SWMBE (-ve)
SWM	実行機能	戦略	SWMS (-ve)
RVP	持続的注意	A' (A プライム)	RVPA (+ve)
探索的有効性			
ERT	感情の知覚	正答パーセント	ERTPC (+ve)
OTS	計画	第 1 選択で解決された問題	OTSPSFC (+ve)
IED	認知の柔軟性	総エラー	IEDYERT (-ve)

略語：CANTAB＝ケンブリッジ神経心理学試験自動バッテリー、ERT＝感情認識試験、ERTPC＝感情認識テストパーセント補正、IED＝内外次元セットシフト、IEDYERT＝内外次元セットシフト総エラー、OTS＝ケンブリッジのワンタッチストッキング、OTSPSFC＝第 1 選択で解決されたケンブリッジの問題のワンタッチストッキング、PAL＝対連合学習、PALTEA＝対連合学習総エラー（調整）、RVP＝迅速可視化情報処理、RVPA＝迅速可視化情報処理 A プライム、SWM＝空間的作業記憶、SWMBE＝エラー間の空間的作業記憶、SWMS＝空間的作業記憶戦略。

－ve より低いスコアは、より良好な成績を示す

＋ve より高いスコアは、より良好な成績を示す

【1034】

CANTAB の対連合学習 (PAL) 試験を使用して、記憶に対するサイロシビンの効果を評価した。PAL の結果は、PAL 総エラー（調整）(PALTEA) として報告された。PALTEA の低いスコアは、より良好な成績（エラーカウントの低下）を示し、ベースラインからの正の変化は、より不良な成績（エラーカウントの増加）を示した。平均して、図 9 F に示すように、ベースラインから 28 日目までの 10 mg 及び 25 mg のサイロシビン群の成績には数値的な改善があったが、プラセボ群は、ベースラインから 28 日目までの成績の減少が見られた。平均して、図 9 G に示すように、10 mg のサイロシビン群及び 25 mg のサイロシビン群の両方が、28 日目にプラセボ群と比較して、約 2 ポイントの性能の改善を示した（プラセボからの LS 平均差）。

【1035】

CANTAB の空間的作業記憶 (SWM) を使用して、記憶に対するサイロシビンの効果も評価した。SWM の結果は、エラー間の空間的作業記憶 (SWMBE) として報告された。より低い SWMBE スコアは、より良好な成績を示した。したがって、ベースラインからの負の変化は、より良好な成績（より低いエラーカウント）を示し、ベースラインからの正の変化は、より不良な成績（より高いエラーカウント）を示す。平均して、ベースラインから 28 日目までのサイロシビン処置群及びプラセボ処置群にわたって成績は数値的に改善し、25 mg のプラセボ処置群は、プラセボの成績と同様の成績を示した。10 mg 群は、平均して、図 9 H に示すように、プラセボよりも 28 日目に高いエラースコアであり改善されなかった。最小二乗 (LS) 平均差は、10 mg の群が 7 日目及び 28 日目の両方でプラセボ群よりも平均して良好ではないことを示し、25 mg の群は 28 日目のプラセボ群と同様の成績を示す（図 9 I）。しかしながら、これらの効果については

、変化の証拠が不十分であった。

【1036】

CANTABの空間的作業記憶戦略スコア(SWMS)も評価した。より低いSWMSスコアは、より良好な成績を示した。平均して、10mg及び25mgのサイロシビン群及びプラセボにわたって、ベースラインから28日目までの成績に数値的な小さな改善があった(図9J)。最小二乗平均差は、25mgのサイロシビン群及び10mgのサイロシビン群が7日目にプラセボと同様の成績であったことを示した。しかしながら、25mgの群は、プラセボよりも平均してわずかに良好な成績であったが、10mgの群は、28日目にプラセボよりも平均してわずかに不良な成績であった(図9K)。

【1037】

CANTABの急速視覚情報処理試験である、RVP Aブライム(RPVA)も、評価された。より高いRPVAスコアは、より良好な成績を示した。図9Lに示すように、すべての群にわたって、平均の数値的なパフォーマンスの改善があった。ANOVAは、介入への曝露の結果としてのRPVAの全体的な変化の証拠はないことを示唆した。10mg群及び25mg群の両方において、28日目のプラセボとのLS平均差は、プラセボとは異なっていた(図9M)。これは、28日目のサイロシビン用量群とプラセボ群との間の成績の分離を示唆した。

【1038】

共分散(ANCOVA)分析(p値>0.05)の一部として、重大なプロトコル偏差なしで評価を完了した被験者において、CANTAB複合スケールについて、サイロシビン状態または相互作用(用量別来院によるサイロシビン状態)に対する主な効果は観察されず、以前のサイロシビンへの曝露による一貫した微分性能は示唆されなかった。

【1039】

最小二乗推定値は、プラセボ群のそれらのサイロシビン未経験被験者において、ベースラインから7日目及び28日目までの改善を示した。逆に、最小二乗推定値は、以前にサイロシビンへの曝露があった10mgのサイロシビン用量群のみからのものについて、ベースラインから28日目までの改善を示した。サイロシビン経験のある被験者におけるベースラインから28日目までのこの改善は、プラセボと比較しても改善した。図9Vは、サイロシビン未経験の被験者(0)及びサイロシビン経験のある被験者(1)のCANTAB複合スコアを示す。

【1040】

しかしながら、25mg群については、これまでのサイロシビン曝露にかかわらず、28日目に対する改善が観察された。この改善は、プラセボと比較しても高かった。

【1041】

CANTABの感情認識タスク(ERT)試験を使用して、サイロシビンの効果を評価した。ERTの結果は、ERTパーセント補正(ERTPC)として報告された。より高いERTPCスコアは、より良好な成績を示した。25mg及び10mgのサイロシビン群とプラセボとの間でも、25mg及び10mgのサイロシビン群との間でも、7日目で差異の証拠は観察されなかった(図9N)。

【1042】

CANTABのワンタッチストッキングを使用して、実行機能に対するサイロシビンの効果を評価した。第1選択で解決されたより高いOTS問題は、より良好な成績を示した。25mg及び10mgのサイロシビン群との間で観察された差異、または7日目のOTSPSFCでのパフォーマンスのためのこれらの群とプラセボとの差異の証拠は、不十分であった(図9O)。

【1043】

CANTABの内外次元セットシフトを使用して、実行機能に対するサイロシビンの効果を評価した。より低いIED総エラー(IEDYERT)スコアは、より良好な成績を示した。IEDYERTにおけるパフォーマンスの差は、7日目に、サイロシビン処置群間、またはプラセボとサイロシビン処置群間で観察されなかった(図9P)。

10

20

30

40

50

【1044】

CANTABの複合スコアを評価した。複合スコアは、各CANTAB転帰測定値（PALTEA、SWMBE、SWMS、RVPA）のZスコアから導出した。より高いグローバル複合スコアは、より良好な成績を示した。サイロシビン処置群及びプラセボの両方は、ベースラインから28日目までの時間にわたって成績の改善を示した（図9Q）。

【1045】

プラセボとのLS平均差は、7日目の10mg群では0ではなかった（図9R、LS平均差＝－0.18320、p値約0.04460、効果サイズ0.53）。10mg群では、28日目に再び成績が上昇し、プラセボと比較して10mg用量の副作用は示唆されなかった。

10

【1046】

言語流暢性試験は、電話を介して来院5で完了した。このタスクは、計画及び作業記憶などの実行機能を含む様々な認知能力の完全性に依存した。被験者に、1分以内に異なるカテゴリの例示するもの（例えば、動物）の名前を挙げるように求めた。サイロシビン10mg（p値0.7635）及び25mg処置群（p値0.8412）の両方について、プラセボと比較して、言語流暢性スコアに統計的に有意な差は観察されなかった（図9S）。

【1047】

ディジットスパンフォワード試験は、電話を介して来院5で完了した。このタスクは、短期記憶の一般的な尺度である数値記憶容量の尺度であった。サイロシビン10mg（p値0.6432）及び25mg処置群（p値0.1147）の両方について、プラセボと比較して、ディジットスパンスコアに統計的に有意な差は観察されなかった（図9T）。

20

【1048】

表21に要約するように、5次元の意識の変化状態（5D-ASC）質問票を実施した。図9Uは、5次元－意識の変化状態（5D-ASC）の結果を要約する。

30

40

50

【表 2 1】

表 2 1 : 5 D - A S C の分散分析 (A N O V A) モデル F 検定

パラメータ	情報源	DF	SS	MS	F 値	P 値
大洋無限性	処置	2	47562.11748	23781.05874	62.66	<0.0001
	FPE	1	406.80610	406.80610	1.07	0.3035
自我消滅の恐怖	処置	2	13243.54504	6621.77252	21.81	<0.0001
	FPE	1	398.65320	398.65320	1.31	0.2552
視覚的再構造化	処置	2	55584.85537	27792.42768	113.68	<0.0001
	FPE	1	31.46543	31.46543	0.13	0.7207
聴覚の変化	処置	2	11807.54615	5903.77308	26.51	<0.0001
	FPE	1	171.64561	171.64561	0.77	0.3825
警戒の低減	処置	2	12983.11807	6491.55904	14.43	<0.0001
	FPE	1	1669.03601	1669.03601	3.71	0.0576
統一の経験	処置	2	45746.16992	22873.08496	38.52	<0.0001
	FPE	1	419.21831	419.21831	0.71	0.4033
霊的経験	処置	2	44295.01759	22147.50880	33.47	<0.0001
	FPE	1	106.12236	106.12236	0.16	0.6899
幸福に満ちた状態	処置	2	48144.44507	24072.22254	39.91	<0.0001
	FPE	1	21.22999	21.22999	0.04	0.8517
洞察力	処置	2	51518.58287	25759.29144	45.01	<0.0001
	FPE	1	82.51431	82.51431	0.14	0.7051
離脱	処置	2	38024.97280	19012.48640	39.19	<0.0001
	FPE	1	432.56944	432.56944	0.89	0.3478
制御及び認知障害	処置	2	14847.05053	7423.52526	18.90	<0.0001
	FPE	1	367.97317	367.97317	0.94	0.3359
不安	処置	2	13654.18304	6827.09152	19.43	<0.0001
	FPE	1	90.95683	90.95683	0.26	0.6122
複雑なイメージ	処置	2	55098.80129	27549.40064	103.59	<0.0001
	FPE	1	148.07986	148.07986	0.56	0.4577
基本的なイメージ	処置	2	72036.48627	36018.24314	61.13	<0.0001
	FPE	1	411.61569	411.61569	0.70	0.4057
聴覚-視覚共感覚	処置	2	79483.55646	39741.77823	79.53	<0.0001
	FPE	1	421.45066	421.45066	0.84	0.3611
知覚の意味の変化	処置	2	34476.31342	17238.15671	24.58	<0.0001
	FPE	1	319.13449	319.13449	0.46	0.5018

注記：処置及びF P E の固定効果を有するA N O V A モデルからのF 検定。

略語：5 D - A S C = 5 次元の意識の変化状態質問票、A N O V A = 分散分析、D F = 自由度、F P E = 以前のサイロシビン経験、M S = 二乗和平方根、S S = 平方和、T A S = T e l l e g e n 吸収スケール。

【1 0 4 9】

5 D - A S C の各ドメインについて、処置群間で差異が検出された。サイロシビンへの以前の曝露は、このスケールに明らかな効果を及ぼさなかった。5 D - A S C スケールの各主要ドメインにおいて、プラセボ群とサイロシビン群との間の差異が観察された。自我消滅の恐怖及び聴覚変化サブスケールはまた、表 2 2 に示すように、サイロシビン用量（1 0 m g 及び 2 5 m g 、 $p \leq 0.05$ ）間の差異を示し、2 5 m g のサイロシビン群は、両方のドメイン上の 1 0 m g のサイロシビン群よりも高いスコアを示した。

10

20

30

40

50

【表 2 2】

表 2 2 : 5 D - A S C の一次元におけるプラセボ群とサイロシビン処置群との間の差

パラメータ		サイロシ ビン 25mg (N=30)	サイロシ ビン 10mg (N=30)	プラセ ボ (N=29)	サイロシ ビン 25mg- プラセボ	サイロシ ビン 10mg- プラセボ	サイロシ ビン 25mg-10m g
大洋無限性							
処置後 0 日目	n	30	30	29	-	-	-
	平均	62.9	55.7	8.0	54.9	47.7	7.2
	95%CI	-	-	-	44.48、 65.32	37.11、 58.26	-2.86、 17.29
	p 値	-	-	-	<0.0001	<0.0001	0.1581
自我消滅の恐怖							
処置後 0 日目	n	30	30	26	-	-	-
	平均	31.9	21.7	1.2	30.6	20.5	10.1
	95%CI	-	-	-	21.32、 39.95	11.03、 29.95	1.13、19.16
	p 値	-	-	-	<0.0001	<0.0001	0.0278
視覚的再構造化							
処置後 0 日目	n	30	30	26	-	-	-
	平均	65.2	59.1	6.5	58.7	52.6	6.1
	95%CI	-	-	-	50.35、 67.07	44.11、 61.09	-1.98、 14.20
	p 値	-	-	-	<0.0001	<0.0001	0.1366
聴覚の変化							
処置後 0 日目	n	30	30	26	-	-	-
	平均	30.7	20.3	1.7	29.1	18.6	10.5
	95%CI	-	-	-	21.07、 37.03	10.46、 26.66	2.77、18.21
	p 値	-	-	-	<0.0001	<0.0001	0.0083
警戒の低減							
処置後 0 日目	n	30	30	26	-	-	-
	平均	45.7	35.3	15.3	30.4	20.0	10.3
	95%CI	-	-	-	19.03、 41.72	8.51、 31.55	-0.62、 21.31
	p 値	-	-	-	<0.0001	0.0009	0.0642

注記：処置及びF P Eの固定効果を有するANOVAモデルからのLS平均及びp 値。

略語：5 D - A S C = 5 次元の意識の変化状態質問票、ANOVA = 分散分析、C I = 信頼
区間、F P E = 以前のサイロシビン経験、L S = 最小二乗、N = 無作為化されたすべての被
験者、n = 処置後の評価を有する被験者。

【1 0 5 0】

以下の表 2 3 に示すように、5 D - A S C の 1 1 のサブスコアについて、各サイロシビン
用量群とプラセボとの間の差が観察された ($p \leq 0.0001$)。サイロシビン 1 0 m g
と比較したサイロシビン 2 5 m g 投与群のより高い平均値を示した不安及び複雑なイメー
ジのサブスケール ($p \leq 0.0001$) を除いて、サイロシビン投与量の間の差についての
証拠は、不十分であった。

10

20

30

40

50

【表 2 3 - 1】

表 2 3 : 5 D - A S C の 1 1 亜次元におけるプラセボ群とサイロシビン処置群との間の差

パラメータ		サイロシ ビン 25mg (N=30)	サイロシ ビン 10mg(N=30)	プラセボ (N=29)	サイロシ ビン 25mg- プラセボ	サイロシ ビン 10mg- プラセボ	サイロシ ビン 25mg- 10mg
統一の経験							
処置 後 0 日目	N	30	30	26	-	-	-
	平均	60.9	54.4	7.2	53.6	47.1	6.5
	95%CI	-	-	-	40.60、 66.66	33.89、 60.35	-6.09、 19.11
	p 値	-	-	-	<0.0001	<0.0001	0.3070
霊的経験							
処置 後 0 日目	n	30	30	26	-	-	-
	平均	57.9	48.7	4.2	53.7	44.6	9.2
	95%CI	-	-	-	39.98、 67.50	30.61、 58.55	-4.14、 22.46
	p 値	-	-	-	<0.0001	<0.0001	0.1745
幸福に満ちた状態							
処置 後 0 日目	n	29	30	26	-	-	-
	平均	61.9	59.1	8.2	53.6	50.9	2.8
	95%CI	-	-	-	40.39、 66.90	37.54、 64.22	-10.03、 15.56
	p 値	-	-	-	<0.0001	<0.0001	0.6683
洞察力							
処置 後 0 日目	n	30	30	26	-	-	-
	平均	64.4	53.9	6.3	58.2	47.6	10.5
	95%CI	-	-	-	45.38、 70.97	34.64、 60.62	-1.83、 22.92
	p 値	-	-	-	<0.0001	<0.0001	0.0937
離脱							
処置 後 0 日目	n	30	30	26	-	-	-
	平均	53.8	52.7	6.9	46.9	45.8	1.1
	95%CI	-	-	-	35.08、 58.64	33.81、 57.73	-10.30、 12.48
	p 値	-	-	-	<0.0001	<0.0001	0.8490

10

20

30

40

50

【表 2 3 - 2】

パラメータ		サイロシ ビン 25mg (N=30)	サイロシ ビン 10mg(N=30)	プラセボ (N=29)	サイロシ ビン 25mg- プラセボ	サイロシ ビン 10mg- プラセボ	サイロシ ビン 25mg- 10mg
制御及び認知障害							
処置 後 0 日目	n	30	30	26	-	-	-
	平均	32.7	27.9	1.8	30.9	26.2	4.7
	95%CI	-	-	-	20.33、 41.53	15.42、 36.94	-5.50、 15.00
	p 値	-	-	-	<0.0001	<0.0001	0.3593
不安							
処置 後 0 日目	n	30	30	26	-	-	-
	平均	32.4	15.7	1.1	31.3	14.6	16.7
	95%CI	-	-	-	21.25、 41.30	4.39、24.75	7.01、26.39
	p 値	-	-	-	<0.0001	0.0056	0.0010
複雑なイメージ							
処置 後 0 日目	n	30	30	26	-	-	-
	平均	64.9	53.0	4.4	60.5	48.6	11.9
	95%CI	-	-	-	51.76、 69.20	39.70、 57.41	3.49、20.36
	p 値	-	-	-	<0.0001	<0.0001	0.0061
基本的なイメージ							
処置 後 0 日目	n	30	30	26	-	-	-
	平均	76.9	76.5	13.0	64.0	63.6	0.4
	95%CI	-	-	-	51.00、 76.97	50.40、 76.76	-12.15、 12.96
	p 値	-	-	-	<0.0001	<0.0001	0.9489
聴覚-視覚共感覚							
処置 後 0 日目	n	30	30	26	-	-	-
	平均	75.4	74.7	8.1	67.3	66.6	0.7
	95%CI	-	-	-	55.38、 79.29	54.51、 78.79	-10.87、 12.24
	p 値	-	-	-	<0.0001	<0.0001	0.9064
知覚の意味の変化							
処置 後 0 日目	n	30	30	26	-	-	-
	平均	46.1	46.6	2.2	43.9	44.4	-0.5
	95%CI	-	-	-	29.73、 58.05	30.00、 58.76	-14.19、 13.20
	p 値	-	-	-	<0.0001	<0.0001	0.9430

注記：処置及びF P Eの固定効果を有するANOVAモデルからのLS平均及びp値。
略語：5 D - A S C = 5次元の意識の変化状態質問票、ANOVA = 分散分析、C I = 信頼区間、F P E = 以前のサイロシビン経験、L S = 最小二乗、N = 無作為化されたすべての被験者、n = 処置後の評価を有する被験者。

【1 0 5 1】

正及び負の情動スケジュール（P A N A S）スコアを評価して、サイロシビンの効果も測定した。P A N A Sスコア（治療前から治療後）の変化について、正の情動（ $p = 0.02$ ）に対して治療の効果が観察されたが、負の情動（ $p = 0.0604$ ）に対して観察されなかった。A N C O V Aモデル成分を、表 2 4 に示す。

10

20

30

40

50

【表 2 4】

表 2 4：共分散モデルの分析からの F 検定：P A N A S

パラメータ	情報源	DF	SS	MS	F 値	P 値
PANAS-負	処置	2	54.3731933	27.1865967	2.90	0.0604
	FPE	1	0.0197343	0.0197343	0.00	0.9635
	ベースライン スコア	1	298.2929518	298.2929518	31.86	<0.0001
PANAS-正	処置	2	507.1469094	253.5734547	4.10	0.0200
	FPE	1	174.4461646	174.4461646	2.82	0.0968
	ベースライン スコア	1	710.6961764	710.6961764	11.49	0.0011

情報源：感情処理表 1 4. 8. 1. 1 2

略語：ANCOVA＝分散分析、DF＝自由度、MS＝二乗和平方根、P A N A S＝正及び負の情動スケジュール、SS＝平方和。

【1 0 5 2】

過去のサイロシビン経験は、P A N A Sスコアの変化に有意な影響を及ぼさなかったが、ベースライン値は、非常に予測的であり、より高い前処置スコアは、投与後のより大きな増加を予測した。

【1 0 5 3】

以下の表 2 5 に示すように、プラセボ群は、ベースラインから投薬日までの陽性効果の低減を示したが、これは、サイロシビン群では観察されなかった ($p < 0.03$)。対照的に、25mg のサイロシビン群は、10mg 群 ($p = 0.0218$) 及びプラセボ群 ($p = 0.0989$) で観察されたわずかな減少と比較して、1.3 の陰性効果の平均増加を有した。

10

20

30

40

50

【表 2 5】

表 2 5 : P A N A S の要約－0 日目の処置後のベースラインからの変化

パラメータ		サイロシ ビン 25mg (N=30)	サイロシ ビン 10mg (N=30)	プラセボ (N=29)	サイロシ ビン 25mg- プラセボ	サイロシ ビン 10mg- プラセボ	サイロシ ビン 25mg- 10mg
PANAS-負							
処置後 0 日目	n	29	30	29	-	-	-
	平均	1.3	-0.6	-0.1	1.4	-0.5	1.9
	95%CI	-	-	-	-0.26、 2.99	-2.16、 1.09	0.28、3.51
	p 値	-	-	-	0.0989	0.5164	0.0218
PANAS-正							
処置後 0 日目	n	29	30	29	-	-	-
	平均	-0.4	0.7	-5.0	4.6	5.7	-1.0
	95%CI	-	-	-	0.48、8.79	1.49、9.87	-5.14、 3.05
	p 値	-	-	-	0.0293	0.0085	0.6126

注記：処置及びF P E の固定効果を有するA N C O V AモデルからのL S 平均及びp 値、
ならびに共変量としてのベースラインスコア。

略語：A N C O V A＝共分散分析、C I＝信頼区間、F P E＝以前のサイロシビン経験、
L S＝最小二乗、N＝無作為化されたすべての被験者、n＝処置後の評価を有する被験者、
P A N A S＝正及び負の情動スケジュール。

【1 0 5 4】

絵画共感性テスト（P E T）、目から心を読むテスト（R M E T）、社会的責任スケール
（S S R）、社会的価値志向性（S V O）、及びトロント共感質問票（T E Q）を実施し
た。表 2 6 は、治験薬投与後 7 日目及び 8 4 日目に測定された前述の社会的認知パネルス
ケールの各々についての反復測定のための混合モデル（M M R M）の結果を要約する。

10

20

30

40

50

【表 2 6 - 1】

表 2 6 : MMRMモデルからの F 検定 : P E T、R M E T、S S R、S V O、及び T E Q

パラメータ	情報源	DF	分母 DF	F 値	P 値
PET	ベースライン スコア	1	82.753690	0.33	0.5690
	FPE	1	82.739811	1.64	0.2035
	処置	2	81.827569	2.66	0.0761
	来院	1	80.165106	3.16	0.0794
	処置 x 来院	2	80.123570	0.01	0.9889
RMET	ベースライン スコア	1	79.642446	13.11	0.0005
	FPE	1	81.293995	0.30	0.5841
	処置	2	81.089435	0.09	0.9109
	来院	1	78.718169	0.58	0.4502
	処置 x 来院	2	78.697428	0.11	0.8983
SSR グロー バル	ベースライン スコア	1	78.029198	1.76	0.1890
	FPE	1	77.981354	2.57	0.1130
	処置	2	77.535686	1.73	0.1846
	来院	1	74.336261	0.69	0.4076
	処置 x 来院	2	74.149063	0.17	0.8465
SSR 期待 を満たす	ベースライン スコア	1	79.708607	7.43	0.0079
	FPE	1	80.530339	1.10	0.2965
	処置	2	79.898753	1.17	0.3164
	来院	1	77.391208	0.16	0.6881
	処置 x 来院	2	77.356175	1.82	0.1682
SSR コン プライアンスの社会的 ルール	ベースライン スコア	1	81.040786	15.30	0.0002
	FPE	1	79.293376	0.10	0.7527
	処置	2	78.731740	1.44	0.2440
	来院	1	75.158892	0.00	0.9739
	処置 x 来院	2	74.971352	0.02	0.9843
SVO 角度	ベースライン スコア	1	84.293719	2.33	0.1305
	FPE	1	81.152189	0.02	0.8978
	処置	2	80.655666	2.81	0.0661
	来院	1	80.233253	3.68	0.0588
	処置 x 来院	2	80.245032	0.02	0.9821

10

20

30

40

50

【表 2 6 - 2】

パラメータ	情報源	DF	分母 DF	F 値	P 値
SVO タイプ	ベースラインスコア	1	83.474000	14.15	0.0003
	FPE	1	80.219127	0.05	0.8176
	処置	2	79.202003	0.99	0.3770
	来院	1	78.469668	1.19	0.2783
	処置×来院	2	78.517417	0.00	0.9975
TEQ	ベースラインスコア	1	78.310229	10.05	0.0022
	FPE	1	80.793937	0.07	0.7882
	処置	2	79.633057	0.83	0.4381
	来院	1	77.965918	0.08	0.7725
	処置×来院	2	77.943131	0.13	0.8800

注記：ベースラインスコアからの変化を従属変数とするMMRM分析からのF検定。モデルは、処置、来院、FPE、及び処置×来院相互作用の固定効果、繰り返し因子としての来院、ランダム効果としての被験者、及び共変量としてのベースラインスコアを有する。

略語：DF＝自由度、FPE＝以前のサイロシビン経験、MMRM＝反復測定のための混合モデル、PET＝絵画共感性テスト、RMET＝目から心を読むテスト、SSR＝社会的責任スケール、SVO＝社会的価値志向性、TEQ＝Telegen吸収質問票。

【1055】

RMET、SSR、SVOタイプ、またはTEQのベースライン値からの変化について、処置群間の差は、認められなかった（全例で $p > 0.05$ ）。PET及びSVO角度については、P値が0.05未満のレベルに近づいていた。各統計モデルにおいて、ベースラインスコアは、典型的には、変化の最良の独立した予測因子であり、より高い処置前スコアは、投与後のより大きな増加を予測した。

【1056】

表27は、7日目及び84日目の各パラメータについてのMMRMモデルにおける処置群間の一対差異の試験を示す。

10

20

30

40

50

【表 27-1】

表 27 : PET、RMET、SSR、SVO、及びTEQ結果の要約－7日目及び84日目のベースラインからの変化

パラメータ		サイロシ ビン 25mg (N=30)	サイロシ ビン 10mg (N=30)	プラセボ (N=29)	サイロシ ビン 25mg- プラセボ	サイロシ ビン 10mg- プラセボ	サイロシ ビン 25mg- 10mg
PET							
7 日目	n	29	30	26	-	-	-
	平均	0.0	-0.3	-0.1	0.2	-0.1	0.3
	95%CI	-	-	-	0.11、0.42	-0.39、 0.15	0.02、0.54
	p 値	-	-	-	0.2429	0.3659	0.0360
84 日目	n	27	30	23			
	平均	-0.1	-0.3	-0.2	0.1	-0.1	0.3
	95%CI	-	-	-	-0.12、 0.41	-0.39、 0.15	0.00、0.52
	p 値	-	-	-	0.2851	0.3807	0.0464
RMET							
7 日目	n	29	30	26	-	-	-
	平均	0.4	0.4	0.3	0.2	0.1	0.0
	95%CI	-	-	-	-1.44、 1.74	-1.43、 1.69	-1.50、 1.55
	p 値	-	-	-	0.8505	0.8719	0.9748
84 日目	n	27	30	23	-	-	-
	平均	0.4	0.1	-0.1	0.5	0.2	0.3
	95%CI	-	-	-	-1.29、 2.28	-1.53、 1.95	-1.39、 1.97
	p 値	-	-	-	0.5806	0.8103	0.7339
SSR グローバル							
7 日目	n	26	29	25	-	-	-
	平均	-0.3	-2.0	-3.2	2.8	1.2	1.6
	95%CI	-	-	-	0.50、6.18	-2.16、 4.56	-1.58、 4.86
	p 値	-	-	-	0.0941	0.4783	0.3141

10

20

30

40

50

【表 27-2】

パラメータ		サイロシ ビン 25mg (N=30)	サイロシ ビン 10mg (N=30)	プラセボ (N=29)	サイロシ ビン 25mg- プラセボ	サイロシ ビン 10mg- プラセボ	サイロシ ビン 25mg- 10mg
84 日目	n	26	28	20	-	-	-
	平均	0.1	-1.8	-2.1	2.2	0.3	1.8
	95%CI	-	-	-	-0.94、 5.29	-2.83、 3.49	-1.04、 4.71
	p 値	-	-	-	0.1687	0.8338	0.2068
SSR が期待を満たす							
7 日目	n	28	29	26	-	-	-
	平均	-0.0	-0.1	-0.2	0.2	0.1	0.1
	95%CI	-	-	-	-0.04、 0.35	-0.14、 0.26	-0.10、 0.28
	p 値	-	-	-	0.1233	0.5468	0.3461
84 日目	n	26	29	22	-	-	-
	平均	-0.0	-0.2	-0.1	0.0	-0.1	0.2
	95%CI	-	-	-	0.16、0.23	-0.32、 0.08	-0.04、 0.34
	p 値	-	-	-	0.7238	0.2461	0.1114
SSR コンプライアンスの社会的ルール							
7 日目	n	27	30	25	-	-	-
	平均	0.0	-0.1	-0.1	0.1	0.0	0.1
	95%CI	-	-	-	-0.07、 0.34	-0.19、 0.22	-0.08、 0.32
	p 値	-	-	-	0.1983	0.8831	0.2331
84 日目	n	26	29	20	-	-	-
	平均	0.0	-0.1	-0.1	0.1	-0.0	0.1
	95%CI	-	-	-	-0.08、 0.35	-0.22、 0.22	-0.06、 0.33
	p 値	-	-	-	0.2242	0.9949	0.1827
SVO 角度							
7 日目	n	29	30	26	-	-	-
	平均	0.5	1.8	-1.6	2.1	3.4	-1.3
	95%CI	-	-	-	-1.32、 5.58	-0.05、 6.85	-4.60、 2.04
	p 値	-	-	-	0.2233	0.0531	0.4466

10

20

30

40

50

【表 27-3】

パラメータ		サイロシ ビン 25mg (N=30)	サイロシ ビン 10mg (N=30)	プラセボ (N=29)	サイロシ ビン 25mg- プラセボ	サイロシ ビン 10mg- プラセボ	サイロシ ビン 25mg- 10mg
84 日目	n	27	30	23	-	-	-
	平均	-0.9	0.1	-3.3	2.4	3.4	-1.0
	95%CI	-	-	-	-1.16、 6.06	-0.16、 6.97	-4.34、 2.44
	p 値	-	-	-	0.1803	0.0613	0.5785
SVO タイプ							
7 日目	n	29	30	26	-	-	-
	平均	0.1	0.1	-0.0	0.1	0.1	-0.0
	95%CI	-	-	-	-0.11、 0.24	-0.07、 0.28	-0.21、 0.13
	p 値	-	-	-	0.4551	0.2460	0.6630
84 日目	n	27	30	23	-	-	-
	平均	0.0	0.1	-0.0	0.1	0.1	-0.0
	95%CI	-	-	-	-0.10、 0.24	-0.06、 0.28	-0.20、 0.12
	p 値	-	-	-	0.4321	0.1993	0.5994
TEQ							
7 日目	n	29	30	26	-	-	-
	平均	0.0	-0.1	-0.1	0.2	0.1	0.1
	95%CI	-	-	-	-0.08、 0.38	-0.16、 0.31	-0.14、 0.30
	p 値	-	-	-	0.2004	0.5425	0.4846
84 日目	n	26	30	23	-	-	-
	平均	-0.0	-0.1	-0.2	0.1	0.1	0.0
	95%CI	-	-	-	0.13、0.36	-0.15、 0.34	-0.21、 0.25
	p 値	-	-	-	0.3420	0.4403	0.8454

注記：ベースラインスコアからの変化を従属変数とするMMRM分析からのLS平均及びp値。モデルは、処置、来院、FPE、及び処置×来院相互作用の固定効果、繰り返し因子としての来院、ランダム効果としての被験者、及び共変量としてのベースラインスコアを有する。

略語：CI＝信頼区間、FPE＝以前のサイロシビン経験、LS＝最小二乗、MMRM＝反復測定のための混合モデル、N＝無作為化されたすべての被験者、n＝処置後の評価を有する被験者、PET＝絵画共感性テスト、RMET＝目から心を読むテスト、SSR＝社会的責任スケール、SVO＝社会的価値志向性、TEQ＝Telegen吸収質問票。

【1057】

PET、RMET、SSR、SVO、またはTEQのいずれの時点でも、サイロシビン群とプラセボのいずれにも差はなかった。PETスコアの減少は、7日目及び84日目の両方で25mgのサイロシビンよりも10mgのサイロシビンでより大きかったが、サイロシビン群とプラセボとの間で差は検出されなかった（すべての $p > 0.05$ ）。

【1058】

神経症的傾向外向性開放性－5因子インベントリ（NEO－FFI）及び症状チェックリスト－90項目（SCL－90）を、実施した。NEO－FFI及びSCL－90のベースラインスコアからの変化に適用されたMMRMの詳細を、以下の表28に提供する。

【表 28-1】

表 28 : MMRMモデルからのF検定 : NEO-FFI 及び SCL-90

パラメータ	情報源	DF	分母 DF	F 値	P 値
NEO-神経症的傾向	ベースラインスコア	1	76.979208	5.74	0.0190
	FPE	1	77.840113	0.93	0.3383
	処置	2	77.617527	0.25	0.7790
	来院	1	73.682482	7.74	0.0068
	処置×来院	2	73.686883	0.68	0.5082
NEO-外向性	ベースラインスコア	1	78.374755	14.95	0.0002
	FPE	1	78.343718	0.96	0.3292
	処置	2	78.626820	0.02	0.9845
	来院	1	73.855914	4.63	0.0348
	処置×来院	2	73.862965	0.81	0.4477
NEO-開放性	ベースラインスコア	1	74.806595	6.32	0.0141
	FPE	1	77.275373	0.00	0.9549
	処置	2	76.498330	1.41	0.2503
	来院	1	74.250319	0.24	0.6261
	処置×来院	2	74.270107	0.61	0.5446
NEO 協調性	ベースラインスコア	1	78.147167	5.13	0.0263
	FPE	1	78.408944	0.40	0.5292
	処置	2	78.501462	0.37	0.6886
	来院	1	73.826719	5.46	0.0221
	処置×来院	2	73.845054	0.29	0.7497
NEO 誠実性	ベースラインスコア	1	77.124423	4.82	0.0312
	FPE	1	77.786049	1.86	0.1764
	処置	2	76.183832	1.12	0.3301
	来院	1	74.486641	4.14	0.0454
	処置×来院	2	74.477293	0.56	0.5741
SCL-90-身体性	ベースラインスコア	1	79.868863	0.55	0.4613
	FPE	1	80.705565	1.49	0.2256
	処置	2	81.464446	0.34	0.7150
	来院	1	78.071807	0.94	0.3357
	処置×来院	2	78.070370	0.42	0.6559

10

20

30

40

50

【表 28-2】

パラメータ	情報源	DF	分母 DF	F 値	P 値
SCL-90 強迫性障害	ベースラインスコア	1	80.547228	14.11	0.0003
	FPE	1	82.484967	3.28	0.0736
	処置	2	81.559194	0.59	0.5556
	来院	1	80.073966	0.33	0.5691
	処置×来院	2	80.064909	0.42	0.6554
SCL-90 対人感度	ベースラインスコア	1	80.121543	3.70	0.0580
	FPE	1	80.874433	3.13	0.0807
	処置	2	82.579702	0.30	0.7403
	来院	1	77.993603	1.43	0.2350
	処置×来院	2	77.991778	0.28	0.7566
SCL-90 うつ病	ベースラインスコア	1	80.197894	2.91	0.0918
	FPE	1	80.342361	1.84	0.1784
	処置	2	81.303470	0.07	0.9345
	来院	1	77.391519	0.31	0.5802
	処置×来院	2	77.389587	0.06	0.9420
SCL-90 不安	ベースラインスコア	1	80.428114	12.64	0.0006
	FPE	1	81.212552	0.15	0.7015
	処置	2	82.662941	0.18	0.8352
	来院	1	78.366882	0.13	0.7161
	処置×来院	2	78.359701	0.13	0.8758
SCL-90 怒りの敵意	ベースラインスコア	1	79.979660	54.73	<0.0001
	FPE	1	79.997333	0.83	0.3636
	処置	2	76.243037	0.22	0.8001
	来院	1	76.998093	3.73	0.0571
	処置×来院	2	76.998109	0.66	0.5194
SCL-90 恐怖症性不安	ベースラインスコア	1	80.002443	72.72	<0.0001
	FPE	1	80.012526	1.66	0.2014
	処置	2	83.392134	0.25	0.7801
	来院	1	77.011834	0.35	0.5541
	処置×来院	2	77.011930	0.11	0.9001

10

20

30

40

50

【表 28-3】

パラメータ	情報源	DF	分母 DF	F 値	P 値
SCL-90 妄想様観念	ベースラインスコア	1	82.462798	2.09	0.1525
	FPE	1	81.511417	3.38	0.0695
	処置	2	80.282457	1.35	0.2658
	来院	1	79.911612	1.70	0.1954
	処置×来院	2	79.848142	0.59	0.5550
SCL-90 精神病傾向	ベースラインスコア	1	79.993358	0.75	0.3887
	FPE	1	81.786131	0.93	0.3379
	処置	2	81.672000	0.18	0.8367
	来院	1	79.185707	0.18	0.6729
	処置×来院	2	79.178467	0.67	0.5153

注記：ベースラインスコアからの変化を従属変数とするMMRM分析からのF検定。モデルは、処置、来院、FPE、及び処置×来院相互作用の固定効果、繰り返し因子としての来院、ランダム効果としての被験者、及び共変量としてのベースラインスコアを有する。

略語：DF＝自由度、FPE＝以前のサイロシビン経験、MMRM＝反復測定のための混合モデル、NEO-FFI＝神経症外向性開放性－5因子インベントリ、SCL-90＝症状チェックリスト－90項目。

【1059】

各スケールにおける変化の最も強力な予測因子は、ベースライン値そのものであり、投与後の変化と正の相関があり、一方で、サイロシビンへの以前の曝露は、検出可能な効果を有しなかった。

【1060】

表29は、NEO-FFI及びSCL-90についてのベースラインスコアからの変化に基づくLS平均及び対合処置比較を提示する。

10

20

30

40

50

【表 29 - 1】

表 29 : NEO-F F I 及び S C L - 9 0 の結果の要約 - 7 日目及び 8 4 日目のベースラインからの変化

パラメータ	サイロシビン 25mg (N=30)	サイロシビン 10mg (N=30)	プラセボ (N=29)	サイロシビン 25mg- プラセボ	サイロシビン 10mg- プラセボ	サイロシ ビン (25mg- 10mg)
NEO 神経症的傾向						
7 日 目	n	28	28	26	-	-
	平均	0.2	0.2	0.4	0.2	-0.2
	95%CI	-	-	-	-2.31、1.96	-2.28、1.93
	p 値	-	-	-	0.8714	0.8701
84 日 目	n	26	27	22	-	-
	平均	0.8	2.1	1.8	-1.0	0.3
	95%CI	-	-	-	-3.56、1.60	-2.24、2.83
	p 値	-	-	-	0.4512	0.8152
NEO 外向性						
7 日 目	n	28	28	26	-	-
	平均	0.3	0.3	-0.1	0.5	0.4
	95%CI	-	-	-	-1.19、2.10	-1.28、2.06
	p 値	-	-	-	0.5848	0.6411
84 日 目	n	26	27	22	-	-
	平均	-0.7	-0.9	-0.2	-0.5	-0.7
	95%CI	-	-	-	-2.52、1.55	-2.70、1.39
	p 値	-	-	-	0.6383	0.5255
NEO 開放性						
7 日 目	n	28	28	26	-	-
	平均	0.4	0.3	-0.8	1.2	1.1
	95%CI	-	-	-	-0.25、2.71	-0.37、2.59
	p 値	-	-	-	0.1030	0.1405
84 日 目	n	26	27	22	-	-
	平均	0.3	0.4	-0.7	0.4	1.1
	95%CI	-	-	-	-1.28、2.14	-0.60、2.79
	p 値	-	-	-	0.6190	0.2026

10

20

30

40

50

【表 29-2】

パラメータ		サイロシビン 25mg (N=30)	サイロシビン 10mg (N=30)	プラセボ (N=29)	サイロシビン 25mg- プラセボ	サイロシビン 10mg- プラセボ	サイロシ ビン (25mg- 10mg)
NEO 協調性							
7 日 目	n	28	30	26	-	-	-
	平均	0.1	-0.2	0.2	-0.1	-0.4	0.4
	95%CI	-	-	-	-1.50、1.31	-1.89、0.99	-1.04、 1.75
	p 値	-	-	-	0.8963	0.5355	0.6115
84 日 目	n	26	27	22	-	-	-
	平均	-0.9	-0.9	-0.2	-0.7	-0.8	0.1
	95%CI	-	-	-	-2.37、1.03	-2.47、0.97	-1.56、 1.72
	p 値	-	-	-	0.4339	0.3873	0.9242
NEO 誠実性							
7 日 目	n	28	28	26	-	-	-
	平均	0.1	-0.1	-0.6	0.7	0.4	0.3
	95%CI	-	-	-	-0.91、2.34	-1.20、2.10	-1.34、 1.86
	p 値	-	-	-	0.3855	0.5892	0.7446
84 日 目	n	26	27	22	-	-	-
	平均	-0.1	-1.3	-1.5	1.4	0.2	1.2
	95%CI	-	-	-	-0.40、3.20	-1.56、2.05	-0.56、 2.88
	p 値	-	-	-	0.1243	0.7873	0.1844
SCL-90-身体性							
7 日 目	n	29	30	26	-	-	-
	平均	0.1	0.1	-0.0	0.1	0.1	-0.0
	95%CI	-	-	-	-0.06、0.17	-0.06、0.18	-0.12、 0.11
	p 値	-	-	-	0.3299	0.3277	0.9794
84 日 目	n	27	30	23	-	-	-
	平均	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	95%CI	-	-	-	-0.10、0.18	-0.13、0.15	-0.11、 0.16
	p 値	-	-	-	0.6109	0.9229	0.6672

10

20

30

40

50

【表 29-3】

パラメータ		サイロシビン 25mg (N=30)	サイロシビン 10mg (N=30)	プラセボ (N=29)	サイロシビン 25mg- プラセボ	サイロシビン 10mg- プラセボ	サイロシ ビン (25mg- 10mg)
SCL-90 強迫性							
7 日 目	n	29	30	26	-	-	-
	平均	-0.1	-0.1	-0.2	0.1	0.1	-0.0
	95%CI	-	-	-	-0.09、0.28	-0.09、0.29	-0.18、 0.18
	p 値	-	-	-	0.3052	0.3049	0.9908
84 日 目	n	27	30	23	-	-	-
	平均	-0.1	-0.0	-0.1	0.0	0.1	-0.1
	95%CI	-	-	-	-0.17、0.21	-0.11、0.28	-0.25、 0.12
	p 値	-	-	-	0.8118	0.3756	0.4944
SCL-90 対人感受性							
7 日 目	n	29	30	26	-	-	-
	平均	0.0	-0.0	0.0	0.0	-0.0	0.1
	95%CI	-	-	-	-0.11、0.15	-0.17、0.09	-0.07、 0.18
	p 値	-	-	-	0.8110	0.5479	0.3802
84 日 目	n	27	30	23	-	-	-
	平均	0.0	0.0	0.1	-0.0	-0.1	0.0
	95%CI	-	-	-	-0.21、0.13	-0.23、0.11	-0.14、 0.18
	p 値	-	-	-	0.6592	0.4992	0.8067
SCL-90 うつ							
7 日 目	n	29	30	26	-	-	-
	平均	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-0.0
	95%CI	-	-	-	-0.17、0.21	-0.17、0.22	-0.19、 0.18
	p 値	-	-	-	0.8566	0.7878	0.9259
84 日 目	n	27	30	23	-	-	-
	平均	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
	95%CI	-	-	-	0.18、0.28	-0.19、0.27	-0.21、 0.23
	p 値	-	-	-	0.6964	0.7395	0.9501

10

20

30

40

50

【表 29 - 4】

パラメータ		サイロシビン 25mg (N=30)	サイロシビン 10mg (N=30)	プラセボ (N=29)	サイロシビン 25mg- プラセボ	サイロシビン 10mg- プラセボ	サイロシ ビン (25mg- 10mg)
SCL-90 不安							
7 日 目	n	29	30	26	-	-	-
	平均	-0.0	-0.0	-0.0	0.0	-0.0	0.0
	95%CI	-	-	-	-0.12、0.11	-0.14、0.10	-0.10、 0.13
	p 値	-	-	-	0.9312	0.7178	0.7739
84 日 目	n	27	30	23	-	-	-
	平均	-0.0	-0.0	0.0	-0.0	-0.1	0.0
	95%CI	-	-	-	-0.23、0.13	-0.23、0.13	-0.17、 0.17
	p 値	-	-	-	0.5904	0.5588	0.9674
SCL-90 怒りの敵意							
7 日 目	n	29	30	26	-	-	-
	平均	-0.0	-0.0	0.0	-0.0	-0.0	0.0
	95%CI	-	-	-	-0.09、0.07	-0.13、0.03	-0.04、 0.11
	p 値	-	-	-	0.7591	0.2564	0.3847
84 日 目	n	27	30	23	-	-	-
	平均	0.0	0.0	0.0	-0.0	-0.0	-0.0
	95%CI	-	-	-	-0.16、0.09	-0.14、0.11	-0.14、 0.10
	p 値	-	-	-	0.5890	0.8112	0.7495
SCL-90 恐怖症性不安							
7 日 目	n	29	30	26	-	-	-
	平均	0.0	-0.0	0.0	0.0	-0.0	0.0
	95%CI	-	-	-	-0.03、0.04	-0.05、0.03	-0.02、 0.05
	p 値	-	-	-	0.7815	0.5556	0.3647
84 日 目	n	27	30	23	-	-	-
	平均	0.0	0.0	0.0	0.0	-0.0	0.0
	95%CI	-	-	-	0.04、0.07	-0.06、0.05	-0.04、 0.06
	p 値	-	-	-	0.7081	0.9499	0.6450

10

20

30

40

50

【表 29-5】

パラメータ		サイロシビン 25mg (N=30)	サイロシビン 10mg (N=30)	プラセボ (N=29)	サイロシビン 25mg- プラセボ	サイロシビン 10mg- プラセボ	サイロシ ビン (25mg- 10mg)
SCL-90 妄想様観念							
7 日 目	n	29	30	26	-	-	-
	平均	0.1	-0.0	-0.0	0.1	0.0	0.1
	95%CI	-	-	-	-0.02、0.23	-0.09、0.17	-0.06、 0.19
	p 値	-	-	-	0.1016	0.5489	0.2800
84 日 目	n	27	30	23	-	-	-
	平均	0.1	0.1	-0.0	0.1	0.1	0.0
	95%CI	-	-	-	-0.05、0.18	-0.05、0.18	-0.11、 0.11
	p 値	-	-	-	0.2543	0.2863	0.9363
SCL-90 精神病傾向							
7 日 目	n	29	30	26	-	-	-
	平均	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	95%CI	-	-	-	-0.07、0.08	-0.07、0.07	-0.06、 0.08
	p 値	-	-	-	0.8196	0.9812	0.8302
84 日 目	n	27	30	23	-	-	-
	平均	0.0	-0.0	0.0	-0.0	-0.0	0.0
	95%CI	-	-	-	-0.08、0.07	-0.11、0.04	-0.05、 0.10
	p 値	-	-	-	0.8823	0.3851	0.4476

注記：処置、来院、FPE、及び来院相互作用項による処置の固定効果を有し、繰り返し因子としての来院、ランダム効果としての被験者、及び共変量としてのベースラインスコアを有するMMRMからのLS平均及びp値。

略語：CI＝信頼区間、DF＝自由度、FPE＝以前のサイロシビン経験、LS＝最小二乗、MMRM＝反復測定のための混合モデル、N＝無作為化されたすべての被験者、n＝処置後の評価を有する被験者、NEOFI＝神経症的傾向外向性開放性－5因子インベントリ、SCL-90＝症状チェックリスト－90項目。

【1061】

表 30 は、治験薬投与後 7 日目及び 84 日目に測定された LCI パラメータに適用された MMRM モデルの結果を要約する。

10

20

30

40

50

【表 3 0】

表 3 0 : MMRMモデルからのF検定 : L C I 評価基準

パラメータ	情報源	DF	分母 DF	F 値	P 値
LCI-絶対的な変化	FPE	1	82.799713	0.04	0.8352
	処置	2	82.605786	12.69	<0.0001
	来院	1	78.162909	0.31	0.5765
	処置×来院	2	78.054268	0.40	0.6740
LCI 生命への感謝	FPE	1	82.909504	0.33	0.5661
	処置	2	82.198916	12.35	<0.0001
	来院	1	79.332039	0.02	0.8767
	処置×来院	2	79.170548	0.17	0.8464
LCI 自己受容	FPE	1	83.843514	0.03	0.8521
	処置	2	83.332333	23.73	<0.0001
	来院	1	81.020342	0.66	0.4199
	処置×来院	2	80.834117	0.98	0.3791
LCI 他者に対する懸念	FPE	1	83.730773	0.01	0.9302
	処置	2	82.680005	7.95	0.0007
	来院	1	80.322544	0.33	0.5660
	処置×来院	2	80.155567	0.42	0.6578
LCI 世俗的な達成に対する懸念	FPE	1	82.629869	1.17	0.2826
	処置	2	83.456184	3.78	0.0269
	来院	1	77.542669	0.67	0.4161
	処置×来院	2	77.464305	0.75	0.4750
LCI 社会的な懸念	FPE	1	82.874879	0.63	0.4297
	処置	2	83.174991	2.06	0.1334
	来院	1	78.231885	1.02	0.3167
	処置×来院	2	78.123691	0.21	0.8137
LCI 意味の探求	FPE	1	81.846606	0.04	0.8448
	処置	2	82.365281	6.71	0.0020
	来院	1	76.551800	0.36	0.5495
	処置×来院	2	76.488228	0.11	0.8952
LCI 霊性	FPE	1	83.145868	0.09	0.7617
	処置	2	82.820446	5.08	0.0083
	来院	1	79.406353	0.03	0.8635
	処置×来院	2	79.252439	0.44	0.6459
LCI 宗教性	FPE	1	83.221381	0.00	0.9560
	処置	2	81.343523	0.71	0.4966
	来院	1	79.127237	0.01	0.9113
	処置×来院	2	78.990086	0.01	0.9922
パラメータ	情報源	DF	分母 DF	F 値	P 値
LCI 死に対する正しい理解	FPE	1	83.009544	0.24	0.6288
	処置	2	83.554368	2.48	0.0897
	来院	1	78.314013	3.04	0.0853
	処置×来院	2	78.209655	0.54	0.5853

情報源 : 感情処理表 1 4 . 8 . 2 . 8

注記 : 転帰スコアを従属変数とするMMRMからのF検定。モデルは、処置、来院、F P E、及び来院相互作用による処置、繰り返し因子としての来院、及びランダム効果としての被験者に対する固定効果を有する。

略語 : D F = 自由度、F P E = 以前のサイロシビン経験、MMRM = 反復測定のための混合モデル、L C I = ラインチェンジインベントリ。

【1 0 6 2】

処置の全体的な効果は、社会的懸念、宗教性、及び死に対する正しい感謝を除くすべての L C I ドメインに対して見出された。いずれの場合も処置×来院相互作用は見出されず、処置効果が時間にわたって一貫していることを示した。時間及び以前のサイロシビンの使用は、このスケールに明らかな影響を及ぼさなかった。

【1 0 6 3】

L S 平均及び L C I スケールの各ドメインについての一対の処置比較を、以下の表 3 1 に要約する。

10

20

30

40

50

【表 3 1 - 1】

表 3 1 : 7 日目及び 8 4 日目の L C I 結果の要約

パラメータ		サイロシ ビン 25mg (N=30)	サイロシ ビン 10mg (N=30)	プラセボ (N=29)	サイロシ ビン 25mg- プラセボ	サイロシ ビン 10mg- プラセボ	サイロシビ ン (25mg-10mg)
LCI-絶対的な変化							
7 日 目	n	29	30	26	-	-	-
	平均	0.4	0.5	0.1	0.3	0.4	-0.1
	95%CI	-	-	-	0.14、0.48	0.20、0.55	-0.23、0.11
	p 値	-	-	-	0.0007	<0.0001	0.4723
84 日 目	n	27	30	21	-	-	-
	平均	0.5	0.5	0.1	0.4	0.4	-0.0
	95%CI	-	-	-	0.19、0.55	0.21、0.56	-0.19、0.15
	p 値	-	-	-	<0.0001	<0.0001	0.8393
LCI 生命への感謝							
7 日 目	n	29	30	26	-	-	-
	平均	0.6	0.8	0.2	0.5	0.6	-0.2
	95%CI	-	-	-	0.16、0.74	0.31、0.90	-0.44、0.13
	p 値	-	-	-	0.0028	<0.0001	0.2762
84 日 目	N	27	30	21	-	-	-
	平均	0.7	0.8	0.2	0.5	0.6	-0.1
	95%CI	-	-	-	0.24、0.79	0.35、0.90	-0.37、0.15
	p 値	-	-	-	0.0003	<0.0001	0.4037
LCI 自己受容							
7 日 目	N	29	30	26	-	-	-
	平均	0.6	0.8	0.1	0.5	0.7	-0.1
	95%CI	-	-	-	0.32、0.75	0.45、0.88	-0.35、0.07
	p 値	-	-	-	<0.0001	<0.0001	0.1938
84 日 目	N	27	30	21	-	-	-
	平均	0.6	0.6	0.1	0.5	0.5	0.0
	95%CI	-	-	-	0.28、0.76	0.26、0.75	-0.21、0.24
	p 値	-	-	-	<0.0001	<0.0001	0.8961
LCI 他者に対する懸念							
7 日 目	n	29	30	26	-	-	-
	平均	0.6	0.5	0.1	0.4	0.4	0.0
	95%CI	-	-	-	0.15、0.71	0.11、0.67	-0.23、0.31
	p 値	-	-	-	0.0034	0.0075	0.7864

10

20

30

40

50

【表 3 1 - 2】

パラメータ		サイロシ ビン 25mg (N=30)	サイロシ ビン 10mg (N=30)	プラセボ (N=29)	サイロシ ビン 25mg- プラセボ	サイロシ ビン 10mg- プラセボ	サイロシビ ン (25mg-10mg)
84 日 目	n	27	30	21	-	-	-
	平均	0.7	0.5	0.1	0.5	0.4	0.1
	95%CI	-	-	-	0.25、0.77	0.12、0.64	-0.12、0.37
	p 値	-	-	-	0.0002	0.0046	0.3046
LCI 世俗的な達成に対する懸念							
7 日 目	n	29	30	26	-	-	-
	平均	-0.2	-0.2	-0.0	-0.1	-0.2	0.1
	95%CI	-	-	-	-0.31、0.02	-0.37、 -0.03	-0.11、0.22
	p 値	-	-	-	0.0908	0.0197	0.4818
84 日 目	n	27	30	21	-	-	-
	平均	-0.1	-0.2	0.0	-0.1	-0.2	0.1
	95%CI	-	-	-	-0.29、0.09	-0.44、 -0.06	-0.03、0.33
	p 値	-	-	-	0.3069	0.0118	0.1050
LCI 社会的な懸念							
7 日 目	n	29	30	26	-	-	-
	平均	0.2	0.2	0.1	0.2	0.1	0.1
	95%CI	-	-	-	0.01、0.33	-0.05、0.27	-0.10、0.22
	p 値	-	-	-	0.0412	0.1915	0.4428
84 日 目	n	27	30	21	-	-	-
	平均	0.2	0.2	0.1	0.1	0.1	0.0
	95%CI	-	-	-	-0.06、0.32	-0.07、0.32	-0.17、0.19
	p 値	-	-	-	0.1741	0.1952	0.9365
LCI 意味の探求							
7 日 目	n	29	30	26			
	平均	0.5	0.5	0.1	0.4	0.4	0.0
	95%CI	-	-	-	0.16、0.64	0.15、0.64	-0.23、0.24
	p 値	-	-	-	0.0015	0.0018	0.9737
84 日 目	n	27	30	21			
	平均	0.5	0.5	0.1	0.4	0.4	-0.0
	95%CI	-	-	-	0.07、0.63	0.11、0.66	-0.30、0.23
	p 値	-	-	-	0.0139	0.0070	0.7956

10

20

30

40

50

【表 3 1 - 3】

パラメータ		サイロシ ビン 25mg (N=30)	サイロシ ビン 10mg (N=30)	プラセボ (N=29)	サイロシ ビン 25mg- プラセボ	サイロシ ビン 10mg- プラセボ	サイロシビ ン (25mg-10mg)
LCI 霊性							
7 日 目	n	29	30	26	-	-	-
	平均	0.4	0.5	0.2	0.2	0.3	-0.1
	95%CI	-	-	-	-0.03、0.51	0.05、0.59	-0.34、0.18
	p 値	-	-	-	0.0789	0.0204	0.5318
84 日 目	n	27	30	21	-	-	-
	平均	0.5	0.5	0.1	0.4	0.4	-0.0
	95%CI	-	-	-	0.09、0.65	0.12、0.68	-0.29、0.23
	p 値	-	-	-	0.0105	0.0052	0.7985
LCI 宗教性							
7 日 目	n	29	30	26	-	-	-
	平均	0.0	-0.0	0.0	0.0	-0.1	0.1
	95%CI	-	-	-	-0.09、0.15	-0.17、0.07	-0.04、0.19
	p 値	-	-	-	0.6789	0.4061	0.1991
84 日 目	n	27	30	21	-	-	-
	平均	0.0	-0.0	-0.0	0.0	-0.0	0.1
	95%CI	-	-	-	-0.19、0.24	-0.25、0.17	-0.13、0.26
	p 値	-	-	-	0.8056	0.7212	0.5143
LCI 死に対する正しい理解							
7 日 目	n	29	30	26	-	-	-
	平均	0.1	0.2	0.0	0.1	0.1	-0.0
	95%CI	-	-	-	-0.06、0.25	-0.03、0.28	-0.17、0.13
	p 値	-	-	-	0.2163	0.1265	0.7511
84 日 目	n	27	30	21	-	-	-
	平均	0.3	0.2	0.1	0.2	0.2	0.0
	95%CI	-	-	-	-0.01、0.45	-0.05、0.40	-0.17、0.25
	p 値	-	-	-	0.0597	0.1190	0.7010

注記：転帰スコアを従属変数とするMMRMからのLS平均及びp値。モデルは、処置、来院、FPE、及び来院相互作用による処置、繰り返し因子としての来院、及びランダム効果としての被験者に対する固定効果を有する。略語：CI＝信頼区間、FPE＝以前のサイロシビン経験、LCI＝ラインチェンジインベントリ、LS＝最小二乗、MMRM＝反復測定のための混合モデル、N＝無作為化されたすべての被験者、n＝処置後の評価を有する被験者。

【1064】

各サイロシビン投与群は、薬物投与後7日目及び84日目の両方でプラセボ群と比較して、LCIにおいてより高い絶対的な変化を示した（ $p < 0.05$ ）。プラセボと比較した各サイロシビン用量の効果は、両方の時点でのほぼすべてのLCIドメイン、とりわけ、生命への感謝、自己受容、他者に対する懸念、及び意味の探求において、0.05未満であった。また、霊性、世俗的な達成に対する懸念、及び社会的な懸念についても好ましい傾向が観察された。しかしながら、宗教性及び死に対する正しい理解は、影響を受けていないように見えた。

【1065】

10

20

30

40

50

いずれの時点でも、サイロシビン用量効果間の差（10 mg 対 25 mg）は、いかなる LCIDメインに対しても統計学的に有意ではなかった。

【1066】

サイロシビンは、処置直後に評価されたプラセボと比較して、5D-ASCスケールの5つの主要な次元の各々に影響を及ぼした（ $p \leq 0.0001$ ）。用量間の差は、2例（自我消滅の恐怖及び聴覚変化）で観察され（ $p \leq 0.05$ ）、25 mg のサイロシビン群は、これらの各ドメインで10 mg のサイロシビン群よりも高いスコアを示した。5D-ASCスケールの11サブスコアはまた、各サイロシビン用量群とプラセボとの間の差も示した（ $p \leq 0.0001$ ）。サブスケールのうちの2つのみが、用量関係を示した。不安及び複雑なイメージの平均スコアは、25 mg 用量群では10 mg 用量群よりも高かった。

10

【1067】

25 mg 及び10 mg の用量の両方において、サイロシビンで治療した被験者は、LCIの絶対的な変化（ $p \leq 0.0007$ ）及びLCIDメインスコアにおいて、生命への感謝（ $p \leq 0.0028$ ）、自己受容（ $p < 0.0001$ ）、他者に対する懸念（ $P \leq 0.0075$ ）、及び意味の探求（ $p < 0.0139$ ）の増加を示した。これらの効果は、投与されたサイロシビン用量にかかわらず明らかであった。

【1068】

処置直後に測定されたPANASSスコアは、プラセボ処置された被験者に対する正の情動の低減を示したが、これは、サイロシビン群では観察されなかった（ $p < 0.03$ ）。10 mg 群（ $p = 0.0218$ ）及びプラセボ群（ $p = 0.0989$ ）のわずかな減少と比較して、25 mg のサイロシビン群では、PANASS負の情動が増加した。

20

【1069】

サイロシビンのいずれかの投与が、PET、RMET、SSR、SVO、またはTEQに短期的または長期的な効果を及ぼすことを示唆する一貫したまたは注目すべき傾向はなかった。同様に、サイロシビンは、7日目または84日目のいずれかでNEOFFIまたはSCL 90スケールの変化に対して検出可能な効果を有しなかった。

【1070】

健康なボランティアのこの試験集団（20歳から59歳までの選択基準）では、この28日間の試験にわたるサイロシビン曝露の結果として、CANTABタスクの成績の改善または悪化の証拠はなかった。7日目には、探索的有効性結果に対する認知促進効果は、検出されなかった。

30

【1071】

CANTABグローバル複合スコアでは、7日目の10 mg のサイロシビン群の成績は、プラセボよりも悪かった（ $p < 0.05$ ）。しかしながら、この結果は、部分的には、プラセボ群による7日目のベースラインからの成績のより大きな改善に起因する。10 mg 群では、28日目に再びプラセボと同様のレベルまで成績が上昇し、プラセボと比較して、10 mg 用量の副作用は示唆されない。CANTAB認知性能結果は、10 mg または25 mg の単回用量のサイロシビンの投与の安全性及び忍容性を支持する。

【1072】

PALTEA（エピソード記憶）、SWMBE（作業記憶）、SWMS（実行機能及び計画）、RVPA（持続的注意）、及びグローバル認知複合の認知転帰測定のうちいずれにおいても来院-投与効果は観察されず、プラセボと10 mg 及び25 mg のサイロシビン用量群との間に一貫した差別的な成績変化はなかったことが示唆された。

40

【1073】

用量群のRVPA成績に対する全体的な主な効果（持続的注意の認知領域）がないにもかかわらず、28日目の10 mg 及び25 mg 群の両方でプラセボとのLS平均差があり（ $p < 0.05$ ）、28日目のプラセボと比較して、サイロシビン用量群の被験者のより良好な成績があることが示唆された。

【1074】

50

処置直後に測定された P A N A S スコアは、プラセボ処置された被験者に対する正の情動の低減を示したが、これは、サイロシビン群では観察されなかった ($p < 0.03$)。10 mg 群 ($p = 0.0218$) 及びプラセボ群 ($p = 0.0989$) のわずかな減少と比較して、25 mg のサイロシビン群では、P A N A S 負の情動が増加した。

【1075】

探索的有効性転帰測定値 E R T P C (感情認識)、O T S P S F C (実行機能、計画及び作業記憶)、または I E D Y E R T (ルール取得及び逆転、注意の柔軟性) について、7 日目で、10 mg のサイロシビン、25 mg のサイロシビン及びプラセボ群間で有意差は観察されなかった。

【1076】

実施例 4：サイロシビンとベンゾジアゼピンの同時投与

以下の実施例は、健康なボランティアにおける急性サイロシビン経験に対する、ベンゾジアゼピン類であるアルプラゾラムの低用量及び高用量の効果を判定するための試験の詳細を提供し、不安を制御するためのベンゾジアゼピンの使用のための根拠を提供し、将来の用量及び薬物選択を知らせるために使用され得る。この試験はまた、主観的 (11D-ASC) 及び神経学的 (fMRI) を含む、GABA 性操作の影響を受けるサイケデリック経験の次元を示し、どの側面が治療上重要であるかの理解を深めるのに役立てることを求める。

【1077】

第 1 の投与セッションでは、 $t = 0$ で、 $315 \mu\text{g} / \text{kg}$ のサイロシビン (PSI) を、健康なサイケデリック未経験被験者 (すなわち、被験者は、これまでにサイケデリック薬物を服用した経験がない) に投与する。約 4 週間後、被験者は、第 2 の投与セッションに参加する。第 2 の投与セッションでは、 $315 \mu\text{g} / \text{kg}$ のサイロシビン、(a) プラセボ (PSI + PLA)、(2) 0.25 mg のアルプラゾラム (PSI + 0.25 mg)、または (3) 1 mg のアルプラゾラム (PSI + 1 mg) のいずれかと、 $t = 0$ で被験者に同時投与する。

【1078】

両方の投与セッションにおいて、被験者がサイケデリックな経験を始めた後、被験者は、約 20 分ごとに患者の経験の強度、至福感、及び不安の主観的な評価を提供するように求められる。交感神経シミュレーションの生理学的測定を、 $t = 2 \sim 3$ 時間で測定する。 $t = 7$ 時間で、11D-ASC (11 次元変性意識状態)、P A N A S (正及び負の情動スケジュール)、E D I (自我消滅インベントリ)、及び血液コルチゾールを評価する。幸せに対する長期的な効果も、心理的経験が終了した後に評価される。

【1079】

機能的 mMRI (fMRI) もまた、これらの被験者における低用量及び高用量アルプラゾラムの効果を測定するために使用される。各群の個人 (PSI + PLA、PSA + 0.25 mg、PSI + 1 mg) は、経験のピーク時に静止状態 fMRI スキャンのために無作為化される。恐怖、パニック、及び不安に関連する脳領域を調べる。以下の比較を実施する：(PSI + PLA) 対 (PSI + 0.25) mg 対 (PSI + 1 mg)。恐怖領域での活性化は、サイケデリック状態の他の神経系の相関と比べて不釣り合いに減少すると仮定される。

【1080】

実施例 5：サイロシビンとベンゾジアゼピン類の同時投与

以下の実施例 5 A 及び 5 B は、健康なボランティアにおける急性サイロシビン経験に対する低用量及び高用量ベンゾジアゼピン類 (例えば、アルプラゾラムまたはジアゼパム) の効果を判定するために使用される試験の詳細を提供する。これらの試験の目的は、サイケデリック不安を制御するためにベンゾジアゼピン類を使用するための根拠を提供することであり、将来の用量及び薬剤選択の情報を与えるために使用され得る。この試験はまた、主観的 (11D-ASC) 及び神経学的 (fMRI) を含む、GABA 性操作の影響を受けるサイケデリック経験の次元を示し、どの側面が治療上重要であるかの理解を深めるの

10

20

30

40

50

に役立てることを求める。

【1081】

実施例5A：アルプラゾラム

第1の投与セッションでは、 $t = 0$ で、 $315 \mu\text{g} / \text{kg}$ のサイロシビン（PSI）を、健常なサイケデリック未経験被験者（すなわち、被験者は、これまでにサイケデリック薬物を服用した経験がない）に、非盲検方式で投与する。

【1082】

約4週間後、被験者は、第2の投与セッションに参加する。第2の投与セッションでは、 $315 \mu\text{g} / \text{kg}$ のサイロシビンを、（a）プラセボ（PSI+PLA）、（2） 0.25mg のアルプラゾラム（PSI+ 0.25mg ）、または（3） 1mg のアルプラゾラム（PSI+ 1mg ）のいずれかと、 $t = 0$ で被験者に同時投与する。

10

【1083】

両方の投与セッションにおいて、被験者がサイケデリックな経験を始めた後、被験者は、約20分ごとに患者の経験の強度、至福感、及び不安の主観的な評価を提供するように求められる。交感神経シミュレーションの生理学的測定を、 $t = 2 \sim 3$ 時間で測定する。 $t = 7$ 時間で、11D-ASC（11次元変性意識状態）、PANAS（正及び負の情動スケジュール）、EDI（自我消滅インベントリ）、及び血液コルチゾールを評価する。幸せに対する長期的な効果も、心理的経験が終了した後に評価される。

【1084】

機能的mMRI（fMRI）もまた、これらの被験者における低用量及び高用量アルプラゾラムの効果を測定するために使用される。各群の個人（PSI+PLA、PSA+ 0.25mg 、PSI+ 1mg ）は、経験のピーク時に静止状態fMRIスキャンのために無作為化される。恐怖、パニック、及び不安に関連する脳領域を調べる。以下の比較を実施する：（PSI+PLA）対（PSI+ 0.25 ） mg 対（PSI+ 1mg ）。恐怖領域での活性化は、アルプラゾラムの同時投与により、サイケデリック状態の他の神経系の相関と比べて不釣り合いに減少すると仮定される。

20

【1085】

実施例5B：ジアゼパム

第1の投与セッションでは、 $t = 0$ で： 25mg のサイロシビン（PSI）を、健常なサイケデリック未経験被験者に非盲検方式で投与する。

30

【1086】

約4週間後、被験者は、第2の投与セッションに参加する。第2の投与セッションでは、 25mg のサイロシビンを、被験者に投与する。さらに、被験者には、（a）プラセボ（PSI+PLA）、（2） 2mg のジアゼパム（PSI+ 2mg ）、（3） 5mg のジアゼパム（PSI+ 5mg ）、（4）または 10mg のジアゼパム（PSI+ 10mg ）も、サイロシビンと同時にまたはサイケデリック経験のピーク時に投与する。

【1087】

両方の投与セッションでは、被験者がサイケデリックな経験を始めた後、被験者は、約15分ごとに被験者の経験の強度、至福感、及び不安の主観的な評価を提供するように求められる。心拍数、血圧、及び電気皮膚反応も、測定する。各セッション後、5D-ADC、PANAS、及び血中コルチゾールを、測定する。さらに、標準化された面接は、経験の質について話し合い、世論調査で見落とされ得るあらゆるコメントを得るために実施される。

40

【1088】

交感神経シミュレーションの生理学的測定は、 $t = 2 \sim 3$ 時間で測定する。 $t = 7$ 時間で、11D-ASC（11次元変性意識状態）、PANAS（正及び負の情動スケジュール）、EDI（自我消滅インベントリ）、及び血液コルチゾールを評価する。幸せに対する長期的な効果も、心理的経験が終了した後に評価される。

【1089】

機能的mMRI（fMRI）もまた、これらの被験者における低用量及び高用量ジアゼパ

50

ムの効果測定のために使用される。各群の個人（PSI+PLA、PSA+2mg、PSI+5mg、PSI+10mg）は、経験のピーク時に静止状態fMRIスキャンのために無作為化される。恐怖、パニック、及び不安に関連する脳領域を調べる。以下の比較を実施する：（PSI+PLA）対（PSI+2mg）対（PSI+5mg）対（PSI+10mg）。恐怖領域での活性化は、ジアゼパムの同時投与により、サイケデリック状態の他の神経系の相関と比べて不釣り合いに減少すると仮定される。

【1090】

実施例6：サイロシビンによる5-HT_{2A}受容体結合に対するアルプラゾラムの効果
以下の実施例は、アルプラゾラム誘発性の主観的経験の変化が、サイロシビン療法中の5-HT_{2A}占有率の変化に起因するかどうかを決定するために使用される試験の詳細を提供する。そうでない場合、サイロシビンの治療効果において重要であり得る下流の分子及び細胞効果は、ベンゾジアゼピンとの同時処置後に保存され得る。

10

【1091】

この試験では、[11C]CIMBI-36（選択的5-HT_{2A}受容体アゴニスト陽電子放出断層撮影（PET）放射性リガンド）を使用して、5-HT_{2A}結合がプラセボ対アルプラゾラムの影響を受けるかどうかを調査する。

【1092】

時間t=0で、被験者に、プラセボまたはアルプラゾラムのいずれかと組み合わせて、25mgのサイロシビン（PSI）を投与する。t=2時間で、被験者に、[11C]CIMBI-36のトレーサー量を投与する。t=2~3時間で、PETスキャンを実施し、5-HT_{2A}結合がいずれかの用量のアルプラゾラムの影響を受けるかどうかを判定する。

20

【1093】

この試験は、任意に、アルプラゾラムの代わりにジアゼパムを使用して実施され得る。

【1094】

実施例7：サイロシビンと5-HT_{2A}特異的アンタゴニストの同時投与

以下の実施例は、低用量及び高用量の、5-HT_{2A}特異的アンタゴニストであるケタンセリンの健康なボランティアにおける急性サイロシビン経験に対する効果を判定するために使用される試験の詳細を提供する。この試験の目的は、外傷性サイケデリック経験に関連する負の副作用を制御するために5-HT_{2A}特異的アンタゴニストを使用するための根拠を提供することであり、これは将来の用量及び薬剤選択を知らせるために使用され得る。この試験はまた、主観的（11D-ASC）及び神経学的（fMRI）を含む、GABA性操作の影響を受けるサイケデリック経験の次元を示し、どの側面が治療上重要であるかの理解を深めるのに役立てることを求める。

30

【1095】

第1の投与セッションでは、t=0で、315µg/kgのサイロシビン（PSI）を、健康なサイケデリック未経験被験者（すなわち、被験者は、これまでにサイケデリック薬物を服用した経験がない）に投与する。約4週間後、被験者は、第2の投与セッションに参加する。第2の投与セッションでは、315µg/kgのサイロシビン（PSI）を、（1）プラセボ（PSI+PLA）、（2）低用量ケタンセリン（PSI+LD）、または（3）高用量ケタンセリン（PSI+HD）のいずれかと、t=0で被験者に同時投与する。

40

【1096】

両方の投与セッションでは、被験者がサイケデリックな経験を始めた後、被験者は、約20分ごとに患者の経験の強度、至福感、及び不安の主観的な評価を提供するように求められる。交感神経シミュレーションの生理学的測定は、t=2~3時間で測定する。t=7時間で、11D-ASC（11次元変性意識状態）、PANAS（正及び負の情動スケジュール）、EDI（自我消滅インベントリ）、及び血液コルチゾールを評価する。幸福度に対する長期的な効果も、心理的経験が終了した後に評価される。

【1097】

機能的mMRI（fMRI）もまた、これらの被験者における低用量及び高用量ケタンセ

50

リンの効果を測定するために使用される。各群の個人（P S I + P L A、P S A + L D、P S I + H D）は、経験のピーク時に静止状態 f M R I スキャンのために無作為化される。恐怖、パニック、及び不安に関連する脳領域を調べる。以下の比較を実施する：（P S I + P L A）対（P S I + L D）対（P S I + H D）。恐怖領域での活性化は、ケタンセリンの同時投与により、サイケデリック状態の他の神経系の相関と比べて不釣り合いに減少すると仮定される。

【1098】

実施例8：サイロシビンと5-H T 2 A 逆アゴニストの同時投与

以下の実施例は、低用量及び高用量の、5-H T 2 A 逆アゴニストである健康なボランティアにおける急性サイロシビン経験に対するピマバンセリンの効果を判定するために使用される試験の詳細を提供する。この試験の目的は、外傷性サイケデリック経験に関連する負の副作用を制御するために5-H T 2 A 逆アゴニストを使用するための根拠を提供することであり、これは将来の用量及び薬剤選択を知らせるために使用され得る。この試験はまた、主観的（11 D - A S C）及び神経学的（f M R I A）を含む、G A B A 性操作の影響を受けるサイケデリック経験の次元を示し、どの側面が治療上重要であるかの理解を深めるのに役立てることを求める。

【1099】

第1の投与セッションでは、 $t = 0$ で、 $315 \mu\text{g} / \text{kg}$ のサイロシビン（P S I）を、健康なサイケデリック未経験被験者（すなわち、被験者は、これまでにサイケデリック薬物を服用する経験がない）に投与する。約4週間後、被験者は、第2の投与セッションに参加する。第2の投与セッションでは、 $315 \mu\text{g} / \text{kg}$ のサイロシビン（1）プラセボ（P S I + P L A）、（2）低用量ピマバンセリン（P S I + L D）、または（3）高用量ピマバンセリン（P S I + H D）のいずれかと、 $t = 0$ で被験者に同時投与する。

【1100】

両方の投与セッションでは、被験者がサイケデリックな経験を始めた後、被験者は、約20分ごとに患者の経験の強度、至福感、及び不安の主観的な評価を提供するように求められる。交感神経シミュレーションの生理学的測定は、 $t = 2 \sim 3$ 時間で測定する。 $t = 7$ 時間で、11 D - A S C（11次元変性意識状態）、P A N A S（正及び負の情動スケジュール）、E D I（自我消滅インベントリ）、及び血液コルチゾールを評価する。幸せに対する長期的な効果も、心理的経験が終了した後に評価される。

【1101】

機能的m M R I（f M R I）もまた、これらの被験者における低用量及び高用量ピマバンセリンの効果を測定するために使用される。各群の個人（P S I + P L A、P S A + L D、P S I + H D）は、経験のピーク時に静止状態 f M R I スキャンのために無作為化される。恐怖、パニック、及び不安に関連する脳領域を調べる。以下の比較を実施する：（P S I + P L A）対（P S I + L D）対（P S I + H D）。恐怖領域での活性化は、ピマバンセリンの同時投与により、サイケデリック状態の他の神経系の相関と比べて不釣り合いに減少すると仮定される。

【1102】

実施例9：サイロシビンによる5-H T 2 A 受容体結合に対するピマバンセリンまたはケタンセリンの効果

以下の実施例は、ピマバンセリンまたはケタンセリンによって誘発されるサイロシビン療法中の主観的経験の変化が、5-H T 2 A 占有率の変化に起因するかどうかを決定するために使用される試験の詳細を提供する。そうでない場合、サイロシビンの治療効果において重要であり得る下流の分子及び細胞効果が、5-H T 2 A 特異的アンタゴニスト及び／または逆アゴニストとの同時処置後に保存され得る。

【1103】

この試験では、[11 C] C I M B I - 36（選択的5-H T 2 A 受容体アゴニスト陽電子放出断層撮影（P E T 放射性リガンド））を使用して、5-H T 2 A 結合がプラセボまたはピマバンセリンまたはケタンセリンの影響を受けるかどうかを比較調査する。

10

20

30

40

50

【1104】

時間 $t = 0$ で、被験者に、プラセボ、または低用量もしくは高用量のピマバンセリンもしくはケタンセリンのいずれかと組み合わせて、25 mg のサイロシビン (PSI) を投与する。 $t = 2$ 時間で、被験者に、【11C】CIMBI-36 のトレーサー量を投与する。 $t = 2 \sim 3$ 時間で、PET スキャンを実施し、5-HT_{2A} 結合がいずれかの用量のピマバンセリンもしくはケタンセリンの影響を受けるかどうかを判定する。

【1105】

実施例 10：不安、強迫性障害、摂食障害、及び片頭痛の病態生理に関連するマウスタンパク質発現レベルの変化を調査するインビボ試験

実験の設計：

この試験の目的は、サイロシビンの単回投与後の、Olink (登録商標) Proteomics によるマウス血漿試料中の 92 タンパク質の分析を概説することであった。マウス試料中のタンパク質の相対的定量を、ヒト血清及び血漿中で検出可能であることが知られている 92 個のバイオマーカーアッセイからなる Olink (登録商標) Mouse Exploratory Panel を使用して行った。パネル中の 92 個のタンパク質は、幅広い生物学的機能及び経路を包含する。

【1106】

この試験では、3 用量のサイロシビン (1、3、及び 10 mg / kg) ならびにビヒクル (0.9 % NaCl 溶液) を投与した。データを、サイロシビン及び／またはビヒクルの投与後の 3 つの時点 (1 時間、24 時間、及び 8 日) で収集した。1 群あたり 10 頭のマウス ($n = 10$ 、合計 120 の試料) があつた。血液試料を、マウスから採血した。40 μ L 超の各試料を、耐熱性の非タンパク質結合プラスチックで供給した。試料を、ドライアイスで出荷した。試料を、分析前に、Olink (登録商標) によって無作為化した。

【1107】

試料の分析における第 1 のステップは、免疫学的反応であつた。このステップを、インキュベーション混合物 (A 及び B プローブ、緩衝液及び内部対照を含有) の調製、ならびに 3 μ L のこれを 96 ウェル PCR (ポリメラーゼ連鎖反応) プレートのウェルに分配することによって実施した。各試料、すなわち、プールした血漿試料の複製、プレート間対照の 3 重のウェル、及び陰性対照 1 μ L を、この順序でプレートに移した。次いで、プレートを密封し、遠心分離し、4 $^{\circ}$ C で一晩インキュベートした。

【1108】

翌日、伸長及び増幅前の PCR 反応が行われた。近接伸長アッセイ混合物を、一晩インキュベーションプレート中の試料に直接添加し、各バイオマーカーについて独自の PCR 標的配列を生成する古典的な PCR 反応を実施した。その後、マイクロ流体リアルタイム PCR 器具 (Biomark HD、Fluidigm) を使用して、得られた DNA 配列を検出し、単一複製読み出しフォーマットで定量化した。簡単に述べると、Fluidigm からの集積流体回路 (IFC) に、左側にプライマー、右側に試料 (DNA 配列) を充填した。HX コントローラー器具は、qPCR を使用したタンパク質定量のために、IFC を Fluidigm バイオマークに移す前に、試料及びプライマーを IFC の中央部分に分配した。

【1109】

得られたデータは、RT-PCR ソフトウェアを使用して品質管理した。生成した Ct (サイクル閾値) 値を、ソフトウェアからエクスポートし、追加の品質管理及び正規化タンパク質発現 (NPX) 値の生成のために Olink (登録商標) NPX Manager にインポートした。

【1110】

アッセイパフォーマンスを、すべての Olink (登録商標) パネルに含まれる内部及び外部対照の測定によって評価した。4 つの内部対照 (2 つのインキュベーション対照、1 つの検出対照、及び 1 つの延長対照) を、等しいレベルですべての試料にスパイクし、反

10

20

30

40

50

応の各ステップを監視するために使用した。2つの外部対照（プレート間対照及び陰性対照）を、反応プレートの別個の列における3重の反応物に添加し、これらを使用して、プレートの変動を最小限に抑え（プレート間対照）、各アッセイの検出限界（LOD）を生成した（陰性対照）。

【1111】

各アッセイ実行は、QCが実行受け入れ基準内にあるときに受け入れられた（表32を参照）。

【表32】

属性	受け入れレベル
QCに合格しない試料の数	プレート上の試料の総数の1/6未満
インキュベーション対照1	標準偏差<0.2 NPX
インキュベーション対照2	標準偏差<0.2 NPX
検出対照	標準偏差<0.2 NPX

10

【1112】

インキュベーション対照2またはその特定の試料の検出対照のいずれかが、それぞれの内部対照のプレート中央値から ± 0.3 NPXを超えて逸脱した場合、試料は、品質管理に合格しなかった。

20

【1113】

OLink（登録商標）パネルからの結果を、FluidigmバイオマークからのCt値として生成した。次いで、Ct値を、OLink（登録商標）NPX Managerを使用して、正規化タンパク質発現（NPX）値に再計算した。タンパク質発現レベルの結果は、正規化タンパク質発現（NPX）、log2スケールにおける任意の単位で報告された。

【1114】

NPXを、以下のスキームに従って計算した：

1. 各試料を、伸長対照に対して正規化した。

$Ct_{\text{分析物}} - Ct_{\text{伸長対照}} = dCt_{\text{分析物}}$

30

2. 各アッセイを、対応するプレート間対照に対して正規化した。

$dCt_{\text{分析物}} - dCt_{\text{プレート間対照}} = ddCt_{\text{分析物}}$

3. 各アッセイは、高NPX値が高タンパク質発現レベルに対応するように、Ctに関して値を反転させる所定の補正係数を使用して調整した。

補正係数 $- ddCt_{\text{分析物}} = NPX_{\text{分析物}}$

【1115】

サイロシピンは、不安の病態生理に関与することが知られている様々な血漿タンパク質の変化を誘導した。Clns2n2発現レベルが、ナイーブマウスにおいて10mg/kgのサイロシピンの単回投与した24時間後に有意に低下した（図10）。10mg/kgのサイロシピンの投与から24時間後、Erbb4のタンパク質発現が増加した（図11）。

40

【1116】

サイロシピンは、OCDの病態生理に関与することが知られている様々な血漿タンパク質の変化を誘導した。10mg/kgのサイロシピンの投与から1時間後、グルカゴン（Gcg）のタンパク質発現が増加した（図12）。

【1117】

サイロシピンは、摂食障害の病態生理に関与することが知られている血漿タンパク質の変化を誘導した。10mg/kgのサイロシピンの投与から1時間後、グルカゴン（Gcg）のタンパク質発現が増加した（図12）。Cxc11発現レベルは、ナイーブマウスにおいて10mg/kgのサイロシピンの単回投与した8日後に有意に低下した（図13）

50

。

【1118】

サイロシピンは、片頭痛の病態生理に関与することが知られている血漿タンパク質の変化を誘導した。C x c l 1 発現レベルが、ナীবマウスにおいて10mg / kg のサイロシピンの単回投与した8日後に有意に低下した（図13）。A C V R L 1 発現レベルは、ナীবマウスにおいて10mg / kg のサイロシピンの単回投与した1時間後に有意に増加した（図14）。

【1119】

実施例11：インビボモデルにおけるガラス玉覆い隠し（MB）試験に対するサイロシピンの効果

この実施例では、ガラス玉覆い隠し（MB）試験を使用して、不安、強迫性障害、及び摂食障害に関連する反復または強迫行動に対するサイロシピン治療の効果を検討する。

【1120】

ガラス玉覆い隠し（MB）試験は、不安に関連する強迫行動を表す低侵襲的動物モデルである。齧歯類の先天的なステレオタイプな行動は、できるだけ多くのガラス玉を覆い隠すことである。この行動は、薬理学的操作または行動訓練なしに起こる。覆い隠されたガラス玉の数が多ければ、より高い強迫度を表す。マウスはまた、ガラス玉を避けない。これは、ガラス玉自体が動物にとって嫌悪的または恐怖を引き起こす特性を有していないことを示す。したがって、マウスにおけるMB行動は、抗強制特性を有する化合物を試験するために使用することができる。

【1121】

成熟C57BL / 6頭のマウス（5～7週齢、雄、n = 81）を、ケージ当たり4頭または5頭の群で、標準的なケージング及び実験室条件下で10日間馴化させた。マウスを、食物及び水に自由にアクセスし、12 / 12の明暗サイクルで収容した。マウスの体重を測定した：1）ベースライン重量を得るための適応期間後、2）用量体積を計算するための投与日、及び3）MB試験を完了した後。

【1122】

動物を、5cmの木材チップ寝床を含む透明なケージに個別に配置し、その上にガラス玉（n = 20）を寝床の上に均等に並べた（図15）。各動物に、ケージ内で30分間の時間を与え、その後、それを取り除き、覆い隠されたガラス玉の数を記録した。75%超覆い隠されたガラス玉が、寝床で覆われているとみなされる。2人の盲検実験者がガラス玉を計数し、データは、2つの計数の平均スコアを表す。データを、平均値±平均値の標準誤差（SEM）として表す。

【1123】

マウスに、フルオキセチンのためのビヒクル（ビヒクルFL、10ml / kg の0.9% NaCl）、フルオキセチン（10mg / kg）、サイロシピンのためのビヒクル（ビヒクルPS、10ml / kg の0.9% NaCl）、またはサイロシピン（1mg / kg、3mg / kg、10mg / kg のIP）のいずれかを腹腔内投与した。マウスは、薬物投与後30分（ビヒクルFL及びフルオキセチン）または1時間（ビヒクルPS及びサイロシピン）のいずれかで、MB試験を行った。ガラス玉評価が完了したら、マウスを処分した。データを、処置群と対照群とを比較することによって分析した（群あたりn = 9のマウス）。ビヒクルFL及びフルオキセチン群からのデータを、不対t検定を使用して統計分析し、一方、ビヒクルPS及びサイロシピン群からのデータを、一元配置分散分析及びTukeyの補正試験を使用して統計分析した。

【1124】

図16に示すように、最高用量（10mg / kg）のサイロシピンは、処置後1時間で、ビヒクルPS対照（## p < 0.001）と比較して、マウスによって覆い隠されたガラス玉の数を有意に低減させた。ガラス玉覆い隠しに対する最高用量のサイロシピンの効果は、選択的セロトニン再取り込み阻害剤であるフルオキセチンの効果と同様であった（*** p < 0.0001）。

10

20

30

40

50

【1125】

実施例12：覚醒性、ノンレム、及び／またはレム睡眠に対するサイロシビンの効果を試験するインビボ試験

サイロシビンが不安及び強迫性障害に関連する睡眠障害を治療し得るかどうかを判定するために、様々な用量のサイロシビンを、動物モデルで試験して、サイロシビンが覚醒性、ノンレム、及び／またはレム睡眠、ならびに一般的な脳波（EEG）周波数帯に影響を及ぼしたかどうかを判定した。

【1126】

Wistar-Kyoto (WKY) ラットは、異常な行動、ホルモン、神経化学、ならびにしばしば、うつ病と関連付けられる睡眠覚醒の特徴を示す。WKY ラットは、従来のモノアミン系抗うつ剤治療に対する感受性の低下を示すため、TRDのモデルとして使用される。WKY ラットは、うつ病対象における一般的な特徴である強化されたレム睡眠を示すことが知られている。

【1127】

雄 (WKY) ラット (200～250 g) に、全身麻酔下 (酸素中のイソフルラン 2～5 %) で脳波 (EEG) 及び筋電図 (EMG) 電極及びテレメトリ送信機を植え込んだ。テレメトリトランスミッタ (HD-S02、Data Sciences International) を腹腔内に配置し、トランスミッタのワイヤを筋肉壁を通過させ、次いで、頭皮に皮下に通して EEG/EMG 電極として機能させた。頭蓋骨には 2 つの穿孔をあげた (前頭頂座標; Bregma + 2 mm 前方、正中線 + 1.0 mm 外側及びラムダ 0 mm、+ 1.5 mm 外側)。正 EEG 電極を、前方の取り付け穴に、負 EEG 電極を、後方の取り付け穴に取り付けた。両方の電極を、適切な接着剤 (シアノアクリレートゲル、RS 成分) を使用して、所定の位置に固定した。第 2 の電極セットを頸部筋肉に縫合し、EMG 電極として機能させた。術後回復期間 (最低 7 日間) 中、ラットは、標準的な術後ケアを受け、術前体重が回復するまで実験的処置は行わなかった。

【1128】

動物は、以前の試験で使用されたため、本試験の開始時に薬物未投与ではなかった。2 つの試験間のウォッシュアウト期間の長さは、3 か月以上であった。

【1129】

動物を、12/12 時間の明暗サイクルで維持した。試験日に、動物を記録箱に入れ、EEG/EMG、運動活性、ならびに体温を、各投与の 0.5 時間前及び 24 時間後に記録した。すべての動物に、最初に生理食塩水ビヒクルを投与し、続いて 24 時間後に薬物処置のうちの 1 つを投与した。薬物処置には、皮下 (s.c.) で投与したケタミン (5 及び 10 mg/kg) 及び腹腔内 (i.p.) で投与したサイロシビン (1、3、及び 10 mg/kg) が含まれた。すべての処置は、明期の始めから 2 時間後に投与した。すべての動物は、投与量を週単位で増加させることによって、薬物処置とその後のビヒクル処置との間に 6 日間のウォッシュアウト期間を設けて、すべての処置条件を受けた。

【1130】

EEG、EMG、運動活性、及び体温データを、Spike2 ソフトウェア (CED、Cambridge UK) で、各処置の 0.5 時間前及び 24 時間後に取得した。EEG/EMG シグナルを増幅し、アナログフィルタリングし (0.5～100 Hz)、デジタル化し (256 Hz)、次いでデジタルフィルタリングした (EEG: 0.5～100 Hz 及び EMG: 5～100 Hz)。

【1131】

その後の脳波/EMG 記録は、Sleep Sign (Kissei Comtec, Japan) を使用して、10 秒のエポックで覚醒、ノンレム (NREM) 睡眠、またはレム睡眠として自動的にスコア化された。

【1132】

処置後に 0～1 時間、1～7 時間、及び 11～19 時間にわたって記録された EEG データに対してパワースペクトル分析を行った。EEG パワースペクトルを、0.5～100

10

20

30

40

50

H z の高速フーリエ変換（ハニングウィンドウ、0.5 H z 分解能）によって、連続 2 秒のエポックについて計算した。アーチファクト（RMS の $5 \times \text{STD}$ ）を有するエポックを廃棄した。データは、1 H z ビンで提示され、ピンは、その上限によってマークされた。

【1133】

統計分析：反復測定 ANOVA、続いてダネット事後試験を使用して、異なる処置群を比較した（Graph Pad、Prism 8）。

【1134】

この試験では、サイロシビン（1 mg / kg、3 mg / kg、及び 10 mg / kg、腹腔内）ならびにケタミン（5 mg / kg、及び 10 mg / kg）の両方が、用量依存的様式でレム睡眠の量を減少させた（図 17 及び図 18）。

10

【1135】

サイロシビンはまた、明期中の覚醒量の用量依存的増加及びノンレム睡眠量のわずかな低減も引き起こした（図 17 及び図 18）。これに続いて、最も可能性の高いリバウンド効果によって引き起こされる暗期の間に、サイロシビン処置ラットにおける覚醒性を犠牲にして、ノンレム睡眠の量がわずかではあるが有意に増加した（図 17 及び図 19）。

【1136】

サイロシビンは、処置後 1 時間で、WKY ラットの EEG における高周波ガンマ（30 ~ 100 H z）振動を抑制した（図 20）。明期の後続部分において、サイロシビン（1、3 及び 10 mg / kg、腹腔内）は、WKY ラットにおける EEG シータ（4 ~ 10 H z）及びベータ（10 ~ 30 H z）の両方の振動を増加させ、EEG ガンマ振動を抑制した（図 21）。

20

【1137】

実施例 13：CCK-4 誘発性パニック不安に対するサイロシビンの効果のインビボ試験
本実施例は、誘発されたパニック不安に対するサイロシビンの効果を検討する。高架式十字迷路（EPM）は、薬理学的薬剤の抗パニックまたは抗不安作用を評価するために、齧歯類のために広く使用される行動アッセイである。簡潔に述べると、齧歯類が、オープンアームに面する迷路の 4 つのアームの接合部に配置され、各アームにおける進入／持続時間が、一定の期間にわたって記録される。オープンアーム活動の増加は、抗不安行動を反映する（Walf et al., Nature Protocols, 2007）。

30

【1138】

パニック不安は、コレシストキニンテトラペプチド（CCK-4）などのパニック惹起物質の投与を通じて、齧歯類において誘発することができる。CCK-4 の末梢投与は、ラットにおける不安の EPM モデルにおける不安惹起様作用をもたらす。CCK-4 の不安惹起作用は、ベンゾジアゼピン（例えば、ジアゼパム）処置によって拮抗することができる。

【1139】

この試験の目的は、CCK-4 を使用して、パニック不安を誘発した後のラットに対するサイロシビンの抗パニックまたは抗不安作用を調査することである。

【1140】

動物の取り扱いは、EPM アッセイの 1 週間前から始めて毎日実施した。CCK-4 を、1 mL / kg の投与量にて生理食塩水中で調製し、EPM 試験の実施の 30 分前にラットに腹腔内投与し、0.2 mg / kg の CCK-4 用量を得た。CCK-4 を、ビヒクル対照（生理食塩水）を除いてすべての処置群に投与した。この試験の処置群を、以下の表 3 に示す。EPM アッセイは、サイロシビンの投与から 2 時間及び 24 時間後、ならびにジアゼパムの投与から 1 時間後に実施した。

40

【表 3 3】

群数	説明/用量	n	試験 経路	投与量
1	生理食塩水(0.9%NaCl)/ビヒクル	12	腹腔 内	1mL/kg
2	CCK-4/ビヒクル	12	腹腔 内	1mL/kg
3	CCK-4/陽性対照(ジアゼパム 1mg/kg)	12	PO	1mL/kg
4	CCK-4/サイロシビン(1mg/kg)	12	腹腔 内	1mL/kg
5	CCK-4/サイロシビン(3mg/kg)	12	腹腔 内	1mL/kg
6	CCK-4/サイロシビン (10mg/kg)	12	腹腔 内	1mL/kg

I P : 腹腔内、P O : 経口

【1 1 4 1】

EPMアッセイにおいて使用された装置は、Plexiglasで覆われ、4つの等しい探索アーム（21×8cm）に細分化されたPVC迷路であった。すべてのアームは、小さなプラットフォーム（8×8cm）によって相互接続された。装置を、床から59cm上に配置した。2つのアームが開いており、2つのアームは、壁で閉じられていた（高さ：21cm）。

【1 1 4 2】

適切な事前処置時間後、ラットを、クローズドアームの反対側のプラットフォーム上に配置した。各アームへの進入数及びそこに要した時間を、5分間記録した。この動物は、アームに4本の足を置いたときにアームに入ったとみなされた。試験中、動物の取り扱い及びオペレーターの視認性を、できるだけ最小限にした。

【1 1 4 3】

装置を、各動物間で70%エタノールを使用して洗浄した。尿及び糞便を、迷路から除去した。

【1 1 4 4】

結果は、分散分析（ANOVA）によって分析した。フィッシャーのPLSDを、対比較に使用し、0.05以下のp値を有意とみなした。

【1 1 4 5】

CCK-4の投与は、生理食塩水のみで処置したラットと比較して、オープンアームへの進入数及びそこに要した時間を有意に減少させ（図22～23）、CCK-4処置がパニック不安を誘発したことを示唆した。図22に示すように、CCK-4処置ラットにおける1、3、及び10mg/kgのサイロシビンの投与からの2時間後（急性投与）、CCK-4のみで処置したビヒクル対照と比較して、オープンアームへの進入数及びそこに要した時間を有意に増加させた。図23に示すように、CCK-4処置ラットにおける3、及び10mg/kgのサイロシビンの投与からの24時間後（慢性投与）、CCK-4のみで処置したビヒクル対照と比較して、オープンアームへの進入数及びそこに要した時間を有意に増加させた。

【1 1 4 6】

ベンゾジアゼピン類であるジアゼパムを陽性対照として使用し、CCK-4のみで処置したビヒクル対照と比較して、オープンアームへの進入数及びそこに要した時間の有意な増加を示した（図22～23）。

【1147】

実施例14：社会的認知及び行動に対するサイロシピンの急性及び長期的な効果におけるサイロシピンの効果

試験設計：

不安障害または心的外傷後ストレス障害を有する対象において、サイロシピンが社会的認知及び行動に有益な効果を有し得るかどうかを判定するために、健常なボランティア試験を実施した。試験は、サイロシピン投与後の急性及び長期的の両方の様々な心理的及び脳的尺度を測定した。合計17名の健常なサイケデリック未経験者を、含めた。すべての参加者は、1mg（第1のセッション）及び25mgのサイロシピン（第2のセッション）の用量で4週間離れた2回の投与セッションを受け、各セッションの後に1日後に統合療法セッションが行われた。以下のように3回の神経画像診断fMRIセッションを実施した：1mgのサイロシピンセッションの1日前、1mgのセッションの4週間後／25mgのサイロシピンセッションの1日前、及び25mgのセッションの4週間後（主要エンドポイント）。感情処理バッテリー（表情認識タスク、感情分類タスク、及び感情回想タスクを含む）ならびに社会的つながりスケールを含む心理学的尺度を、ベースライン、1mg及び25mgのサイロシピン投与セッションの2週間及び4週間後に参加者によって完了した。

10

20

【1148】

社会的つながりとは、個人がどのように集まり、思いやりを受け、評価され、愛され、対人関係の基礎を形成していると感じることを含め、他人と親密でつながっていると感じる経験の尺度である。社会的つながりスケールは、十分に検証され確立された自己実施スケールである。

【1149】

表情認識タスク（FERT）は、幸福、驚き、悲しみ、恐怖、怒り、及び嫌悪を示すものを含む様々な表情の解釈を評価した。様々な強度を有する各発現の例を、参加者に提示し、正しい応答のための反応時間を測定する。

30

【1150】

前述の各スキャンは、90分間であり、以下を組み込んだ。

1. 高解像度の解剖学的スキャン（例えば、皮質の厚さを測定し、機能的なスキャンを登録するため）
2. 拡散テンソルイメージング（DTI）スキャン（例えば、白色物質の分画異方性を測定するため）
3. 目を閉じた安静時の血中酸素レベル依存性（BOLD）スキャン（例えば、安静時の機能的接続性（RSFC）の測定のため）
4. 音楽を聞きながら、目を閉じた静止状態のBOLDスキャン
5. 感情的な顔のパラダイム（BOLD）

40

【1151】

各スキャンに異なるバージョンの顔を使用し、それらの提示の順序が、条件にわたって釣り合うようにした。

【1152】

社会的つながりは、社会的つながりスケールスコアによって評価されるように、ベースラインと比較して25mgのサイロシピンの投与後2週間で有意に増加し、これは4週目で（傾向レベルで）持続した（図24）。分析は、反復測定（RM）ANOVA（ボンフェローニ補正を伴う）を使用して行い、 p 値 <0.05 が有意であるとみなした。

【1153】

参加者は、ベースラインと比較した場合、25mgのサイロシピンの投与の4週間後の表情認識試験において、「嫌悪感」の表情を認識するのが、この表情を示す顔への反応時間

50

によって評価されるように、有意に速かったが、これはまた、非常に低い1mg用量と比較した場合、4週間で25mg用量群において有意に減少した。(図25)。分析は、反復測定(RM)ANOVAを使用して行い、 p 値<0.05が有意であるとみなされた。

【1154】

fMRIスキャナにおける感情を表す顔のタスクでは、ベースライン(傾向レベル)と比較して、恐ろしい顔に対する左扁桃体の応答性が有意に低下した(p <0.01**)ことが観察され、これはまた、非常に低い用量の1mgのサイロシビン投与後の4週間と比較して、有意に減少した(p <0.01**) (図26)。ベースライン(図26)と比較して、1mg及び25mgのサイロシビン投与の両方の4週間後に、左扁桃体のうれしい顔つきへの応答性が著しく増加した(p <0.01**)。分析は、反復測定(RM)ANOVAを使用して行い、 p 値<0.05が有意であるとみなされた。

10

【1155】

実施例15：慢性群発性頭痛を有する対象におけるサイロシビンの効果

本試験は、慢性群発性頭痛(CCH)を有する対象におけるサイロシビンの効果を決定した。

【1156】

この試験は、ベースライン観察期間、3回のサイロシビンセッション、及びCCHを有する被験者のフォローアップ期間からなる10週間にわたって実施した(図27)。試験の過程を通じて、被験者は、頭痛の頻度、期間、及び重症度にアクセスするために、質問票及び頭痛記録を完了した。

20

【1157】

試験の開始前に、予防薬を服用している被験者は、薬を排除するために2週間のウォッシュアウト期間を受けた。次いで、被験者は、4週間にわたるベースライン観察期間を開始し、その間、被験者は、機能的MRI(磁気共鳴イメージング)スキャンを受けた。観察期間後、被験者に、0.14mg/kgのサイロシビンの第1の用量を経口投与した。血液試料を、初期投与セッション中に採血して、サイロシン血漿濃度を確立した。次の2週間にわたって、被験者に、2回の追加用量のサイロシビンを投与し、各用量は、1週間間隔で投与した。最後のサイロシビン用量の後に、最後のサイロシビン用量の1週間後に機能的MRIスキャンを含む4週間の観察が行われた。被験者はまた、潜在的な寛解期間の持続期間に関する情報を得るために、最後のサイロシビン投与の6か月後及び12か月後に接触した。すべての通常の急性治療は、試験期間中に許可され、頭痛日記に記録された。被験者に、4週間のフォローアップ期間後に予防的薬物療法を再開させた。

30

【1158】

サイロシビンで処置されたすべての被験者は、サイケデリック効果を経験した。サイロシビン処置後、1名の被験者は、痛みの少ない頭痛、ならびに頭痛の頻度の低下を経験した。被験者はまた、疼痛が通常よりも大きい、少なくとも1つの非常に痛い群発性頭痛を報告した。

【1159】

実施例16：片頭痛の処置としてのサイロシビンを検査するためのインビトロモデル

インビトロモデルを使用して、サイロシビンの活性代謝産物であるサイロシビンが片頭痛の処置に有効であるかどうかを調べる。この試験では、カルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)分泌のレベルを、培養物中のKCL処置ラット神経細胞で調べる。高用量のKCL(例えば、60mM)は、三叉神経ニューロンの毒性過剰活性化及びその後のCGRP分泌をもたらす。CGRPは、片頭痛の病態において、血管拡張及び炎症を引き起こし、疼痛をもたらすことによって、不可欠な役割を果たしている。

40

【1160】

簡潔に述べると、三叉神経節(TG)細胞を、ラットから単離し、標準的なプロトコルに従って組織培養フラスコに播種する。細胞を、5% CO₂雰囲気中にて37℃で維持する。

【1161】

50

T G細胞が接着した後、それらを洗浄し、60 mMのKCl、ならびにビヒクル対照またはサイロシン（0.1 μ M、0.3 μ M、1 μ M、3 μ M、または10 μ M）のいずれかで24時間処理する。標準技術に従って、細胞及び上清を採取し、CGRPタンパク質レベルを測定する。

【1162】

実施例17：拒食症の治療のためのサイロシピンを試験する第II相臨床試験

サイロシピン（25 mg）のこの第II相、単一中心、単回用量、非盲検試験の目的は、拒食症（AN）を有する成人被験者における25 mgのサイロシピンの安全性、忍容性、及び実現可能性を調査することである。サイロシピンの治療目標は、以下の通りである：

- ・最適な臨床的有効性に不可欠な心理的安全性を確保する。
- ・被験者の主観的経験が、準備で設定された治療的意図の境界内で自然に展開されることを可能にする。
- ・被験者の現在の経験に対する注意及び意識を維持し、したがって、厳しい感情的状態及び個人的記憶の露出及び処理を可能にする。
- ・厳しい個人的状況、葛藤、及び外傷的経験の解決のための洞察及び解決策を生成する。
- ・有害事象（AE）、バイタルサインの変化、心電図（ECG）、臨床検査、及び自殺傾向に基づいて、ANを有する被験者における25 mg用量のサイロシピンの安全性及び忍容性を調査すること。
- ・25 mgのサイロシピンの摂食障害の症状及び行動、身体イメージ、不安、食物関連の執着及び儀式、ならびに体重に対する有効性を調査すること。
- ・25 mgのサイロシピンの心理的社会的障害、抑うつ症状、動機付け状態、ならびに空腹及び満腹感、食欲を含む食欲状態の影響を調査すること。
- ・サイケデリック強度及び有効性変数の変化との間の関連性、ならびに被験者の経験及び治療の許容性もまた、調査される。

【1163】

最大20人の被験者が、試験に登録される。被験者が試験に参加するために満たすべき参加基準の非限定的な例は、署名済みのインフォームド Consent 用紙、スクリーニング [来院1] での18歳～40歳、医療記録、臨床的評価、体重、及び文書化されたバージョン7.0.2 M I N Iの完了に基づく神経性拒食症の現在または過去の診断（DSM5によって通知される）、試験チームが試験の持続期間中プライマリケアチームとの接触を維持することで合意している、ベースライン [来院2] 前の少なくとも2週間抗うつ剤、抗精神病薬、または他のセロトニン作動性薬を服用していない、著作権で保護された評価へのいかなる支援または変更なしにすべてのプロトコルに必要な評価ツールを完了することができ、すべての試験来院を遵守することができる、及び同意する能力（治験責任医師の判断を介して評価される）である。

【1164】

被験者の試験への登録を禁止する除外基準の非限定的な例を、以下に詳述する。

- ・16 kg / m² 未満のBMI *
- ・スクリーニング期間中の著しい体重減少（3 kg 超）、起立性心拍数、及び血圧によって示される医学的不安定性 *
- ・妊娠中、授乳中、または妊娠を計画している女性。性的に活発な男性及び女性の被験者は、試験への参加を通じて、非常に効果的な避妊方法を使用することに同意しなければならない。子供を産む可能性のある女性は、スクリーニング来院 [来院1 及び来院1a] ならびにベースライン [来院2]、ならびにサイロシピン投与セッション日で陰性尿妊娠検査を受けなければならない。*
- ・心血管状態：ICF署名から1年以内の最近の脳卒中（ICF署名から1年以内）、最近の心筋梗塞（ICF署名から1年以内）、制御されていない高血圧（血圧140 / 90 mmHg 超）、または臨床的に有意な不整脈
- ・制御されていない高またはインスリン依存性糖尿病
- ・発作性障害

- ・スクリーニング〔来院１〕評価前の１年以内のサイケデリック（サイロシビンを含む）の使用
- ・尿中薬物スクリーニング：スクリーニング期間〔来院１及び来院１a〕ならびにベースライン〔来院２〕ならびにサイロシビン投与日における違法薬物または薬物乱用に対する陽性尿中薬物スクリーニング。任意の陽性尿中薬物試験が、使用パターンを決定するために被験者と共にレビューされ、適格性は、治験責任医師の裁量で決定される＊
- ・スクリーニング〔来院１〕前の３０日以内の、いずれかの治験中の薬物もしくは治験用医療機器への現在の登録または参加
- ・スクリーニング（来院１）時の身体検査、バイタルサイン、心電図、または臨床検査で、肝機能検査（ＬＦＴ）が正常上限の３倍、糸球体濾過率（ＧＦＲ）が低下し、クレアチニンが正常上限の２倍上昇するなどの異常かつ臨床的に有意な結果
- ・治験責任医師の意見では、試験結果の解釈に支障をきたす可能性がある、または被験者が試験に参加した場合に被験者の健康上のリスクをもたらす可能性がある、任意に他の臨床的に重要な心血管、肺、消化管、肝臓、腎臓、または任意の他の重大な合併症。
- ・病歴及び構造化臨床面接（バージョン 7.0.2 MINI）によって評価される、統合失調症、精神病性障害、双極性障害、躁病、妄想性障害、妄想性人格障害、統合失調性感情障害、または境界性人格障害の現在または過去の病歴
- ・スクリーニング〔来院１〕時に、７超の境界性人格障害のための M c L e a n スクリーニング手段の結果
- ・スクリーニング〔来院１〕時に D S M 5 によって通知された現在（過去１年以内）のアルコールまたは物質使用障害
- ・（１）過去１年以内、スクリーニング〔来院１〕またはベースライン〔来院２〕時でのコロンビア自殺重症度評価スケール（C－S S R S）の項目４または５で承認されている自殺念慮、または（２）過去１年以内の自殺行動、または（３）被験者面接中の著しい自殺リスクの臨床評価（治療前来院２セッション）によって定義される著しい自殺リスク。
- ・過去１年以内のサイロシビンへの曝露、及び現在のエピソード中のアヤフアスカなどのサイケデリックの使用を含む、サイロシビンへの信頼関係の確立または安全な曝露とは相容れないと判断された他の個人的な状況及び行動。

10

20

30

40

50

【１１６５】

投与手順：

各被験者に、５ｍｇのサイロシビンの５つのカプセルを含む治療ボトル１本を割り当てる。投薬の少なくとも２時間前に、試験スタッフの観察下で、任意の軽い朝食をとった後、５つのカプセルの用量を、満杯のグラスの水で飲み込む。１回の用量のカプセルの数のため、必要に応じて追加の水を提供して、この用量を飲み込む。試験スタッフは、５つのカプセルの用量がすべて飲み込まれていることを確認する。

【１１６６】

薬物経験の準備をするために、被験者は、治験薬（ＩＰ）（例えば、サイロシビン）を服用し、薄暗いライト及び静かに再生されるリラックスした音楽の標準プレイリストがある部屋のソファまたはベッドに横になる。訓練を受けた療法士は、常に被験者と共にいる。

【１１６７】

サイロシビンの効果は、通常、投与から約２０～３０分後に開始し、最初の９０～１２０分で最も激しくなり、約５～６時間で徐々に弱くなる。被験者は、懸念を抱いたり、不快感を伝えたり、療法士に安心を求めたり、トイレを使用したりする必要がない限り、効果の強度にかかわらず、セッション期間中、部屋に留まり、好ましくは横になり、ほとんど沈黙したままであることが求められる。

【１１６８】

訓練された療法士が、投薬の約５時間～６時間後に、ＩＰ投与経験について被験者と話し合う。被験者は、治験責任医師の意見では、サイロシビンの急性効果が消散され、被験者が、安全性について評価されたときに、投与後８時間で退院する。次いで、被験者の自宅まで同行する。被験者が安全に帰宅したことを通知し、電話がない場合は、施設スタッフ

が、被験者に直接連絡する。

【1169】

サイロシビンセッション中の心理的支援の主な目的は、不安の効果的な管理がサイロシビンの安全性、忍容性、及び有効性に不可欠であるため、被験者の心理的安全性を確保することである。

【1170】

療法士は、例えば、次のように述べることで、被験者を積極的に指導し得る：

- ・拒食症の治療のためにサイロシビンのこの調査試験に参加したことを覚えていてください。サイロシビンの効果が現れると、いくらかの不安及び恐怖が予想されます。それは、プロセスの一部です。このような状況のためにリラクゼーション及び呼吸経験を練習していることを覚えていますか？

- ・一緒に深呼吸をして、全身の呼吸の感覚に焦点を合わせましょう。深呼吸を行う際には、呼吸のリズムに注意を払い、呼吸がさらに深く、ゆっくりとなっていくのを見てください。呼吸のたびに筋肉の緊張を解き放ってください。

【1171】

療法士は、被験者がリラックスして緊急の経験に開放されることを奨励する以外に、知覚障害の解釈を提供すること、または特定の画像もしくは記憶に向かって被験者を誘導することなく、被験者の不安感を検証する。

【1172】

サイロシビンセッションに備えて、療法士は、被験者との自己主導型問診及び経験的処理の技術を行って示し、実施する。被験者に、挑戦的なものを含む自分の経験に向き合い、探求することを奨励する。セッションのピーク及び後の期間中、被験者の個人的な課題及び葛藤について異なる視点を開発し、独自の解決策を生み出すために、自己主導型問診及び経験的処理は、被験者に必須である。このような自己生成された洞察は、感情的な解決のためだけでなく、被験者に自信を与える。

【1173】

サイロシビンセッションは、現行のサイロシビンのINDと併せて、FDAが認可したトレーニングモデルに従って選択及び訓練された主任療法士及びアシスタント療法士によって支援される。試験精神科医は、いかなる緊急事態にも対応するためにセッションのすぐ近くにいる。セッションの当日、被験者は、午前9時頃にサイロシビンを服用することを目標に早朝に到着する。

【1174】

投与前に、療法士のチームは、被験者とのセッションのルール及び構造を再度復習する。すべての質問に回答し、被験者がセッションへの同意を再確認すると、被験者は、サイロシビン（25mgまたは各5mgの5つのカプセル）を満杯のグラスの水と共に投与する。

【1175】

すべての治療実施施設の治療室は、落ち着いた色の柔らかい家具が装備されており、非臨床的な落ち着きを作り出す。すべての治療部屋は、同時の周囲及びイヤホンの聴取を可能にすることができる高分解能音響システムを備えている。プレイリストは、非言語的なガイダンスを提供するように設計されている。

【1176】

次いで、被験者は、横になること、リラクゼーション及び呼吸運動を練習すること、及び落ち着く音楽を聴くことを奨励される。療法士は、治療セッションの意図を被験者に再訪させ得る。セッション直前のこのような見直しは、サイロシビンセッション中の主観的経験の暗黙の方向性を提供する。

【1177】

サイロシビンの効果が顕著になると、被験者は、Mindfold目隠しシェード及びイヤホンを着用し、自身の内部経験に焦点を当てることが奨励される。

【1178】

10

20

30

40

50

患者及び／または心理療法士は、セッションの初めの2～3時間の間、その全時間の間読書、ノート型パソコンまたは電話を使用しないことが奨励され、及び水以外の飲食をしないことが推奨される。

【1179】

ほとんどの被験者は、準備期間中に練習を積んだスキルを使用して、発症に十分に耐えるであろう。療法士は、困難な経験が生じた場合に、リマインダー、励まし、手を握りグラウンディングすること、または積極的な指導などの形態で支援を提供する。支援のための最良の方法、及び物理的な接触の境界は、準備中に議論され、実践される。一般に、療法士は、肩の高さ以上の治療的グラウンディングのみを提供するように指示される。身体的及び性的虐待の経験を持つ被験者の場合、タッチ療法は、手及び前腕部のみ、または準備中に合意された身体的支援の形態に限定されるべきである。

10

【1180】

薬物効果が消失し始めると、被験者は再び新たな物語に関与し得る。長期的な不安または苦痛の場合、療法士は、経験を解釈もしくは判断することなく、またはアドバイスを与えることなく、そのような経験を通じて被験者を積極的に誘導し得る。被験者がくつろいだら、療法士は、内観に触れるように再び働きかける。

【1181】

セッションの終わりに、サイロシビンの効果が明らかでなくなった後、被験者は、より話しやすくなり、対話的になる。療法士の役割は、経験的処理がいくつかの感情的解決を伴って完了したことを確認することである。セッションの終わりに依然として不安または絶望がある場合、被験者は、より長い期間リラックスして思案することが奨励される。療法士は、薬物の効果が完全に消失され、被験者がくつろぎ、完全に落ち着いたと評価されるまで被験者に付き添うように規定されている。これは、セッションの内容に関連しない非論争的なトピックについて「世間話 (small talk)」をすることによって評価される。

20

【1182】

被験者及び療法士は、洞察の早すぎる統合を避けるために、翌日までセッションの内容について話し合わないことを推奨される。

【1183】

安全性評価後、被験者は、家族または友人の世話で退院する。

30

【1184】

サイロシビンセッションの当日、被験者は、午前8時から午前9時の間に臨床センターに到着する。被験者は少なくとも軽度の不安を抱えている可能性が高いため、不安を検証し、新しい経験の前に不安であることは一般的であることを納得させることが重要である。

「外で待つ」（本を読んでいても）は不安を増大させる傾向があるため、到着後から治療室に入るまでの時間はできるだけ短くする必要がある。行動規則は、再度見直される。被験者は、以下を再確認する必要がある：

- ・セッションの期間中、部屋の中にいる。
- ・すべての指示は完全に安全を確保するために与えられるため、療法士の指示に従う。
- ・対人グラウンディング (interpersonal grounding) 運動、誘導イメージ運動、呼吸運動を含む、療法士がセッション中に支援を提供する方法について正確に相互理解する。

40

【1185】

すべての合意が再確認され、被験者が治療室に落ち着くと、治療責任医師または被指名人は、満杯の水と共に25mgのサイロシビンを提供する。被験者がカプセルを取り、すべての水を飲んだ後、被験者は、ソファに戻り、音楽を聴き、呼吸に集中し、リラックスする必要がある。

【1186】

薬物の効果が始まる前に、療法士は、治療に対する被験者の目標を再構築し、以下の質問を再訪する：「気分が良くなった、または回復したときに感じるものは何か？」このセッ

50

セッション中の被験者の主要なタスクが、統合段階中に療法士と話し合うことができる新しくかつ興味深い経験を、単純に収集することであることを、被験者に想起させる。

【1187】

療法士は、被験者に、サイロシビン療法の目的と、経験的処理の役割、すなわち、被験者が発生したものには何にでも開放的であり、かつ好奇心を持つことを可能にすること、ならびに被験者にとって以前は知られていなかった思考及び感情に出会うことの役割と、を想起させることができる。

【1188】

このプロセスは、サイケデリックな経験への解放及び自ら進んでの受動性を本質的に必要とすること、つまり、自ら進んで解放することは、サイロシビン療法においてより良好な転帰と相関性があることを強調するべきである。療法士は、被験者に、治療チームが常に被験者を支援することを想起させる必要がある。

【1189】

セッティング及び音楽：標準化されたプレイリストが、すべてのセッションで利用される。プレイリストは、サイロシビンの薬力学に従っており、経験的処理及びその後の感情的解決の材料としての記憶及び感情の出現を促進するために役立つコンテンツを提供する。

【1190】

被験者は、通常の個人的な好みまたは現在の感情的な反応に関係なく、日が進むにつれて音楽を受け入れ、探索するように指示される。音楽を批判し、制御しようとすることは、しばしば、展開されるコンテンツに対する抵抗の症状であることがよくわかっている。療法士は、非常に珍しい状況では、プレイリストから外れることもあるが、標準プレイリストを展開させることが一般的に効果的であり、療法士を被験者に集中させることができる。

【1191】

不安の管理：一過性の不安は、被験者が心理的内容の変化に遭遇するときに報告されることが多い。このような不安は、自然なことであり、必要なことであるとさえ考えられ得る。不安は、軽度の難治性、及び新たな経験の回避から極度の妄想に至るまで、様々な方法で表れ得る。ほとんどの場合、不安は、自ずと解消され、巧みな対人関係の支援によって最小限に抑えることができる。サイロシビンは、被験者が不安を正常化し、それを興奮とみなし、正直な両面性をもって出会いを経験するユニークな機会を提供する。

【1192】

急性の行動の開始中に、被験者は、視覚、聴覚、または嗅覚モードの知覚的变化、及び一連の異常な身体的感覚を経験し得る。これらの経験は、不安を引き起こし得る。被験者が不安及び感情的な苦痛を示す場合、療法士は、治療的なタッチまたは対人的なグラウンディングを提供することができ、それは何かあった場合、被験者が準備中に同意し、リハーサルを行ったものである。「私は、あなたのためにここにいることを改めて約束したいと思います。ここがあなたにとって安全な場所になるように、必要なことは何でも実施し、何が起きても完全に経験できるようにします。もし難しければ、耐え、それに挑戦し、できる限り探求してほしいと思う。必要なことは何でも言ってください。」

【1193】

被験者が動揺している場合及び／または怖がっている場合、簡単なリマインダーが役立ち得る：「あなたは、拒食症の新しい薬の臨床試験に参加していることを覚えておいてください。準備中に、不安、異常な感覚、及び激しい感情が生じる可能性について話しました。これは、単に薬物摂取効果です。これは安全であり、あなたに害はありません。リラックスして見守っている場合、これらの挑戦的な経験は、非常に早く過ぎてしまいます。サイロシビンの効果が減少するにつれて、あなたは日常の現実に戻ります。」

【1194】

療法士は、被験者が自分の内側に集中し、経験のすべての側面に完全に没頭するように促す。被験者は、準備のためにガイド付き画像または呼吸リラクゼーション技術を練習することを望み得る。

10

20

30

40

50

【1195】

気晴らし及び回避の管理：時折、被験者は、自分の心の異常な状態に対する認知制御を取り戻そうとして、新たな経験を避けたり、気持ちを紛らわせようとする。療法士は、そのような気晴らしが異なる形態をとり得ることを認識しなければならない。被験者は、会話をしたり、時期尚早に自分の経験、展望、または洞察を詳細に説明したりするかもしれない。これが起こると、療法士及びアシスタントは、できるだけ沈黙を保つことを目指し、それによって被験者及び被験者の内的経験が、サイロシビンセッションの経過を方向づけることを可能にすることができる。被験者が療法士と会話をする場合には、能動的な聴取スキルが必要とされ得る。これは現在の経験に注目し続けるように被験者を奨励するプロンプトとともに行われるべきである。

10

【1196】

時には、被験者が、トイレに行くか、水を飲むように求める場合がある。そのような要求の突然の緊急性の特徴は、彼らが本当に新たな事柄を回避しようとしていることを示唆し得る。そのような場合には、療法士は、単に注意を再度向けることによって、被験者に経験に留まることを奨励するべきである。

【1197】

評価項目：

この試験では、以下を含むがこれに限定されない、いくつかの評価測定を調査する：

- ・ベースライン（－1日目【来院2】）から28日目（来院6）、及び1日目【来院4】から28日目【来院6】の有害事象（AE）の発生率及び発生。
- ・ベースライン【来院2】から1日目【来院4】、7日目【来院5】、及び28日目【来院6】までのECGパラメータの臨床的に重要な変化の発生率。
- ・ベースライン（－1日目【来院2】）から1日目【来院4】、7日目【来院5】、及び28日目【来院6】までの実験室試験における臨床的に重要な変化の発生率。
- ・ベースライン（－1日目【来院2】）から1日目【来院4】、7日目【来院5】、及び28日目【来院6】までのバイタルサインにおける臨床的に重要な変化の発生率。
- ・ベースライン後の各来院におけるC－SSRSの変化の発生率。
- ・ベースライン（－1日目【来院2】）から28日目【来院6】までの食事制限、摂食の心配、及び形状の心配に関するEDEスコアの変化。
- ・ベースライン（－1日目【来院2】）から7日目【来院5】及び28日目【来院6】の体重（kg）の変化。
- ・ベースライン（－1日目【来院2】）から1日目【来院4】、7日目【来院5】、及び28日目【来院6】までのSTAIにおける特性不安の合計スコアの変化。
- ・ベースライン（－1日目【来院2】）から1日目【来院4】、7日目【来院5】、及び28日目【来院6】までのSTAIにおける状態不安の合計スコアの変化。
- ・ベースライン（－1日目【来院2】）から1日目【来院4】、7日目【来院5】、及び28日目【来院6】までのPASTAS特性スコアの変化。
- ・ベースライン（－1日目【来院2】）から1日目【来院4】、7日目【来院5】、及び28日目【来院6】までのPASTAS状態スコアの変化。
- ・ベースライン（－1日目【来院2】）から28日目【来院6】までのBISSの合計スコアの変化。
- ・ベースライン（－1日目【来院2】）から1日目【来院4】、7日目【来院5】、及び28日目【来院6】までのYBC－EDSの合計スコアの変化。
- ・ベースライン（－1日目【来院2】）から1日目【来院4】、7日目【来院5】、及び28日目【来院6】までのEDIの合計スコアの変化。
- ・ベースライン（－1日目【来院2】）から1日目【来院4】、7日目【来院5】、及び28日目【来院6】までのEDE－QSの合計スコアの変化。

20

30

40

【1198】

この試験では、以下を含むがこれに限定されない、他の評価指標も調査する：

- ・ベースライン（－1日目【来院2】）から1日目【来院4】、7日目【来院5】、及び

50

28日目〔来院6〕までのMADRSの合計スコアの変化。

・ベースライン（-1日目〔来院2〕）から1日目〔来院4〕、7日目〔来院5〕、及び28日目〔来院6〕までのCIAの合計スコアの変化。

・ベースライン（-1日目〔来院2〕）から1日目〔来院4〕、7日目〔来院5〕、及び28日目〔来院6〕までのVAS尺度の変化。

・ベースライン（-1日目〔来院2〕）から1日目〔来院4〕、7日目〔来院5〕、及び28日目〔来院6〕までの変化へのED-RRの準備の変化及び変化の動機。

・サイロシビン投与当日〔来院3〕の5D-ASCの要約。

・サイケデリック強度と経験（5D-ASCを介した）との間の関連性及び摂食障害の結果もまた、調査され、ならびに来院3、来院4、及び来院6の被験者の経験及び治療の許容性が、要約される。

・ミニ国際神経精神医学的インタビュー（MINI）（バージョン7.0.2）（来院1で実施）。

・DSM-5基準によって文書化される、拒食症の評価（来院1）

・境界性人格障害のためのMcLeanスクリーニング手段（MSI-BPD）（来院1で評価）。

・摂食障害検査（EDE）及び／または摂食障害検査質問票ショートフォーム（EDE-QS）（来院2及び来院6で評価）。

・物理的外観状態及び特性不安スケール-状態及び特性バージョン（PASTAS）（来院2、来院4、来院5、及び来院6で評価）。

・Spielberger状態-特性不安インベントリ（STAI）（来院2、来院4、来院5、及び来院6で評価）。

・摂食障害準備性尺度（ED-RR）（来院2、来院4、来院5、及び来院6で評価）。

・視覚的アナログ評価スケール（VAS）（来院2、来院4、来院5、及び来院6で評価）。

・Montgomery-Asbergうつ病評価スケール（MADRS）（来院2、来院4、来院5、及び来院6で評価）。

・Yale-Brown Cornell摂食障害スケール（YBC-EDS）及び／またはYale-Brown Cornell摂食障害スケール自己報告書（YBC-EDS-SRQ）（来院2、来院4、来院5、及び来院6で評価）。

・身体イメージ状態スケール（BISS）（来院2、来院4、来院5、及び来院6で評価）。

・臨床的障害評価（CIA）質問票（来院2、来院4、来院5、及び来院6で評価）。

・摂食障害インベントリ（EDI）

・5次元の変化した意識状態質問票（5D-ASC）（来院3で評価）

・コロンビア自殺重症度評価スケール（C-SSRS）：C-SSRSは、試験エントリ基準として自殺の可能性または傾向を評価するために使用され、全試験を通じてモニタリングされる。

・定性的面接：（来院4で評価）：半構造化された定性的面接は、1日目〔来院4〕に、被験者のサイロシビン経験及び治療の受容性に関する見解について問われる。

・心電図（ECG）（来院1、来院4、来院5、及び来院6）。

・体重、血圧、呼吸数、体温、及び脈拍数を含むバイタルサイン。血圧は、安静時に少なくとも5分後に臥位で測定される。3つの測定値を、1～2分間離して記録し、その結果を平均して適格性を通知する。

【1199】

肝機能検査を含む臨床検査：血液試料を、来院1、来院4、来院5、及び来院6で得る：

・血液学：ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、平均赤血球ヘモグロビン、平均赤血球体積、平均赤血球ヘモグロビン濃度、白血球数（示差あり）及び血小板数。

・化学：アルブミン、アルカリホスファターゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アミラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、重炭酸塩、

10

20

30

40

50

ビリルビン（直接的、間接的及び総）、カルシウム、塩化物、クレアチンキナーゼ、クレアチニン、ガンマーグルタミルトランスフェラーゼ、グルコース、乳酸脱水素酵素、リパーゼ、マグネシウム、リン酸塩、カリウム、タンパク質総量、ナトリウム、尿素（血液尿素窒素）、及び尿酸。

【1200】

尿試料は、スクリーニング（来院1）、ベースライン（来院2）、及び1日目（来院4）で、以下について得られる：

- ・尿検査：来院1、来院2、及び来院4で、血液、グルコース、ケトン、タンパク質、pH、比重、亜硝酸塩、白血球、ビリルビン、及びウロビリノーゲンについてディップスティック尿検査を行う。
- ・尿中薬物スクリーニング：スクリーニング時（来院1）及びベースライン〔来院2〕で、違法薬物または乱用薬物について。陽性薬物スクリーニングの結果は、臨床試験医が使用パターンについて見直される。
- ・尿妊娠検査：スクリーニング〔来院1〕及びベースライン〔来院2〕で、出産可能性のある女性におけるディップスティック検査。

【1201】

有害事象：試験の全過程を通じて、すべてのAEをモニタリングし、記録する。各AEを、以下の基準に従って分類する：

- ・軽度：AEは、被験者の正常な機能レベルを著しく妨げるものではない。
- ・中等度：AEは、いくつかの機能障害を引き起こすが、被験者の健康にとっては危険ではない。
- ・重度：このAEは、著しい機能障害または機能不全を生じさせ、被験者の健康に確実な危険をもたらす。

【1202】

有害事象には、例えば、多幸気分、解離性障害、幻覚、精神病性障害、認知障害、注意障害、気分の変容、精神運動技能障害、不適切な情動、過剰摂取、意図的な製品誤用、死亡、生命を脅かす事象、入院または既存の入院の延長、持続的または重大な障害／能力喪失、サイロシピンを受容した被験者の子孫における先天性異常／出生異常が含まれ得るが、これらに限定されない。死をもたらしたり、生命を脅かしたり、入院を必要としない場合がある重大な医学的事象は、適切な医学的判断を基にして、被験者を危険にさらす可能性があり、この定義に記載されている転帰のうちの1つを防ぐために医学的または外科的介入が必要な場合がある場合、重篤な有害事象とみなされ得る。そのような事象の例には、入院患者の入院に至らないアレルギー性気管支けいれん、造血機能障害（*blood dyscrasias*）もしくはけいれんに対する緊急治療室もしくは自宅での集中治療、または薬物依存症もしくは薬物乱用の発生が含まれる。

【1203】

来院

来院1：適格性スクリーニング：インフォームド Consent 用紙に署名した後、すべての被験者は、スクリーニング評価を用いて適格性について以下のようにスクリーニングされる：病歴、既往及び現在の薬物及び療法、被験者基準／臨床試験除外基準のレビュー、ミニ国際神経精神医学的インタビュー（MINIバージョン7.0.2）、C-SSRS（過去12か月）、MSI-BPD、バイタルサイン（すなわち、座位血圧、脈拍、体温、及び呼吸数）、身体検査、12誘導心電図（ECG）、血液及び尿試料（臨床検査、尿検査、尿中薬物スクリーニング、出産可能性のあるすべての女性の尿妊娠検査用）、被験者が使用する文書記録された避妊方法、有害事象（AE）及び重篤な有害事象（SAE）AE及びSAE（セクション9及び10）被験者がすべての来院1評価を完了したら、臨床チームは情報を見直し、被験者が適格である場合、承認を行う。来院1の終了時に、被験者は、セッション中に被験者を支援する試験療法士と面会する。次いで、被験者には、サイロシピンの安全性及び効果に関する情報、経験を共有する過去の試験からの被験者のビデオ、ならびにガイド付きリラクゼーション及び呼吸運動を含むオンラインの準備資料へ

のアクセスが与えられる。

【1204】

来院1a：最初の準備セッションでは、サイロシビンの安全性及び効果、個人的及び病歴、現在の症状について話し合う。医学的に資格のある試験臨床医が被験者の適格性を確認すると、被験者は、スクリーニング〔来院1〕とベースライン来院〔来院2〕との間の準備のために試験療法士と面会する。来院1a準備セッション中に、療法士及び被験者は、被験者の病歴及び現在の症状、治療セッション効果及びサイロシビンの安全性プロファイルに対して期待されること、ならびにセッション中に何を期待するかを話し合い、被験者が有し得るいかなる質問にも答える。この準備セッションの目的は、信頼及び治療的連携の構築を開始することである。来院1a準備セッションが終了した時点で、療法士または被験者のいずれかが十分な信頼及び治療的連携を形成できなかったと感じた場合、被験者は、ベースライン来院に進まない。

10

【1205】

来院2（来院2）：ベースライン来院では、サイロシビンの安全性及び効果、個人的及び病歴、ならびに現在の症状について話し合う。サイロシビンセッションの前日（スクリーニング〔来院1〕、来院1a、－7日目、来院2、－1日目から24時間（時間）以上後）、被験者は、Spielberger状態－特性不安インベントリ（STAI；）、摂食障害検査（EDE）、摂食障害検査質問票－質問ショートフォーム（EDE-QS）、Montgomery-Asbergうつ病評価スケール（MADRS）、臨床的障害評価質問票（CIA）、摂食障害準備性尺度（ED-RR）、摂食障害インベントリ（EDI）、物理的外観状態及び特性不安スケール－状態及び特性バージョン（PASTAS）、C-SSRS、身体イメージ状態スケール（BISS）、Yale-Brown-Cornell摂食障害スケール－自己報告書（YBC-EDS-SRQ）を用いた食に関する儀式及び強迫観念、空腹感、満腹感、食欲を評価するための視覚的アナログスケール（VAS）、体重を含むバイタルサイン（医療従事者によって測定）、尿検査、尿中薬物スクリーニング、及び尿中妊娠検査（妊娠可能な女性のみ）、血液検査、及びECGを含むベースライン評価を行う。ベースラインデータが収集された後、チームは、被験者の継続的な適格性を確認するために最終的なレビューを完了する〔来院2〕。被験者は、適格性が確認され、承認を受けるまで、サイロシビン投与セッション〔来院3〕に進むことはできない。

20

30

【1206】

来院3（0日目）：25mgのサイロシビン投与セッション（〔来院3〕）は、約4～6時間続き、主任療法士及びアシスタント療法士によって支援される。被験者は、摂取後、合計8時間、試験施設に留まることが求められる。サイロシビンの急性効果が治まった後、被験者は、試験精神科医によって安全性について評価され、事前に合意した支援者に付き添われて帰宅する。サイロシビン投与日に、以下の試験を行う：バイタルサイン（すなわち、座位血圧、脈拍、体温、及び呼吸数）、コロンビア自殺重症度評価スケール（C-SSRS）、及び5次元の変化した意識状態評価スケール（5DASC）。前回の来院以降に服用している薬、及び医薬品及び／または治療法の変更が記録される。サイロシビンからの有害事象及び重篤な有害事象が記録される。

40

【1207】

来院4（来院4）：サイロシビン投与の翌日である1日目〔来院4〕に、被験者は、治療後／統合セッションのために直接来院する。このセッションでは、安全性チェック、ベースライン時に完了したすべての質問票の完了、投与後の質的インタビュー、及びサイロシビンセッション中の被験者の経験に関する話し合いが含まれる。すべての被験者は、2つの統合セッションに参加する。上記の来院4セッションの目的に加えて、セッションは、被験者の疾患（複数可）に関連する治療的な内容への参加及び処理を支援することに重点が置かれる。来院4では、以下の試験を実施する：STAI、MADRS、CIA、EDE-QS、ED-RR、EDI、C-SSRS、PASTAS、BISS、YBC-ES、VAS尺度、C-SSRS、バイタルサイン（すなわち、座位血圧、脈拍、体温、及び

50

呼吸数)及び体重、ならびに12誘導ECG。臨床検査のための血液試料を採取し、尿検査のための尿試料を採取する。前回の来院以降に服用している薬、及び医薬品及び／または治療法の変更が記録される。サイロシビンからの有害事象及び重篤な有害事象が記録される。

【1208】

来院5(来院5)：来院5では、以下の試験を実施する：STAI、EDE-QS、MADRS、CIA、ED-RR、EDI、PASTAS、BISS、YBC-ES、C-SSRS、VAS尺度、体重、臨床検査のための血液試料、バイタルサイン、及び12誘導ECG。前回の来院以降に服用している医薬品、及び医薬品及び／または治療法の変更が記録される。サイロシビンからの有害事象及び重篤な有害事象が記録される。

10

【1209】

来院6：フォローアップ来院：被験者は、7(±2)日、来院5(来院5)、及び28(±3)日、来院6(来院6)にフォローアップされる。28日目[来院6]の評価の終わりに、被験者に、複数回投与の知覚的許容性を探求するために、その後のサイロシビンの投与についてどのように感じるかを尋ねる。来院6では、以下の試験を実施する：STAI、EDE、EDE-QS、MADRS、CIA、ED-RR、EDI、PASTAS、BISS、YBC-ES、C-SSRS、VAS尺度、体重、臨床検査のための血液試料、バイタルサイン、及び12誘導ECG。

【1210】

来院の概略図を、図28に示す。来院手順の表を、表34に示す。

20

30

40

50

【表 3 4 - 1】

表 3 4

					サイロシビン処置からの 時間		
	スクリー ニング ¹	投薬準備	ベースラ イン (-1 日目)	サイロシ ビンセッ ション (0 日目)	1 日 目	7 日目	28 日目 (EOS/ ET)
来院	1	1a	2	3	4	5	6
許容可能なウィ ンドウ	-		+<7 日	なし	なし	±2 日	±3 日
臨床医評価及び手順							
インフォームド コンセント	✓						
病歴	✓		✓				
被験者基準/臨 床試験除外基準	✓		✓	✓			
MINI 7.0.2	✓						
MADRS			✓		✓	✓	✓
C-SSRS	✓		✓	✓	✓	✓	✓
MSI-BPD	✓						
EDE			✓				✓
定質的評価					✓		
バイタルサイン	✓		✓	✓	✓	✓	✓
体重を含む身体 検査	✓		✓	✓	✓	✓	✓
12 誘導心電図	✓				✓	✓	✓
臨床検査	✓				✓	✓	✓
尿検査	✓		✓	✓	✓		
尿中薬物スクリ ーニング	✓		✓	✓			
尿妊娠検査 ²	✓		✓	✓			
使用された避妊 方法の文書記録 ³	✓						
準備		✓	✓				

10

20

30

40

50

【表 3 4 - 2】

					サイロシビン処置からの時間		
	スクリーニング ¹	投薬準備	ベースライン (-1 日目)	サイロシビンセッション (0 日目)	1 日目	7 日目	28 日目 (EOS/ET)
来院	1	1a	2	3	4	5	6
許容可能なウィンドウ	-		+<7日	なし	なし	±2 日	±3 日
臨床医評価及び手順							
サイロシビン用量				✓			✓
統合					✓	✓	
病歴/併用薬	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
AE/SAE	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
被験者完了評価							
STAI			✓		✓	✓	✓
EDE-QS			✓		✓	✓	✓
CIA			✓		✓	✓	✓
BISS			✓		✓	✓	✓
ED-RR			✓		✓	✓	✓
PASTAS			✓		✓	✓	✓
EDI			✓		✓	✓	✓
YBC-EDS			✓		✓	✓	✓
VAS 評価基準			✓		✓	✓	✓
5D-ASC				✓ ⁴			
略語：5D-ASC：5次元の変化した意識状態、AE：有害事象、BISS：身体イメージ状態スケール、CIA：臨床障害評価、C-SSRS、注記：コロンビア自殺重症度評価スケール、ECG：心電図、EDE：摂食障害検査、EDE-QS：摂食障害検査質問票ショートフォーム、EDI：摂食障害インベントリ、ED-RR：摂食障害準備性尺度、EOS：試験終了、ET：早期終了、MINI 7.0.2：ミニ国際神経精神医学的インタビュー、MADRS：Montgomery-Asberg うつ病評価スケール、MSI-BPD：境界性人格障害のためのMcLeanスクリーニング装置、PASTAS：物理的外観状態及び特性不安スケール、SAE：重篤な有害事象、STAI：Spielberger 状態特性不安スケール、VAS：視覚的アナログスケール、YBC-EDS：Young-Brown Cornell 摂食障害スケール							
¹ スクリーニング（来院1）は、ベースライン来院（来院2）の少なくとも24時間前に実施される。							
² 出産の可能性のある女性のみ。							
³ 妊娠可能性のある女性及びすべての男性の場合、サイトは、各被験者が使用することで同意された避妊方法を文書記録すること。							
⁴ サイロシビンセッション後、直ちに投与すること。							

【1 2 1 1】

実施例 18：過食症の治療のためのサイロシビンを試験するインビボ試験

このインビボ試験の目的は、過食症の治療のためのサイロシビンの有効性を調査することである。65頭の雌Wistarラットを、Charles River Laboratoriesから入手し、おがくずを敷いたポリプロピレン製のケージに個別に収容し、環境強化を整えた。動物を、逆位相の明暗サイクルで維持し、標準的な粉末飼料を常時摂取し、水に自由にアクセスさせた。

【1 2 1 2】

10

20

30

40

50

56頭の動物を、1日目、2日目、4日目、6日目、7日目、9日目、12日目、14日目、15日目、18日目、23日目、及び28日目に、不規則なアクセススケジュールで好みの脂肪性食品（チョコレート）への2時間の曝露を使用して、過食をするように訓練し、9頭の動物の別個の対照コホートが、同じ不規則なアクセススケジュールで空のポットに2時間曝露された。過食するように訓練した後、動物を、ビヒクル（生理食塩水、陰性対照）、サイロシビン（ 1 mg/kg 、 3 mg/kg 、または 10 mg/kg 腹腔内）またはリスデキサメフェタミン（LDX、 0.8 mg/kg 、毎日経口）（陽性対照）で処置した。試験のタイムラインを、図29に提示する。

【1213】

ビンギング行動を、処置（例えば、上記のサイロシビン、ビヒクル、またはLDX）を施した1時間後に評価した。各ビンジセッションの前後で、チョコレートポットの重量を、記録した。体重、食物摂取量（食物エネルギー値、 kJ/g を使用）、及び水摂取量を記録した。

【1214】

より長期的な時点を評価するとともに、迅速に連続して2回のビンジセッションを行うことを避けるために、治療の8日後に、各動物に、以前に与えられた同じ治療の単回注射を投与し、次いで、上記のように、24時間後にビンジ行動について試験した。

【1215】

体重を、1日目の体重を共変量として共分散分析を行った。投与の1日目から10日目まで（30日目～39日目）の体重変化を同様に分析した。ビンジ日には、2時間のビンジセッション中の食餌摂取量、チョコレートの摂取量、総食物摂取量（ kJ で表示）及び24時間の食物（ kJ ）摂取量を、過去2回のビンジ日（トレーニング段階の23日目及び28日目）で平均化して、等価測定で、共変量として共分散分析によって分析した。投与後3日間のビンジ日の平均摂取量も同様に分析した。非ビンジ日には、24時間の食事量（ kJ ）を、非ビンジ日の-5から0までの平均食事/水摂取量（トレーニング24日目から27日目及び29日目）を共変量として、共分散分析によって分析した。投与後のすべての非ビンジ日における平均食物摂取量を、同様に分析した。過食症ビヒクル群との比較は、サイロシビンについては、Williams検定、及びLDXについては、多重t検定による。すべての検定は、両側検定として実施した。

【1216】

ビヒクル/チョコレートなしの群からのすべてのデータを、平均値±平均の標準誤差（SEM）として表す。他の処置群については、処置後のビンジ日（30日目及び/または38日目）に収集された食物摂取データを、ベースライン（トレーニング期の23日目及び28日目の平均）における群間の差で調整し、処置後の非ビンジ日（31日目から37日目、及び39日目）に収集した食物摂取量データを、適切なベースライン（トレーニング期の24日目から27日目及び29日目）における群間の差で調整した。したがって、ビヒクル/チョコレートなしの群以外の群からのデータを、調整された平均値±SEMとして表す。平均体重の変化を、1日目の体重における治療群間の差について調整し、調整された平均値±SEMとして表す。

【1217】

チョコレート及び総食物（すなわち、チョコレート及び食餌摂取量の合計）は、ビンジ食を訓練したビヒクル治療群と比較して、 1 mg/kg のサイロシビン、 3 mg/kg のサイロシビン、及び 10 mg/kg のサイロシビンの投与から1時間後のビンギングセッション中に有意に減少した（図30）。陽性対照（LDX）もまた、チョコレートを食べる量が有意に減少した。

【1218】

チョコレート及び総食物（すなわち、チョコレート及び食餌摂取量の合計）はまた、ビンジ食を訓練したビヒクル治療群と比較して、 1 mg/kg のサイロシビン、 3 mg/kg のサイロシビン、及び 10 mg/kg のサイロシビンの投与から24時間後のビンギングセッション中に有意に減少した（図31）。

10

20

30

40

50

【1219】

図32は、試験全体にわたる24時間の食物摂取に対するサイロシビンの効果を示す。24時間にわたる食物摂取は、すべてのサイロシビン群及びLDX陽性対照群において、1日目に有意に減少する。24時間にわたる食物摂取は、サイロシビン群では有意に変化せず、サイロシビンが正常な摂食行動に影響を及ぼさないことを示唆している。図33は、ビンジ日及び非ビンジ日に対する平均24時間の食物摂取に対するサイロシビンの効果を示す。図34は、全体の体重が、サイロシビンの投与によって影響を受けないことを示す。

【1220】

実施例19：ライフチェンジインベントリ（LCI）－自己受容スコアに対するサイロシビンの効果を試験するインビボ試験

サイロシビンが摂食障害を有する被験者における自己受容に有益な影響を及ぼし得るかどうかを判定するために、健常なボランティア試験を実施した。試験は、サイロシビン投与後の急性及び長期的の両方の様々な心理的及び脳的尺度を測定した。健常なボランティアに、10mgのサイロシビン、25mgのサイロシビン、またはプラセボを投与した。データを、転帰スコアを従属変数とする反復測定混合モデルを使用して分析した。モデルは、処置、来院、過去のサイロシビン経験、及び処置×来院相互作用、繰り返し因子としての来院、及びランダム効果としての被験者に対する固定効果を有する。最小二乗（LS）平均をモデルから計算し、群間の一対比較に用いた。

【1221】

ライフチェンジインベントリ（LCI）を、サイロシビン投与の7日後及び84日後に実施した。図35は、LCI自己受容スコアに対するサイロシビンの効果を示す。10mg（ $p < 0.001$ ）及び25mg（ $p < 0.001$ ）の両方のサイロシビンによる処置は、プラセボと比較して、LCI自己受容スコアの改善をもたらした。表35は、自己受容性のLCI変化を示す。

【表35】

群	来院	LCI 自己受容スコア	標準誤差	P値(プラセボと比較)	参加者数(n)
10mg	7日目	0.8	0.07	<0.001	30
25mg	7日目	0.6	0.08	<0.001	29
10mg	84日目	0.6	0.08	<0.001	30
25mg	84日目	0.6	0.08	<0.001	27

注記:ライフチェンジインベントリ(LCI)自己受容スコアは、治療群の最小二乗(LS)平均を表す。P値は、プラセボとの一対比較を使用して計算した。

【1222】

任意の特定の作用機序に拘束されることなく、当業者は、特定の適応症における活性剤の有効性を試験するために使用されるモデル、及びそれを使用して得られたデータもまた、他の適応症に適用され得ることを理解し得る。したがって、表36は、どのモデル及び実施例が列挙されている適応症に関連している可能性があるかを示す。これは非網羅的であり、当業者は、本明細書で論じられる種々の実施例を使用して、種々の適応症において、サイロシビン、サイロシビンの活性代謝産物、サイロシビンのプロドラッグ、及びサイロシビンの活性代謝産物のプロドラッグの活性を支持することができることを理解し得る。

10

20

30

40

50

【表 3 6】

表 3 6

実施例	関連する適応症（複数可）
実施例 10 マウスタンパク質の変化を調査するインビボ試験： 受容体タンパク質キナーゼ erbB4(ErbB4)発現の増加	不安
実施例 10 マウスタンパク質の変化を調査するインビボ試験： カルシンテニン 2(Clstn2)発現の低減	不安
実施例 10 マウスタンパク質の変化を調査するインビボ試験： グルカゴン(Gcg)発現の増加	摂食障害 OCD
実施例 11 インビボモデルにおけるガラス玉覆い隠し(MB)試験に対するサイロシビンの効果	OCD 不安 摂食障害
実施例 12 覚醒性、ノンレム、及び／またはレム睡眠に対するサイロシビンの効果を試験するインビボ試験	不安 OCD
実施例 13 CCK-4 誘発のパニック不安に対するサイロシビンの効果のインビボ試験	不安 パニック不安
実施例 14 社会的認知及び行動に対するサイロシビンの急性及び長期的な効果におけるサイロシビンの効果	P T S D 不安
実施例 14 社会的認知及び行動に対するサイロシビンの急性及び長期的な効果におけるサイロシビンの効果(RVP(急速視覚情報処理タスク))	不安
実施例 18 過食症の治療のためのサイロシビンを試験するインビボ試験	摂食障害
実施例 19 ライフチェンジインベントリ(LCI)-自己受容スコアに対するサイロシビンの効果を試験するインビボ試験	不安

10

20

30

40

【1 2 2 3】

本明細書に引用されるすべての文書、特許、特許出願、刊行物、製品説明書、及びプロトコルは、あらゆる目的のためにそれらの全体が参照により組み込まれる。

【1 2 2 4】

本明細書において例証及び考察される実施形態は、本発明を作製し、使用するために本発明者らに既知の最善の方法を当業者に教示することのみを意図する。本発明の上記実施形態は、本発明から逸脱することなく、上記教示に照らして当業者によって理解されるように修正または変更され得る。したがって、特許請求の範囲及びそれらの同等物の範囲内で、本発明は、具体的に記載されるものとは別の方法で実施されることが理解される。

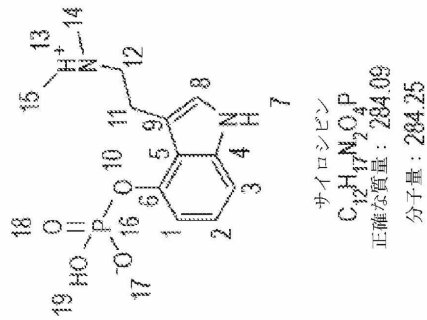
【1 2 2 5】

50

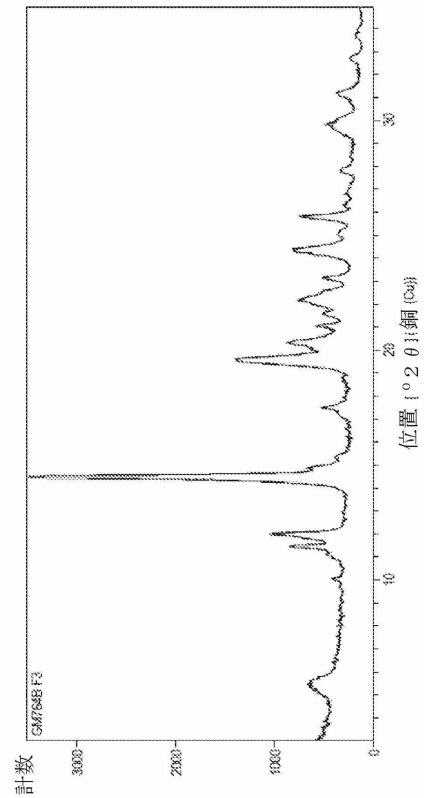
上述のものは、本発明の例示説明であり、その限定として解釈されるべきでない。本発明は、その中に含まれる請求項の均等物と共に、以下の請求項によって定義される。

【図面】

【図 1】



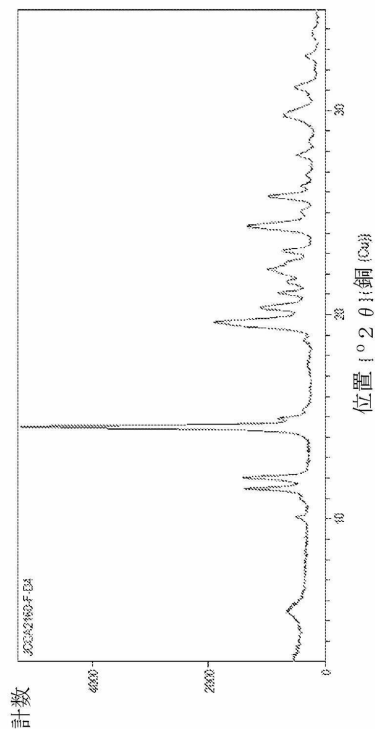
【図 2 A】



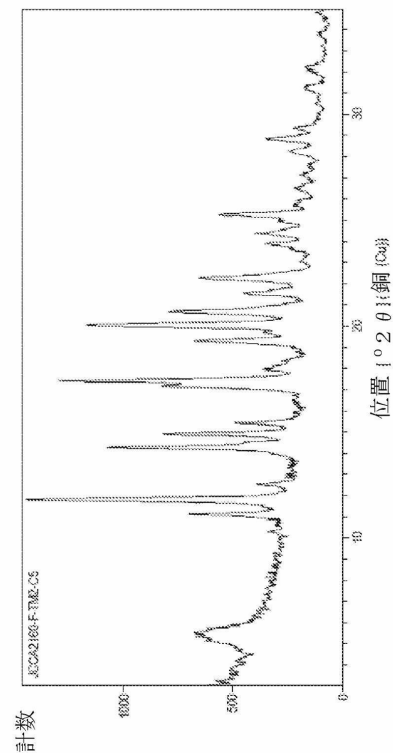
10

20

【図 2 B】



【図 2 C】

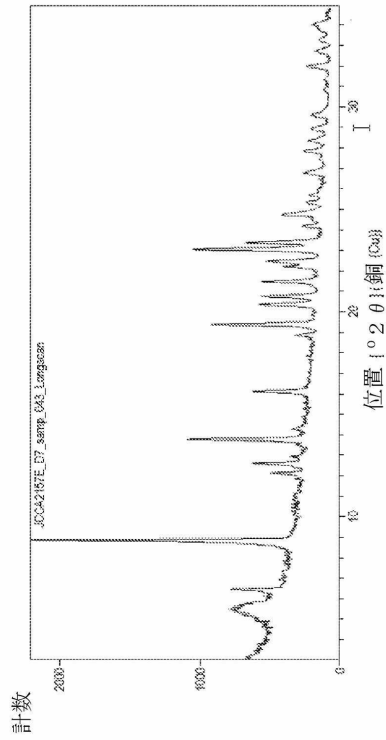


30

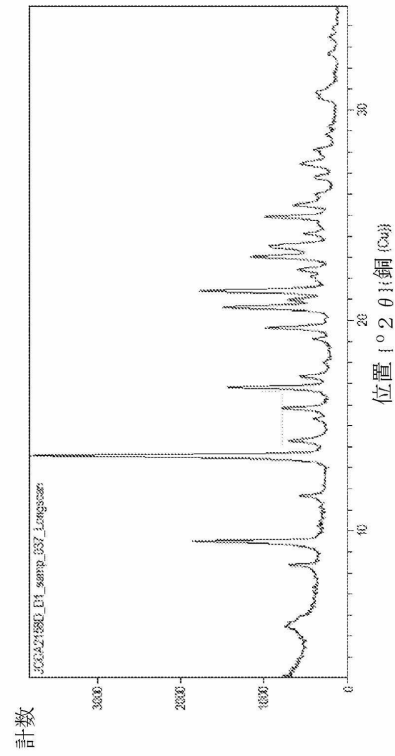
40

50

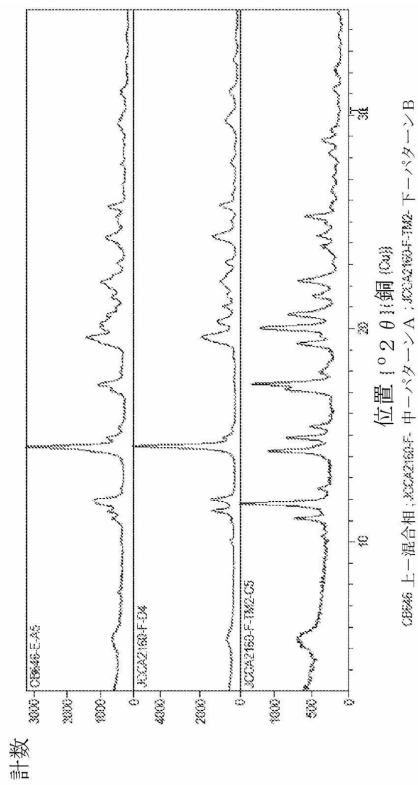
【図 2 D】



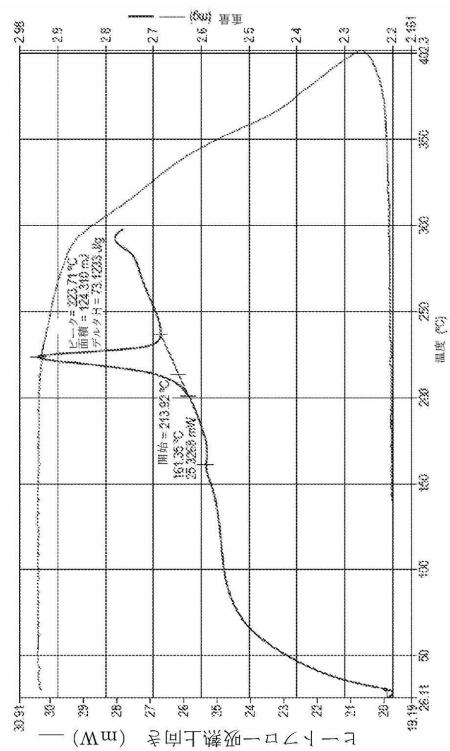
【図 2 E】



【図 2 F】



【図 3 A】



10

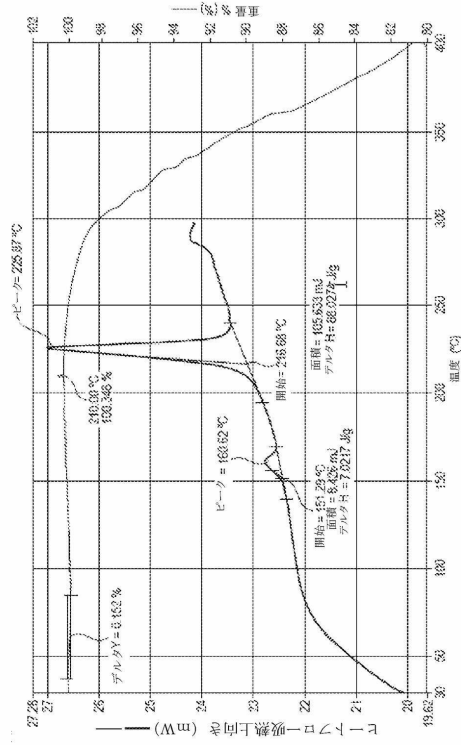
20

30

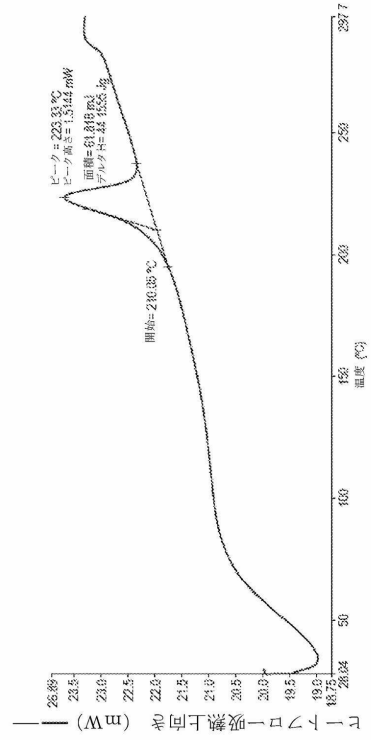
40

50

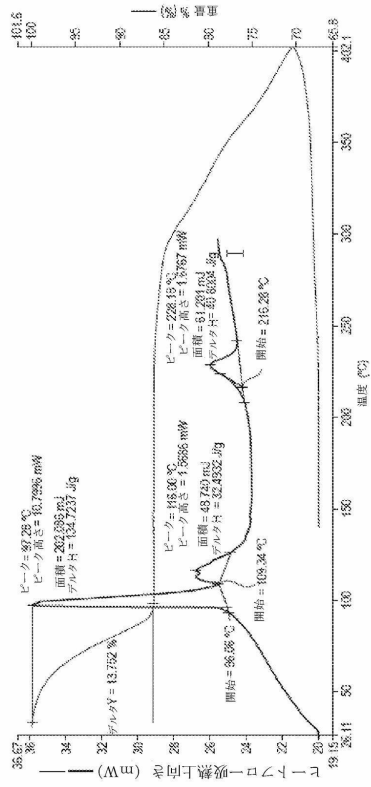
【図 3 B】



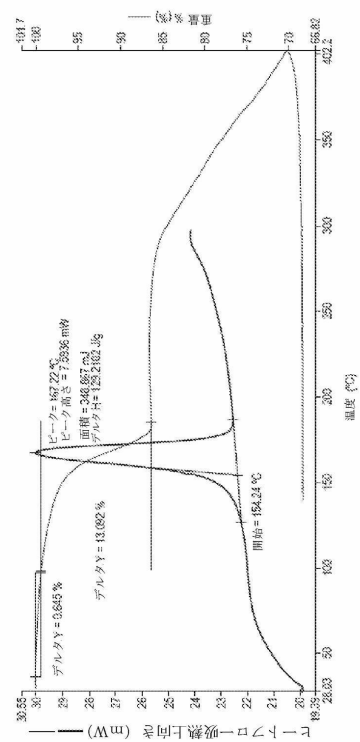
【図 3 C】



【図 3 D】



【図 3 E】



10

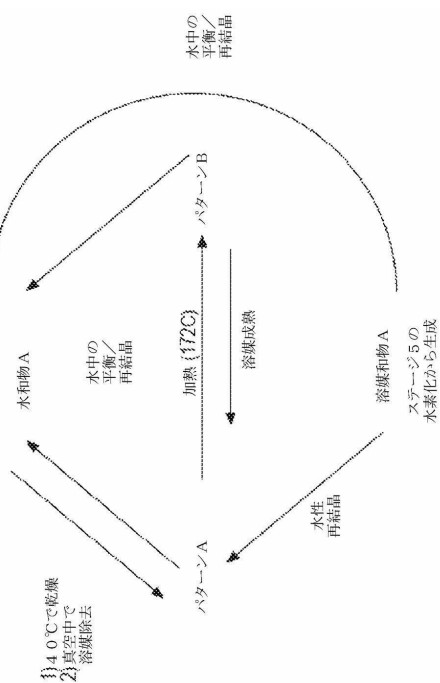
20

30

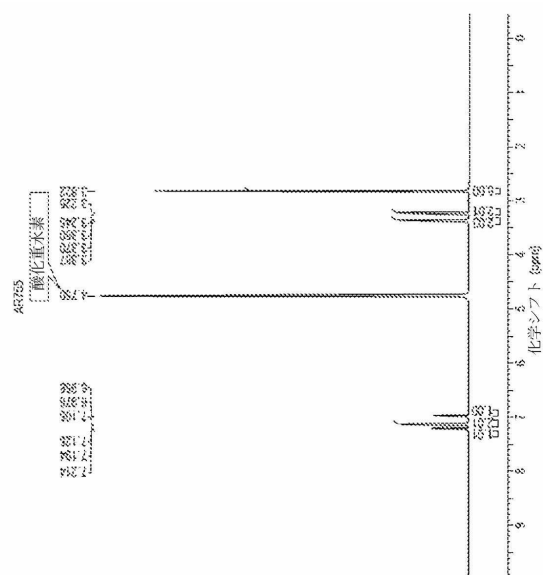
40

50

【図 4】



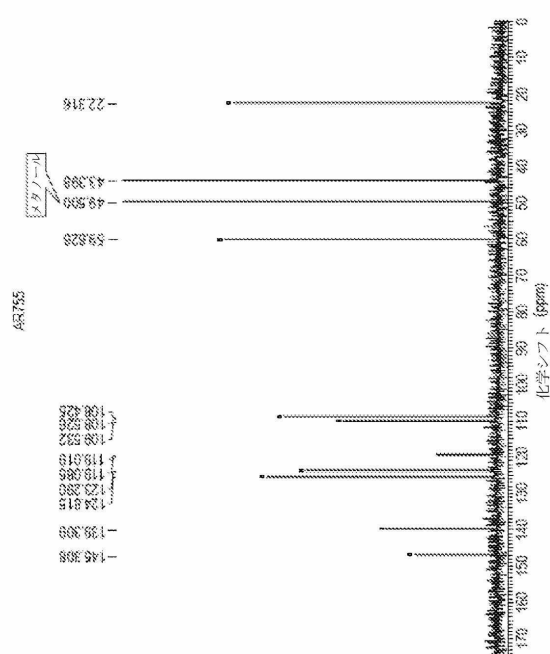
【圖 5】



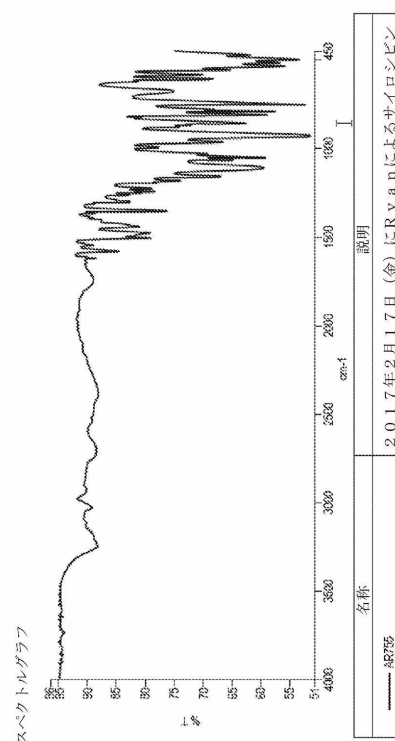
10

20

【図 6】



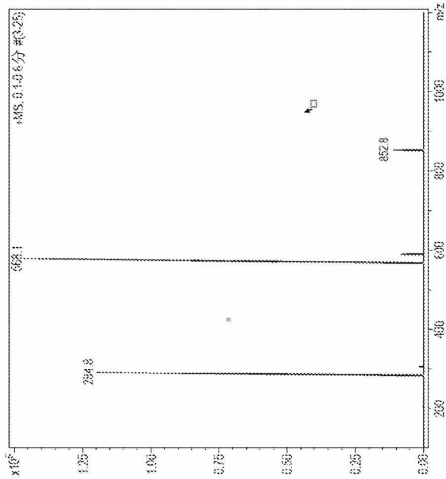
【圖 7】



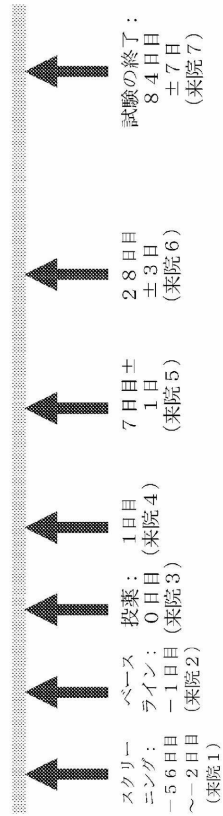
30

40

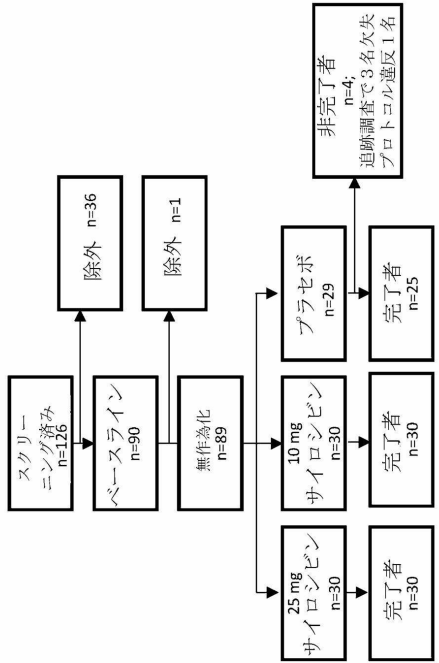
【図 8】



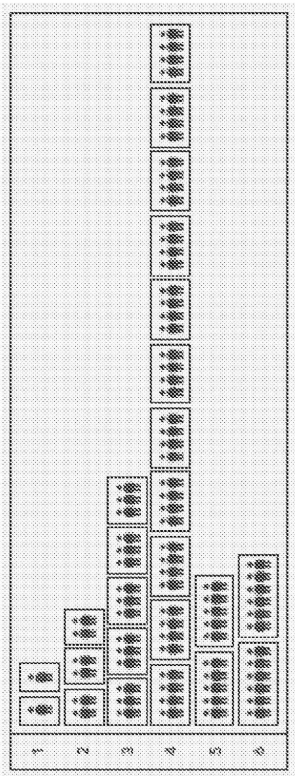
【図 9 A】



【図 9 B】



【図 9 C】



10

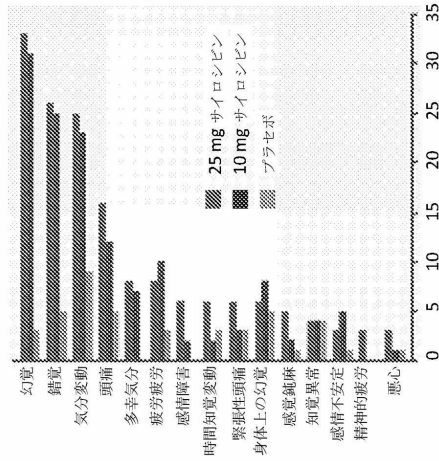
20

30

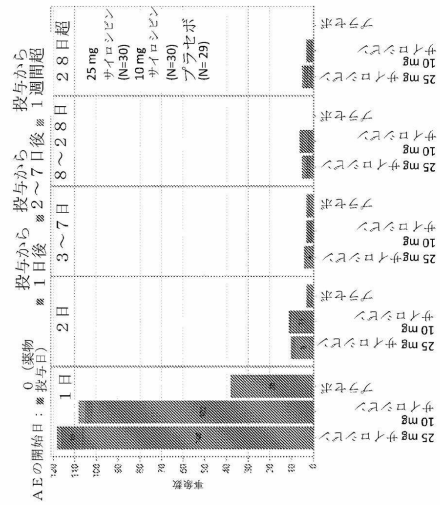
40

50

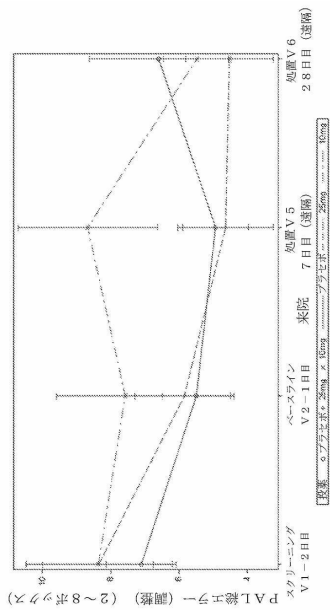
【図 9 D】



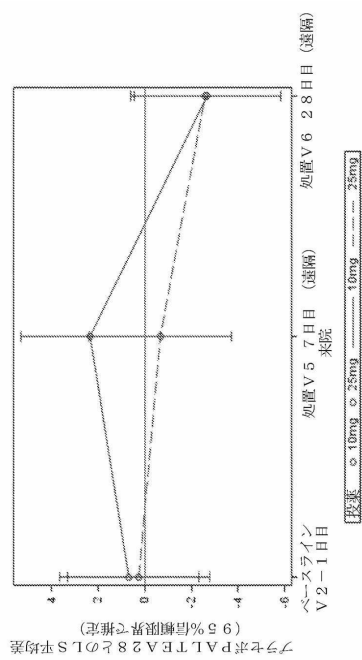
【図 9 E】



【図 9 F】



【図 9 G】



10

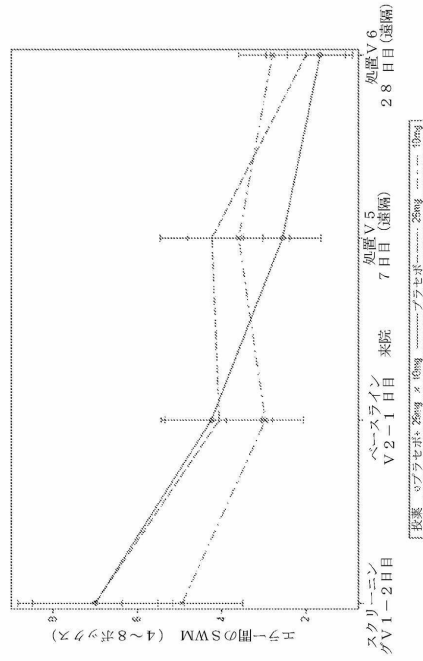
20

30

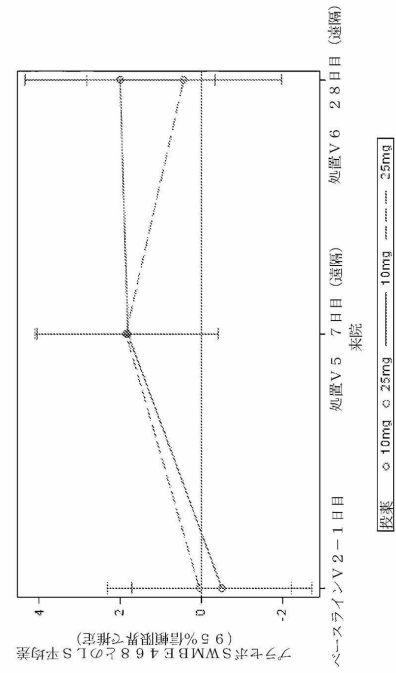
40

50

【図 9 H】



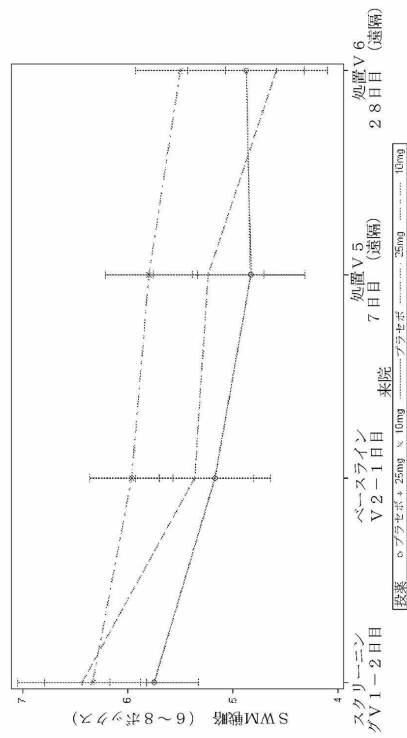
【図 9 I】



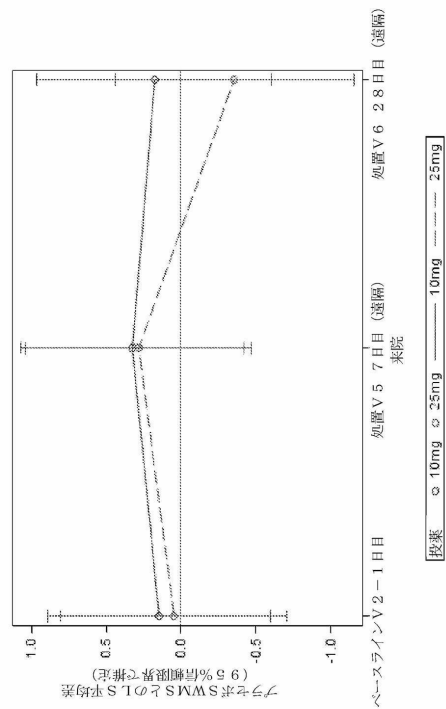
10

20

【図 9 J】



【図 9 K】

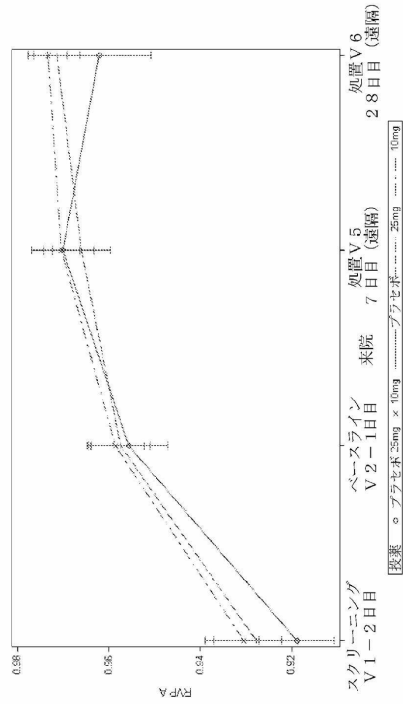


30

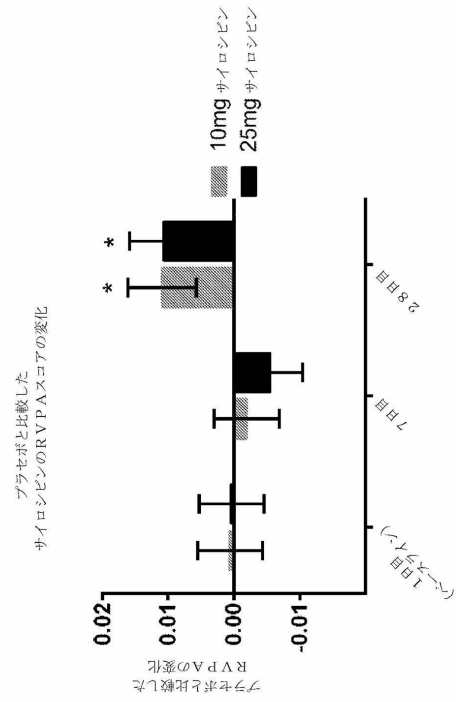
40

50

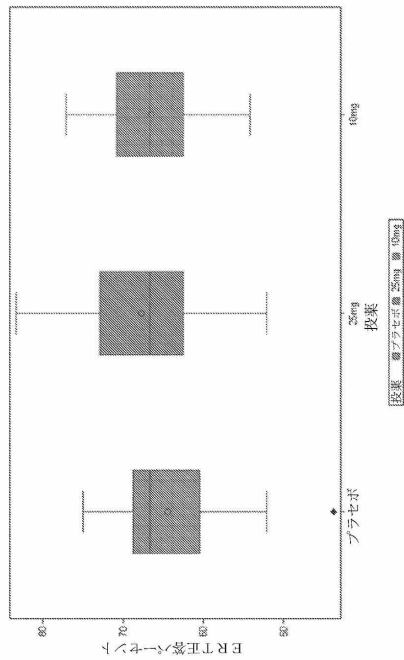
【図 9 L】



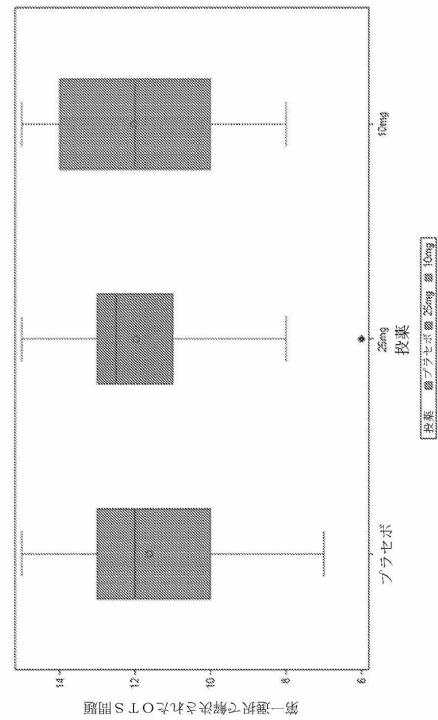
【図 9 M】



【図 9 N】



【図 9 O】



10

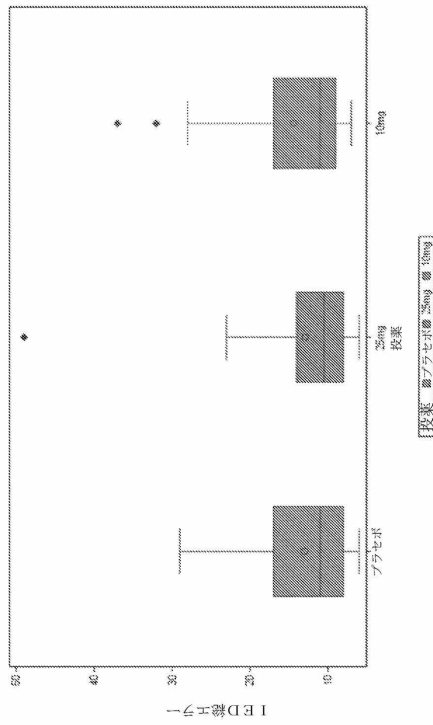
20

30

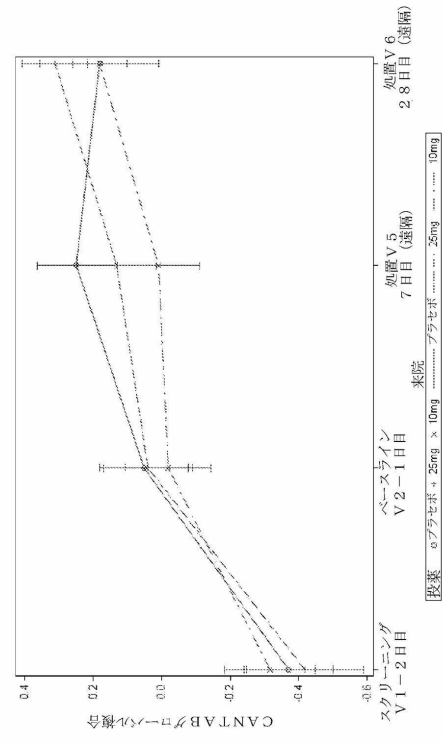
40

50

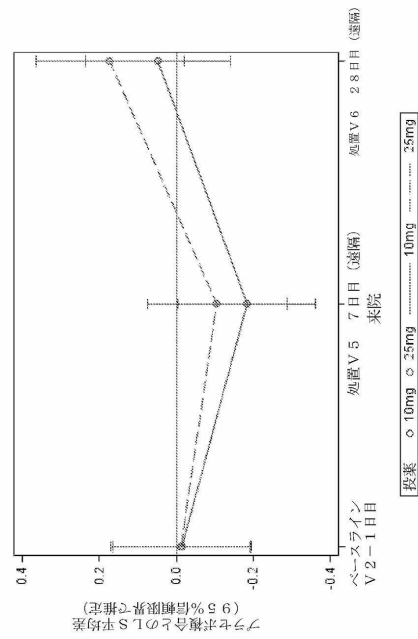
【図 9 P】



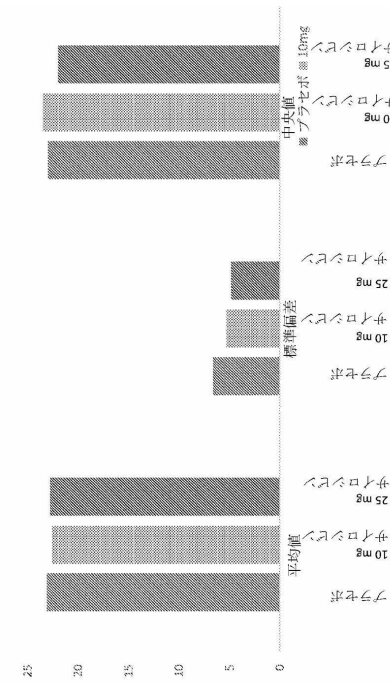
【図 9 Q】



【図 9 R】



【図 9 S】



10

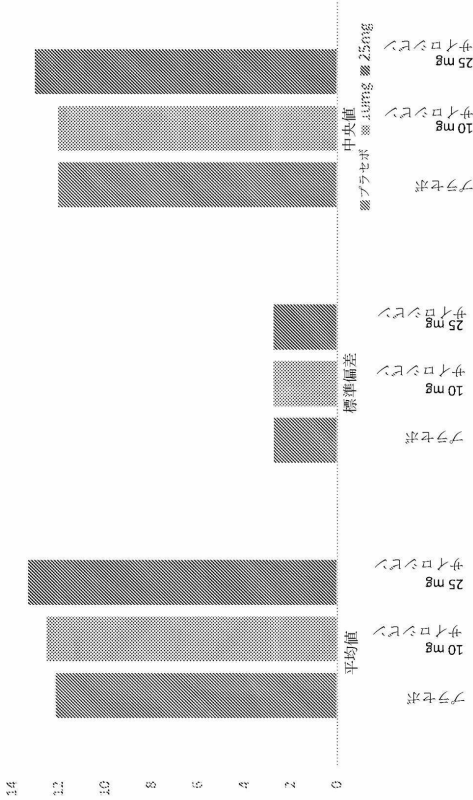
20

30

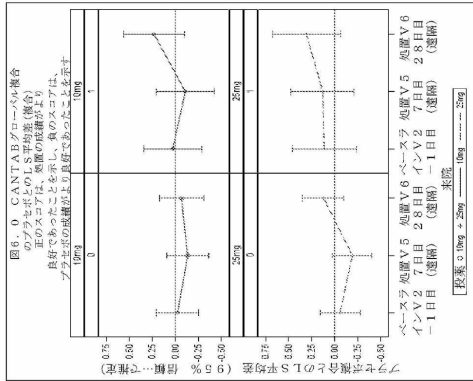
40

50

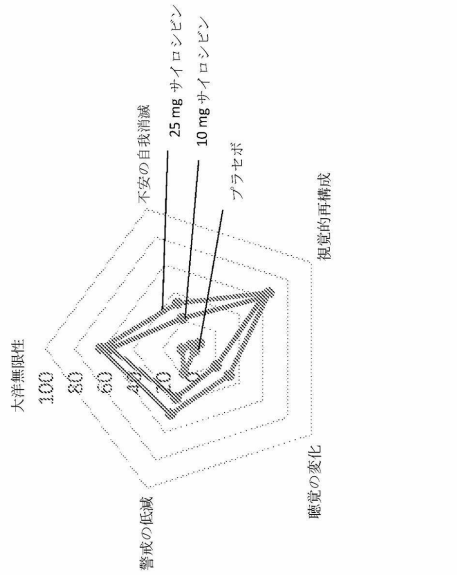
【図 9 T】



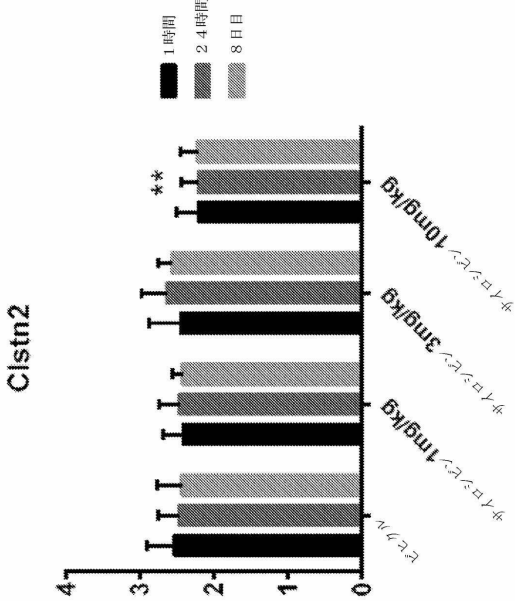
【図 9 V】



【図 9 U】



【図 10】



10

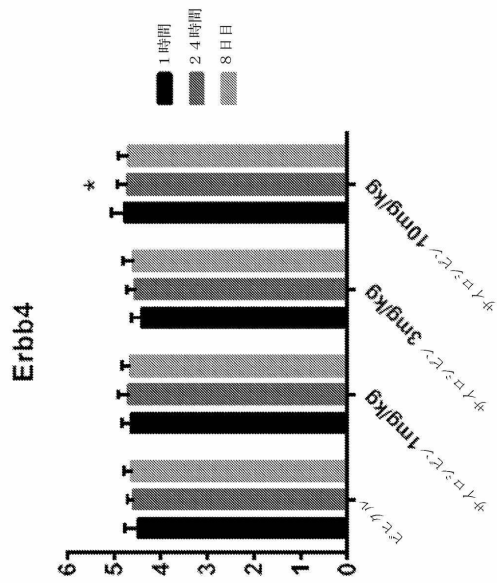
20

30

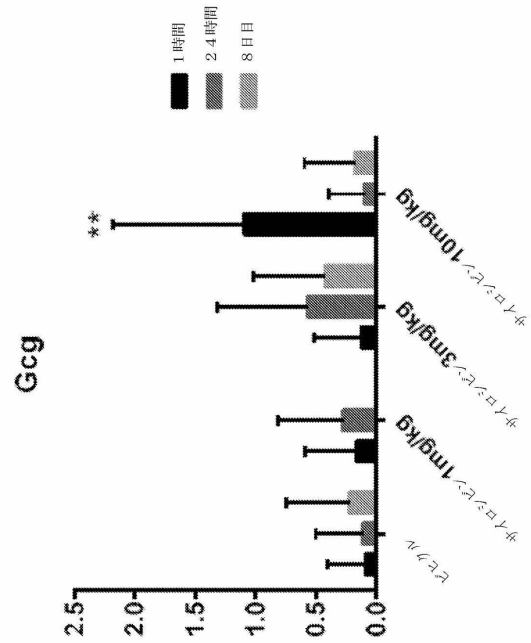
40

50

【図 1 1】



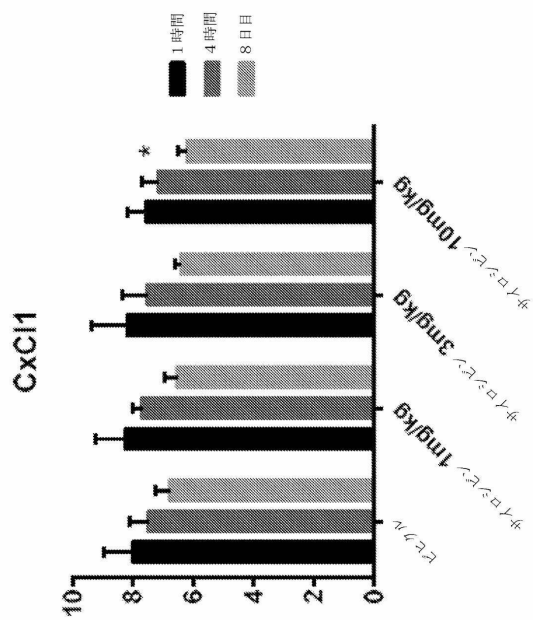
【図 1 2】



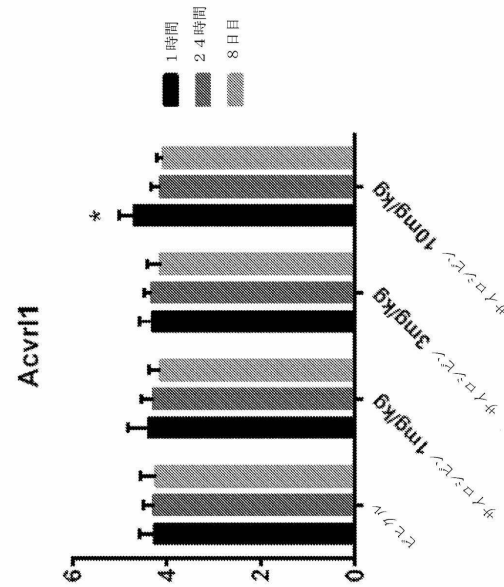
10

20

【図 1 3】



【図 1 4】

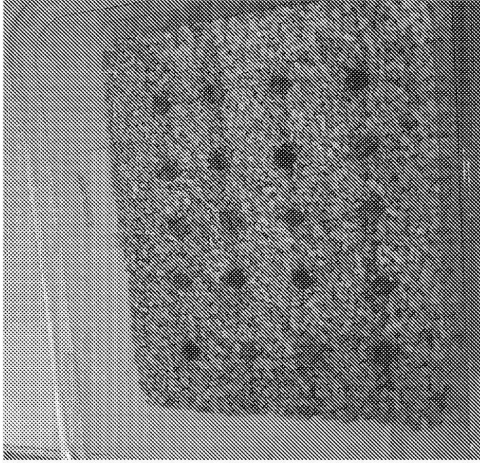


30

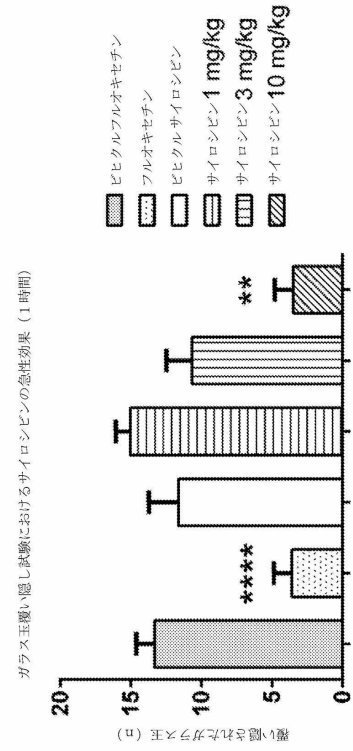
40

50

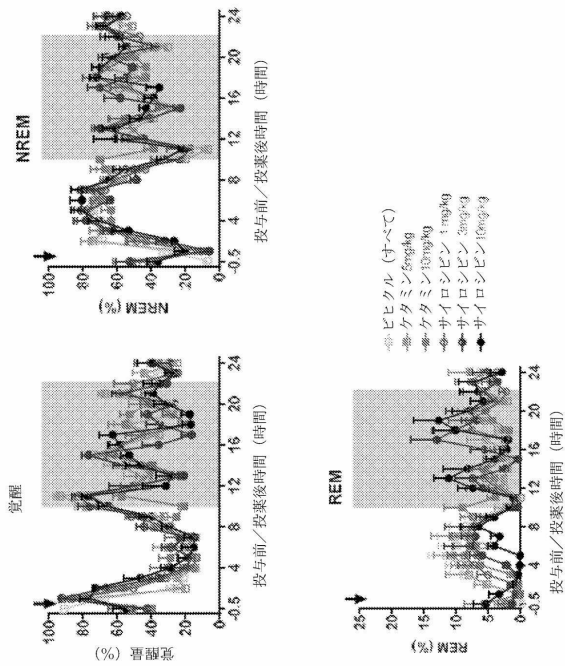
【図 15】



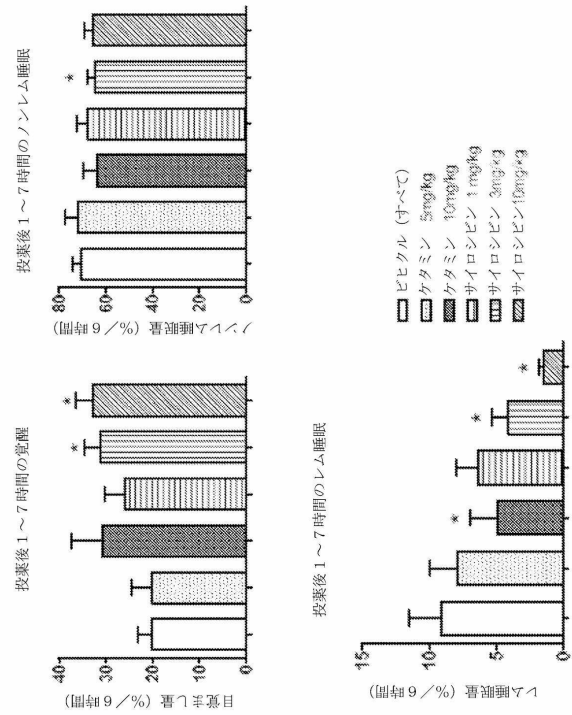
【図 16】



【図 17】



【図 18】



10

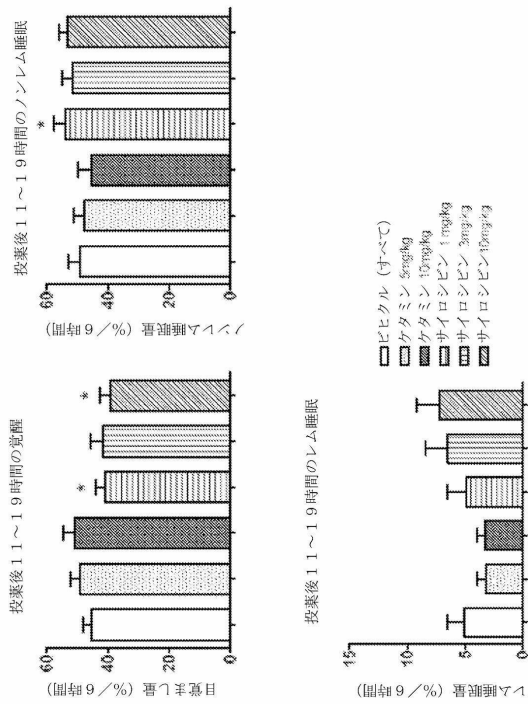
20

30

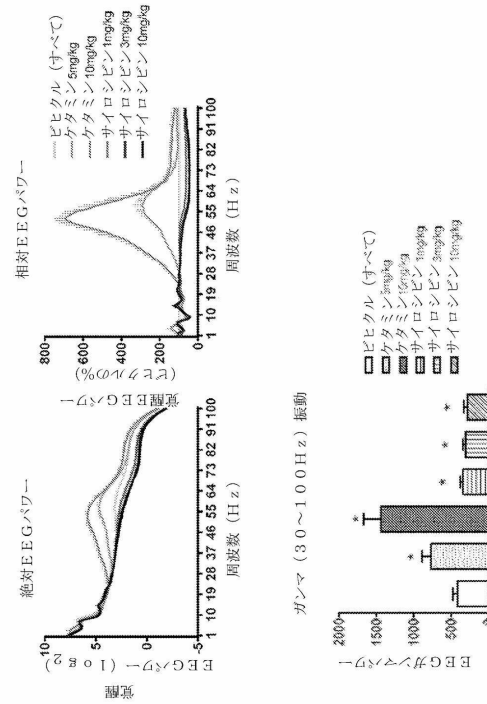
40

50

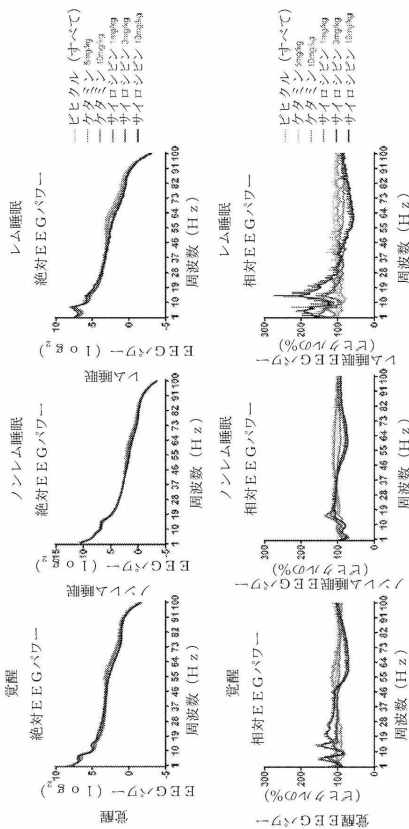
【図 19】



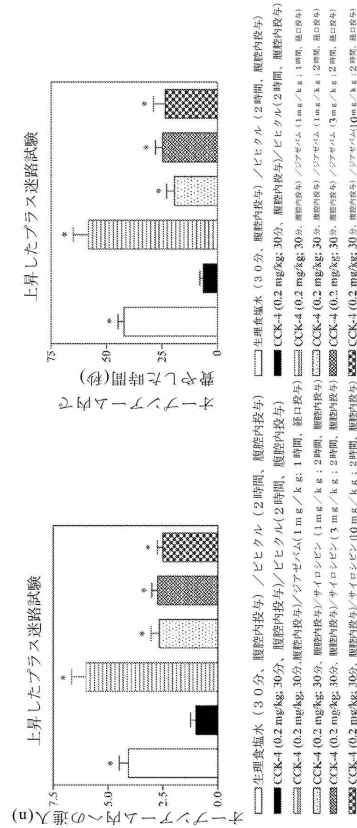
【図 20】



【図 21】



【図 22】



10

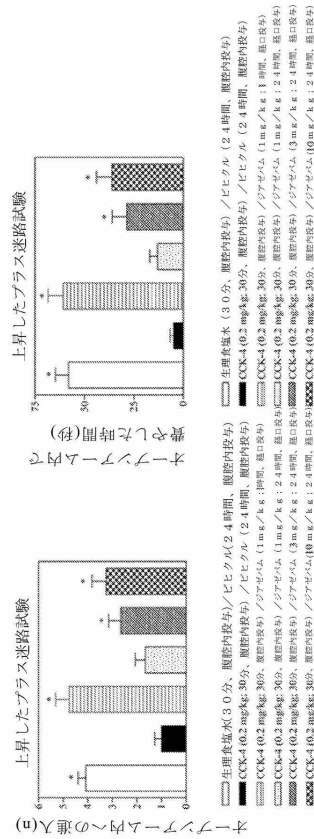
20

30

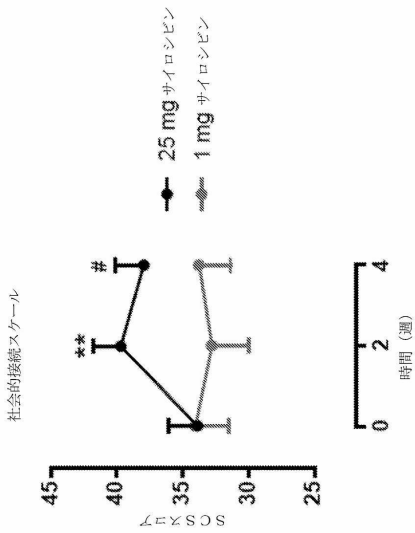
40

50

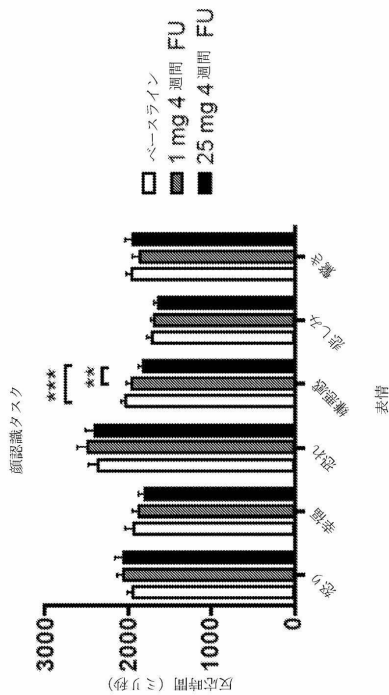
【図 2 3】



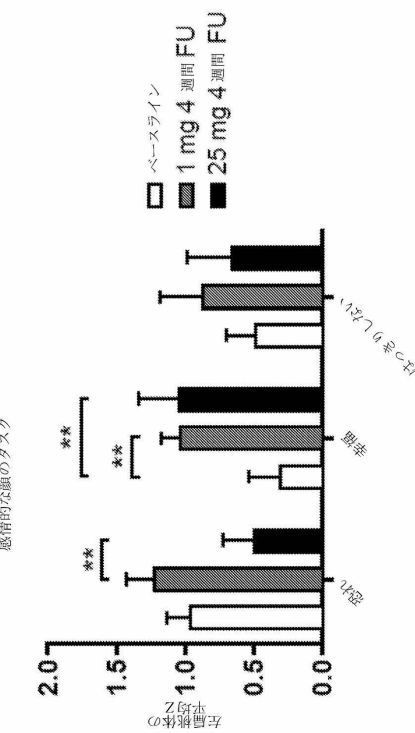
【図 2 4】



【図 2 5】



【図 2 6】



10

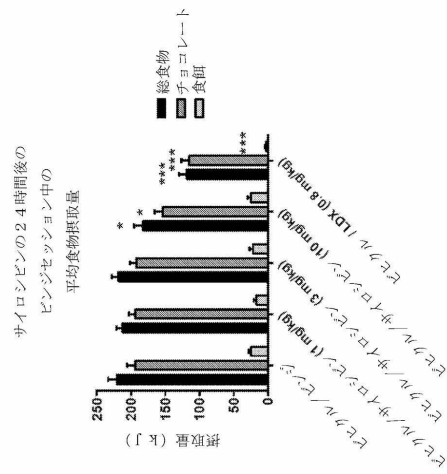
20

30

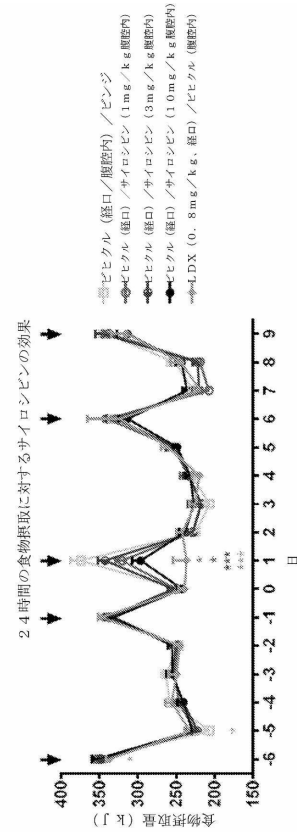
40

50

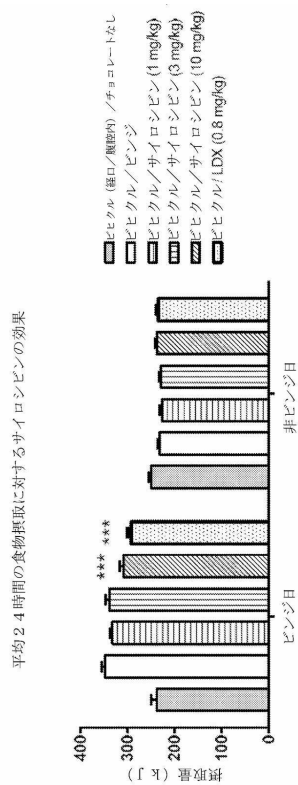
【図 3 1】



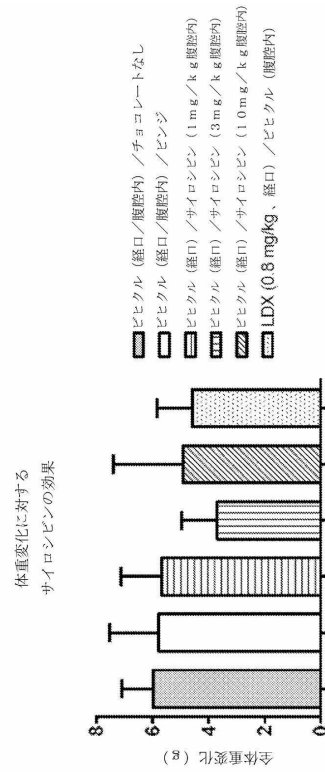
【図 3 2】



【図 3 3】



【図 3 4】



10

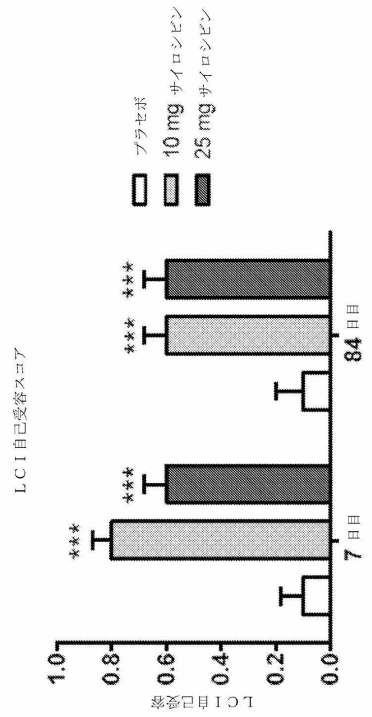
20

30

40

50

【図 35】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2020/053687

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/4045 A61K31/675 A61P25/00 A61P25/06 A61P25/22 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	STEPHEN ROSS ET AL: "Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial", JOURNAL OF PSYCHOPHARMACOLOGY., vol. 30, no. 12, 1 December 2016 (2016-12-01), pages 1165-1180, XP055703294, GB ISSN: 0269-8811, DOI: 10.1177/0269881116675512 page 1166, column 2, paragraph 3 page 1175, column 2, paragraph 5 page 1177, column 2, paragraph 2 ----- -/--	1,32,33, 40,41, 43-52
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.		
☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 25 June 2020		Date of mailing of the international search report 26/08/2020
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Allnutt, Sarah

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2020/053687

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	W0 2018/148605 A1 (CAAMTECH LLC [US]) 16 August 2018 (2018-08-16) page 52, paragraph 3 - page 54, paragraph 5 page 3, paragraphs 2,6; claims 102,117,118,125,126 -----	1-7,10, 32,33,43
X	W0 2018/135943 A1 (PROCARE BEHEER B V) 26 July 2018 (2018-07-26) page 13, lines 19-36; example 1 page 14, line 22 page 15, line 15 page 16, lines 21,24,35 page 17, lines 14,35 -----	1,2,4,6, 7,32,33, 40-45
X	MORENO FRANCISCO ET AL: "Safety, Tolerability, and Efficacy of Psilocybin in 9 Patients With Obsessive-Compulsive Disorder", DISEASES OF THE NERVOUS SYSTEM, PHYSICIANS POSTGRADUATE PRESS, NEW YORK, NY, US , vol. 67, no. 11 15 November 2006 (2006-11-15), pages 1735-1740, XP009520908, ISSN: 0012-3714, DOI: 10.4088/JCP.V67N1110 Retrieved from the Internet: URL:http://article.psychiatrist.com/?Conte ntType=START&ID=10002809 page 1737, column 1, lines 34-37; figures 2,3 page 1738, column 1, paragraph 4 - column 2, paragraphs 1,4 page 1740, column 1, paragraph 2 -----	1,6,7, 10,32, 33,43-45
X	HANES ET AL: "Serotonin, Psilocybin, and Body Dysmorphic Disorder: A Case Report", JOURNAL OF CLINICAL PSYCHOPHARMACOLOGY, LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, US , vol. 16, no. 2 1 April 1996 (1996-04-01), pages 188-189, XP009520900, ISSN: 0271-0749, DOI: 10.1097/00004714-199604000-00011 Retrieved from the Internet: URL:http://journals.lww.com/00004714-19960 4000-00011 the whole document ----- -/--	1,6-10, 32,33,43

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2009)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2020/053687

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ANDREW SEWELL R ET AL: "Response of cluster headache to psilocybin and LSD", NEUROLOGY, LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, PHILADELPHIA, US, vol. 66, no. 12, 27 June 2006 (2006-06-27), pages 1920-1922, XP008145543, ISSN: 0028-3878, DOI: 10.1212/01.WNL.0000219761.05466.43 See Abstract; page 1920, column 2, paragraph 4; table 2	1-10, 35-58
X,P	WO 2019/073379 A1 (COMPASS PATHWAYS LTD [GB]) 18 April 2019 (2019-04-18) paragraphs [0037], [0120]; claims 1,14	1-10, 32-58

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2020/053687

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

20

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

30

40

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ IB2020/ 053687

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

10

1. claims: 1-10(completely); 32-58(partially)

Method of treating an anxiety disorder comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of psilocybin or an active metabolite thereof.

2. claims: 11-21(completely); 32-58(partially)

Method of preventing or treating a cluster headache or a migraine comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of psilocybin or an active metabolite thereof.

20

3. claims: 22-31(completely); 32-58(partially)

Method of treating an eating disorder comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of psilocybin or an active metabolite thereof.

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2020/053687

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2018148605 A1	16-08-2018	AU 2018217829 A1 BR 112019016489 A2 CA 3052974 A1 CN 110740728 A EP 3579832 A1 JP 2020506246 A US 2018221396 A1 WO 2018148605 A1	12-09-2019 07-04-2020 16-08-2018 31-01-2020 18-12-2019 27-02-2020 09-08-2018 16-08-2018
WO 2018135943 A1	26-07-2018	CA 3050679 A1 EP 3570830 A1 US 2019350949 A1 WO 2018135943 A1	26-07-2018 27-11-2019 21-11-2019 26-07-2018
WO 2019073379 A1	18-04-2019	AU 2018349279 A1 CA 3078765 A1 CN 111491919 A CO 2020005643 A2 DE 202018006384 U1 EP 3694835 A1 GB 2571696 A GB 2572023 A GB 2576059 A KR 20200085753 A US 2019119310 A1 US 2020199161 A1 WO 2019073379 A1	28-05-2020 18-04-2019 04-08-2020 15-05-2020 19-03-2020 19-08-2020 11-09-2019 18-09-2019 05-02-2020 15-07-2020 25-04-2019 25-06-2020 18-04-2019

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	25/08	(2006.01)	A 6 1 P	25/08
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	25/06	(2006.01)	A 6 1 P	25/06
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/04
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/16
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/12
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/06
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	3/04
A 6 1 P	3/00	(2006.01)	A 6 1 P	3/00
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	3/06	(2006.01)	A 6 1 P	3/06
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P	25/04
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	15/00	(2006.01)	A 6 1 P	15/00
A 6 1 P	25/32	(2006.01)	A 6 1 P	25/32
A 6 1 P	25/36	(2006.01)	A 6 1 P	25/36
A 6 1 K	9/48	(2006.01)	A 6 1 K	9/48
A 6 1 K	47/38	(2006.01)	A 6 1 K	47/38
A 6 1 K	47/36	(2006.01)	A 6 1 K	47/36
A 6 1 K	47/04	(2006.01)	A 6 1 K	47/04
A 6 1 K	47/14	(2006.01)	A 6 1 K	47/14
A 6 1 K	9/20	(2006.01)	A 6 1 K	9/20

(32)優先日 平成31年4月17日(2019.4.17)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/835,460

(32)優先日 平成31年4月17日(2019.4.17)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/835,464

(32)優先日 平成31年4月17日(2019.4.17)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/835,465

(32)優先日 平成31年4月17日(2019.4.17)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/835,472

(32)優先日 平成31年4月17日(2019.4.17)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/835,474

(32)優先日 平成31年4月17日(2019.4.17)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/835,476

(32)優先日 平成31年4月17日(2019.4.17)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/835,477

(32)優先日 平成31年4月17日(2019.4.17)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/835,478

(32)優先日 平成31年4月17日(2019.4.17)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/835,479

(32)優先日 平成31年4月17日(2019.4.17)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/835,480

(32)優先日 平成31年4月17日(2019.4.17)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/835,481

(32)優先日 平成31年4月17日(2019.4.17)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/835,482

(32)優先日 平成31年4月17日(2019.4.17)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/835,484

(32)優先日 平成31年4月17日(2019.4.17)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/835,485

(32)優先日 平成31年4月17日(2019.4.17)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/893,110

(32)優先日 令和1年8月28日(2019.8.28)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/893,611

(32)優先日 令和1年8月29日(2019.8.29)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/946,159

(32)優先日 令和1年12月10日(2019.12.10)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,

OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,T
Z,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁護士 山本 健策

- (72)発明者 ロンデスブラ, デレク ジョン
イギリス国 ティーエス2 6 9キューエー ダラム, ハートルプール, リンデン グローブ 3 7
- (72)発明者 ブラウン, クリストファー
イギリス国 エヌイー9 6ティーフイ タイン アンド ウィア, ゲーツヘッド, チェリーツリー
ガーデنز 3 0
- (72)発明者 ノーゼン, ジュリアン スコット
イギリス国 エヌイー3 3 4ティーエイチ タイン アンド ウィア, サウス シールズ, ヘプス
コット テラス 3 6
- (72)発明者 ムーア, ジリアン
イギリス国 ティーエス2 1 2ジェイビー ダラム, セッジフィールド, マットフェン コート 2 2
- (72)発明者 パティル, ヘマント カシナート
イギリス国 ケーティー2 2 7エヌティー サリー, レザーヘッド, キングストン ロード 1 3
7シー
- (72)発明者 ニコラス, デイビッド イー.
アメリカ合衆国 ノースカロライナ 2 7 5 1 7, チャペル ヒル, ナッシュ 5 6 7 0 2
- (72)発明者 クロール, メーガン
イギリス国 ダブリューエー1 4 2ディーティー チェシャー, オルトリナム, アシュリー ロ
ード 1, 3アールディー フロア, コンパス パスファインダー リミテッド 気付
- (72)発明者 エリクソン, ハンス オーケ
イギリス国 ダブリューエー1 4 2ディーティー チェシャー, オルトリナム, アシュリー ロ
ード 1, 3アールディー フロア, コンパス パスファインダー リミテッド 気付
- (72)発明者 ゴールドスミス, ジョージ
イギリス国 ダブリューエー1 4 2ディーティー チェシャー, オルトリナム, アシュリー ロ
ード 1, 3アールディー フロア, コンパス パスファインダー リミテッド 気付
- (72)発明者 ヒッキー, モーリー タビサ
イギリス国 ダブリューエー1 4 2ディーティー チェシャー, オルトリナム, アシュリー ロ
ード 1, 3アールディー フロア, コンパス パスファインダー リミテッド 気付
- (72)発明者 ハーレー, ショーン
イギリス国 ダブリューエー1 4 2ディーティー チェシャー, オルトリナム, アシュリー ロ
ード 1, 3アールディー フロア, コンパス パスファインダー リミテッド 気付
- (72)発明者 マリエフスカイア, エカテリーナ
イギリス国 ダブリューエー1 4 2ディーティー チェシャー, オルトリナム, アシュリー ロ
ード 1, 3アールディー フロア, コンパス パスファインダー リミテッド 気付
- (72)発明者 マーウッド, リンジー
イギリス国 ダブリューエー1 4 2ディーティー チェシャー, オルトリナム, アシュリー ロ
ード 1, 3アールディー フロア, コンパス パスファインダー リミテッド 気付
- (72)発明者 マッカロク, ドラモンド イーウェン ジョー
イギリス国 ダブリューエー1 4 2ディーティー チェシャー, オルトリナム, アシュリー ロ
ード 1, 3アールディー フロア, コンパス パスファインダー リミテッド 気付
- (72)発明者 メドハースト, ローリー エマ
イギリス国 ダブリューエー1 4 2ディーティー チェシャー, オルトリナム, アシュリー ロ
ード 1, 3アールディー フロア, コンパス パスファインダー リミテッド 気付
- (72)発明者 ポールセン, ネイサン
イギリス国 ダブリューエー1 4 2ディーティー チェシャー, オルトリナム, アシュリー ロ
ード 1, 3アールディー フロア, コンパス パスファインダー リミテッド 気付
- (72)発明者 セリンベヨグル, アスリハン
イギリス国 ダブリューエー1 4 2ディーティー チェシャー, オルトリナム, アシュリー ロ

- ード 1, 3アールディーフロア, コンパスパスファインダーリミテッド 気付
(72)発明者 ソウラ, アナイス
イギリス国 ダブリューエー14 2ディーティーチェシャー, オルトリナム, アシュリー
ード 1, 3アールディーフロア, コンパスパスファインダーリミテッド 気付
(72)発明者 シューシアン, アマンダ タン
イギリス国 ダブリューエー14 2ディーティーチェシャー, オルトリナム, アシュリー
ード 1, 3アールディーフロア, コンパスパスファインダーリミテッド 気付
(72)発明者 ベラート, マノン セシル エリザベス
イギリス国 ダブリューエー14 2ディーティーチェシャー, オルトリナム, アシュリー
ード 1, 3アールディーフロア, コンパスパスファインダーリミテッド 気付
(72)発明者 ウィーラン, トバイアス パトリック
イギリス国 ダブリューエー14 2ディーティーチェシャー, オルトリナム, アシュリー
ード 1, 3アールディーフロア, コンパスパスファインダーリミテッド 気付
(72)発明者 ワイルド, ラース クリスティアン
イギリス国 ダブリューエー14 2ディーティーチェシャー, オルトリナム, アシュリー
ード 1, 3アールディーフロア, コンパスパスファインダーリミテッド 気付
(72)発明者 ライト, スティーブン
イギリス国 ダブリューエー14 2ディーティーチェシャー, オルトリナム, アシュリー
ード 1, 3アールディーフロア, コンパスパスファインダーリミテッド 気付
F ターム (参考) 4C076 AA36 AA53 BB01 CC01 CC04 CC07 CC11 CC15 CC16 CC17
DD29 DD47 EE31 EE38 GG01
4C086 AA01 AA02 DA38 GA15 MA01 MA04 MA35 MA37 NA05 NA14
ZA01 ZA02 ZA05 ZA06 ZA08 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA36 ZA42
ZA59 ZA68 ZA70 ZA81 ZB11 ZC21 ZC33 ZC35 ZC39